

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

ÁREA DE DERMATOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS Y CONCORDANCIA DEL TIPO VIRAL

DIRECTORES:

Dr. Angel Santos-Briz Terrón

Dr. Pablo de Unamuno Pérez

Alberto Romo Melgar

Salamanca, 2011



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
ÁREA DE DERMATOLOGÍA

D. PABLO DE UNAMUNO PÉREZ, CATEDRÁTICO DE DERMATOLOGÍA, Y **D. ÁNGEL SANTOS-BRIZ TERRÓN**, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA,

CERTIFICAN:

Que **D. ALBERTO ROMO MELGAR**, Licenciado en Medicina, ha realizado bajo nuestra Dirección la Tesis Doctoral titulada “**Infección por Virus del Papiloma Humano en varones pareja de mujeres infectadas y concordancia del tipo viral**”, y que dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, originalidad, evidencias científicas, calidad y méritos académicos suficientes para ser presentado como Memoria para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste firman el presente Certificado, en Salamanca, a 15 de julio de 2011.

Fdo.:P. de Unamuno Pérez

Fdo.: A. Santos-Briz Terrón

A mis padres y a Estefanía

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis es el resultado de un esfuerzo al que han contribuido múltiples personas, por lo que resulta imposible mencionar a todas ellas, obligándome a darles las gracias de manera colectiva.

De manera especial quiero agradecer al Dr. Angel Santos-Briz Terrón, facultativo especialista de área del Departamento de Anatomía Patológica del Complejo Asistencial de Salamanca y codirector de esta tesis, por su orientación y ayuda desde el momento en que se puso en marcha este proyecto, planteando hipótesis y metodología de investigación, supervisando el trabajo y animándome a seguir adelante en todo momento.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. Pablo de Unamuno Pérez, Catedrático de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, Jefe de Servicio de Dermatología del Complejo Asistencial de Salamanca y codirector de esta tesis, por el inestimable asesoramiento que me ha brindado durante la elaboración de este trabajo y su infinita paciencia con las interminables correcciones.

También merece mi máximo agradecimiento el Dr. Manuel Morán Estefanía, profesor asociado de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca y Jefe de Sección del Servicio de Dermatología del Complejo Asistencial de Salamanca, por haber constituido la mayor influencia durante mi formación como especialista en Dermatología, no sólo a nivel profesional y científico, sino también en el plano personal, en el que me ha orientado y apoyado en todo momento, llegando a ser un verdadero amigo.

Quiero extender también mi agradecimiento a la Dra. Manuela Yuste Chaves, profesora asociada de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca y facultativa especialista de área del Servicio de Dermatología del Complejo

Asistencial de Salamanca, que fue la primera en animarme a realizar la presente tesis doctoral. También quiero destacar la influencia que ha tenido en mi formación como especialista, por su concienzuda manera de trabajar y su inacabable paciencia.

También tengo que agradecer su ayuda al Dr. Ángel García Iglesias, profesor titular de Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca y Jefe de Sección de Ginecología del Complejo Asistencial de Salamanca por haber contribuido de manera decisiva a esta tesis, derivando la mayor parte de los pacientes sobre los que se realizó el estudio.

Merecen también mi agradecimiento todos los médicos del Servicio de Dermatología del Complejo Asistencial de Salamanca, quienes no sólo me ayudaron al derivarme pacientes para el estudio, sino que aportaron sus conocimientos y destrezas a mi formación como especialista. También tengo que agradecer también a los dermatólogos de Ambulatorio, por haberme remitido varios pacientes que fueron incluidos en el estudio.

También quiero agradecer al resto de la plantilla del Servicio de Dermatología del Complejo Asistencial de Salamanca, personal de enfermería, auxiliar, técnico y administrativo, por su colaboración.

Tengo que expresar mi agradecimiento a mis padres, que han sido un apoyo incondicional en todo momento, animándome a proseguir con el trabajo, asesorándome y llevando a cabo la ardua tarea de revisar las versiones más preliminares y menos pulidas del manuscrito.

Finalmente, agradezco de manera singular a Estefanía, no sólo por su inestimable colaboración con los aspectos técnicos, sin la cual no habría sido posible esta tesis, sino también por sus infinitos apoyo moral, paciencia, comprensión y cariño, que me han hecho más fácil concluir este trabajo.

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AIN: *Anal intraepithelial neoplasia* (neoplasia intraepitelial anal)

AR: Alto riesgo

ARN: Ácido ribonucleico

AT: *Array tube*

BPV: Virus del papiloma bovino

BR: Bajo riesgo

CA: California

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros de control y Prevención de Enfermedades)

CFTR: Regulador transmembrana de la fibrosis quística

CIN: *Cervical intraepithelial neoplasia* (Neoplasia intraepitelial cervical)

EE.UU.: Estados Unidos

HC2: *Hybrid Capture 2* ®

HF: Hibridación en filtro

HIS: Hibridación in situ

HSIL: *High grade squamous intraepithelial lesion* (lesión escamosa intraepitelial de alto grado)

IARC: *International Agency for Research on Cancer* (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer)

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

ICO: Instituto Catalán de Oncología

ITS: Infecciones de transmisión sexual

Kd: Kilodalton

LSIL: *Low grade squamous intraepithelial lesion* (lesion escamosa intraepitelial de bajo grado)

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

MN: Minnesota

NA: No aplicable

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: odds ratio

ORF: *Open reading frame* (marco de lectura abierta)

pb: Pares de bases

PCR: *Polymerase chain reaction* (reacción en cadena de la polimerasa)

PIN: *Penile intraepithelial neoplasia* (neoplasia intraepitelial peneana)

r.p.m: revoluciones por minuto

VaIN: *Vaginal intraepithelial neoplasia* (neoplasia intraepitelial vaginal)

VHS: Virus herpes simplex

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VIN: *Vulvar intraepithelial neoplasia* (neoplasia intraepitelial vulvar)

VLP: *Virus-like particles* (partículas similares a virus)

VPH: Virus del papiloma humano

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

WHO: *World Health Organization* (Organización Mundial de la Salud)

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN.....	1
1. Breve reseña histórica sobre la investigación en papilomavirus	2
2. Clasificación de los papilomavirus	4
3. Morfología del VPH	8
4. Genoma y proteínas del VPH	9
a. ORF E1	9
b. ORF E2.....	9
c. ORF E3	9
d. ORF E4.....	10
e. ORF E5	10
f. ORF E6.....	10
g. ORF E7	10
h. ORF L1	10
i. ORF L2.....	11
5. Patogenia de la infección por VPH.....	12
6. Respuesta inmunológica a la infección por VPH	14
7. Historia natural de la infección por VPH	16
8. Manifestaciones clínicas de la infección por VPH.....	18
9. Epidemiología de la infección genital por VPH.....	22
a. Transmisión	22
b. Prevalencia.....	22
a) Datos generales de prevalencia en mujeres	22
b) Datos generales de prevalencia en varones	25
c) Variación de la prevalencia en función de la edad	26
d) Variación de la prevalencia en función de la localización geográfica	28
e) Tipos virales más frecuentes.....	29
f) Multiinfección	30
c. Incidencia.....	30
d. Factores de riesgo	31
10. Concordancia del tipo viral aislado en los miembros de la pareja	33
11. MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR	
VPH.....	37
a. MÉTODOS NO MOLECULARES	37
a) Técnicas de inspección visual.....	37
b) Colposcopia	39
c) Citología e histopatología.....	40
b. MÉTODOS MOLECULARES	43
a) Detección de proteínas de VPH en tejidos infectados.....	43
b) Detección de ácidos nucleicos de VPH	44

i.	Métodos basados en PCR.....	44
ii.	Métodos comerciales de hibridación de ácidos nucleicos (Captura de Híbridos, Hybrid Capture®).....	45
iii.	Southern y Northern blot.....	46
iv.	Hibridación in-situ	46
c.	ESTUDIOS SEROLÓGICOS	47
II.-	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	49
III.-	MATERIAL Y MÉTODOS	53
1.	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS Y MUESTRAS	54
2.	ESTUDIO GENÉTICO	59
a.	BASES MOLECULARES DEL FUNCIONAMIENTO DEL KIT CLART® HPV2	62
b.	METODOLOGÍA DEL KIT CLART® HPV2	66
a)	Extracción y purificación del ADN	66
b)	Amplificación del ADN mediante PCR	69
c)	Visualización del producto amplificado.....	71
c.	COMPOSICIÓN DE LA MATRIZ DE PUNTOS DEL <i>MICROARRAY</i> :	72
IV.-	RESULTADOS.....	74
1.	RESULTADOS GENERALES SOBRE INFECCIÓN POR VPH EN VARONES.....	75
a.	PREVALENCIA	75
b.	TIPOS VIRALES	76
c.	INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES	78
2.	RESULTADOS EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS.....	80
a.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	80
b.	DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	82
a)	Antecedentes patológicos en los varones pareja de mujeres infectadas	82
b)	Infecciones de transmisión sexual en varones pareja de mujeres infectadas	85
c)	Otros datos epidemiológicos en los varones pareja de mujeres infectadas	87
i.	Tabaquismo.....	87
ii.	Duración de la relación de pareja.....	87
iii.	Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual.....	89
iv.	Tiempo transcurrido desde la última relación sexual	90
v.	Uso de preservativos	91
vi.	Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual	91
vii.	Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual	94

viii.	Parejas totales acumuladas a lo largo de la vida	96
ix.	Relaciones homosexuales.....	96
x.	Circuncisión	96
xi.	Lesiones clínicamente evidenciables	97
d)	Aspectos epidemiológicos de las mujeres	99
i.	Antecedentes patológicos.....	99
ii.	Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital.....	101
iii.	Uso de tabaco.....	103
iv.	Uso de anticoncepción hormonal	104
v.	Relaciones sexuales de las mujeres con personas ajenas a la pareja.....	105
vi.	Relaciones sexuales de las mujeres previamente a la constitución de la pareja actual	106
c.	TIPOS VIRALES EN LAS MUJERES	107
d.	INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES EN MUJERES	109
e.	PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VPH EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS	110
a)	Edad.....	111
b)	Antecedentes patológicos	112
c)	Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital	112
d)	Tabaquismo en el varón.....	113
e)	Duración de la relación de pareja	113
f)	Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual.....	116
g)	Tiempo transcurrido desde la última relación sexual con la pareja habitual	116
h)	Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual.....	117
i)	Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón	117
j)	Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón	118
k)	Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón	118
l)	Circuncisión.....	119
m)	Presencia de lesiones a la inspección directa.....	119
n)	Presencia de lesiones detectables con ácido acético.....	120
o)	Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer	121
p)	Tabaquismo en la mujer	121
q)	Uso de anticoncepción hormonal en la mujer	122
r)	Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual	123
s)	Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual.....	123
t)	Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	124
u)	Coinfección en la mujer.....	124
f.	TIPOS VIRALES EN LOS VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS	125

g.	INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS	130
a)	Edad	132
b)	Antecedentes patológicos	132
c)	Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital 133	
d)	Tabaquismo en el varón.....	133
e)	Duración de la relación de pareja	134
f)	Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual.....	134
g)	Tiempo transcurrido desde la última relación sexual con la pareja habitual 135	
h)	Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual	135
i)	Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón	136
j)	Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón	137
k)	Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón 137	
l)	Circuncisión.....	139
m)	Presencia de lesiones a la inspección directa.....	139
n)	Presencia de lesiones detectables con ácido acético.....	140
o)	Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer 140	
p)	Tabaquismo en la mujer	141
q)	Uso de anticoncepción hormonal en la mujer	141
r)	Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual	142
s)	Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual.....	142
t)	Presencia de tipos de alto riesgo en el varón	143
u)	Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer	143
v)	Coinfección en la mujer.....	143
h.	CONCORDANCIA DEL TIPO VIRAL	145
a)	Edad	146
b)	Antecedentes patológicos en el varón	147
c)	Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital en el varón	147
d)	Tabaquismo en el varón.....	148
e)	Duración de la relación de pareja	149
f)	Periodicidad de las relaciones con la pareja habitual	150
g)	Tiempo transcurrido desde la última relación sexual con la pareja habitual 151	
h)	Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual	151
i)	Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón	152
j)	Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón	153
k)	Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón 154	
l)	Circuncisión.....	154
m)	Presencia de lesiones a la inspección directa.....	155

n)	Presencia de lesiones detectables con ácido acético.....	156
o)	Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer 157	
p)	Tabaquismo en la mujer	157
q)	Uso de anticoncepción hormonal en la mujer	158
r)	Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual	159
s)	Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual.....	160
t)	Presencia de tipos de alto riesgo en el varón	160
u)	Infección por múltiples tipos virales en el varón.....	161
v)	Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	162
w)	Infección por múltiples tipos virales en la mujer	166
i.	RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO A 4 MESES	168
a)	Prevalencia.....	168
b)	Tipos virales	169
c)	Evolución del estado de infección de los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita con respecto a la primera	173
d)	Negativización total de la infección por VPH en varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita	174
i.	Edad	175
ii.	Presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita	175
iii.	Infección por múltiples tipos en la primera visita	176
iv.	Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital.....	176
v.	Tabaquismo en el varón	177
vi.	Duración de la relación de pareja.....	177
vii.	Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual.....	178
viii.	Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual	178
ix.	Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón	179
x.	Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón	179
xi.	Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón.....	180
xii.	Circuncisión	180
xiii.	Presencia de lesiones a la inspección directa	181
xiv.	Presencia de lesiones detectables con ácido acético.....	181
xv.	Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer	182
xvi.	Tabaquismo en la mujer	182
xvii.	Uso de anticoncepción hormonal en la mujer	183
xviii.	Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual	183
xix.	Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual	184
xx.	Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	184
xxi.	Coinfección en la mujer	185
e)	Negativización parcial de la infección por VPH en varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita.....	185
i.	Edad	187

ii.	Presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita	187
iii.	Infección por múltiples tipos en la primera visita	188
iv.	Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital.....	188
v.	Tabaquismo en el varón	189
vi.	Duración de la relación de pareja.....	189
vii.	Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual.....	190
viii.	Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual	191
ix.	Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón	191
x.	Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón	192
xi.	Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón.....	192
xii.	Circuncisión	193
xiii.	Presencia de lesiones a la inspección directa	193
xiv.	Presencia de lesiones detectables con ácido acético.....	194
xv.	Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer.....	194
xvi.	Tabaquismo en la mujer	195
xvii.	Uso de anticoncepción hormonal en la mujer	195
xviii.	Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual	196
xix.	Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual	196
xx.	Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	197
xxi.	Coinfección en la mujer	197
f)	Evolución de la infección por los diferentes tipos de VPH.....	198
g)	Positivización de pacientes negativos en la primera visita.....	200
h)	Adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita.....	201
i.	Edad	203
ii.	Presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita	203
iii.	Infección por múltiples tipos en la primera visita	203
iv.	Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital.....	204
v.	Tabaquismo en el varón	204
vi.	Duración de la relación de pareja.....	206
vii.	Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual.....	206
viii.	Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual	207
ix.	Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón	207
x.	Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón	208
xi.	Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón.....	208
xii.	Circuncisión	209
xiii.	Presencia de lesiones a la inspección directa	209
xiv.	Presencia de lesiones detectables con ácido acético.....	210

xv.	Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer.....	210
xvi.	Tabaquismo en la mujer	211
xvii.	Uso de anticoncepción hormonal en la mujer	211
xviii.	Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual	212
xix.	Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual	212
xx.	Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	213
xxi.	Coinfección en la mujer	213
j.	RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO A 8 MESES	214
a)	Prevalencia.....	214
b)	Tipos virales más frecuentes.....	216
c)	Evolución del estado de infección de los varones pareja de mujeres infectadas en la tercera visita con respecto a las anteriores.....	218
d)	Negativización total de la infección por VPH en varones pareja de mujeres infectadas en la tercera visita.....	219
e)	Negativización parcial de la infección por VPH en varones pareja de mujeres infectadas en la tercera visita	220
f)	Evolución de la infección por los diferentes tipos de VPH en la tercera visita	222
g)	Positivización en la tercera visita	224
h)	Adquisición de nuevos tipos virales en la tercera visita.....	225
V.- DISCUSIÓN		226
1. RESULTADOS GENERALES SOBRE INFECCIÓN POR VPH EN VARONES.....		227
a.	PREVALENCIA	227
b.	TIPOS VIRALES	228
c.	INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES	229
2. RESULTADOS EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS.....		230
a.	DATOS EN MUJERES.....	230
b.	PREVALENCIA	230
c.	TIPOS VIRALES	233
d.	INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES	233
a)	Prevalencia de infección múltiple.....	233
b)	Factores de riesgo para la infección múltiple	234
e.	CONCORDANCIA DEL TIPO VIRAL	235
a)	Frecuencia de la concordancia del tipo viral	235
i.	Concordancia total	235
ii.	Concordancia parcial.....	236
b)	Estudio de las causas de discordancia	237
i.	Adquisición de los tipos no coincidentes en relaciones sexuales con personas ajenas a la pareja habitual.....	238
ii.	Diferencias en el tropismo de los tipos virales.....	239
iii.	Influencia de la respuesta inmunitaria.....	239

f.	SEGUIMIENTO A 4 MESES	240
a)	Prevalencia.....	240
b)	Tipos virales	241
c)	Eliminación de tipos virales y negativización	241
d)	Adquisición de nuevos tipos virales	242
g.	SEGUIMIENTO A 8 MESES	243
a)	Prevalencia.....	243
b)	Eliminación de tipos virales y negativización	243
c)	Adquisición de nuevos tipos virales	244
VI.-	CONCLUSIONES.....	246
VII.-	BIBLIOGRAFÍA	250
ANEXOS		259

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de VPH clasificados en función de su riesgo de provocar cáncer de cuello uterino	7
Tabla 2. Funciones de las proteínas del VPH.....	11
Tabla 3. Cuadro resumen de los factores de riesgo para la infección por VPH	31
Tabla 4. Publicaciones sobre concordancia en el tipo viral aislado en los miembros de la pareja.....	33
Tabla 5. Metodología de los estudios de concordancia del tipo viral.....	34
Tabla 6. Resultados de concordancia de infección y del tipo viral en las publicaciones	36
Tabla 7. Resumen de los métodos para la detección de la infección por VPH	37
Tabla 8. Resumen de los mecanismos de seguridad del kit CLART® HPV2	61
Tabla 9. Resumen de las reacciones moleculares en que se basa el kit CLART® HPV2	62
Tabla 10. Ciclos de temperatura de la PCR.....	71
Tabla 11. Disposición de las sondas de ADN en el <i>microarray</i>	73
Tabla 12. Distribución de los resultados en varones	75
Tabla 13. Distribución de resultados valorables en varones.....	76
Tabla 14. Distribución de los tipos virales en los varones	77
Tabla 15. Diagrama de barras de la distribución de los tipos virales en los varones	78
Tabla 16. Coinfección en varones de la muestra general	79
Tabla 17. Coinfección en varones de la muestra general. Estadística descriptiva	79
Tabla 18. Estadística descriptiva de los varones pareja de mujeres infectadas. Tamaño muestral	80
Tabla 19. Estadística descriptiva de los varones pareja de mujeres infectadas. Edad de los varones	80
Tabla 20. Estadística descriptiva de los varones pareja de mujeres infectadas. Histograma de edades de los varones	81
Tabla 21. Estadística descriptiva de los varones pareja de mujeres infectadas. Edad de las mujeres	81
Tabla 22. Estadística descriptiva de los varones pareja de mujeres infectadas. Histograma de edades de las mujeres	82
Tabla 23. Antecedentes patológicos de los varones pareja de mujeres infectadas.....	83

Tabla 24. Diagrama de barras de los antecedentes patológicos de los varones pareja de mujeres infectadas	84
Tabla 25. Relación de los antecedentes patológicos de los varones pareja de mujeres infectadas	84
Tabla 26. Prevalencia de infecciones de transmisión sexual y enfermedades del área genital en los varones pareja de mujeres infectadas	85
Tabla 27. Diagrama de barras de ITS y enfermedades del área genital en varones pareja de mujeres infectadas.....	86
Tabla 28. Relación de las infecciones de transmisión sexual y las enfermedades del área genital de los varones pareja de mujeres infectadas	86
Tabla 29. Prevalencia de tabaquismo en la muestra de varones pareja de mujeres infectadas	87
Tabla 30. Estadística descriptiva de la duración de la relación de pareja (meses)	88
Tabla 31. Rangos de duración de la relación de pareja	88
Tabla 32. Estadística descriptiva de la periodicidad de las relaciones sexuales de los varones pareja de mujeres infectadas con su pareja habitual	89
Tabla 33. Rangos de periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual ...	89
Tabla 34. Estadística descriptiva del periodo de tiempo, en días, desde la última relación sexual de los varones pareja de mujeres infectadas.....	90
Tabla 35. Rangos de tiempo en días desde la última relación sexual de los varones pareja de mujeres infectadas.....	90
Tabla 36. Uso de preservativos por los varones pareja de mujeres infectadas con su pareja habitual.....	91
Tabla 37. Frecuencia de relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual.....	92
Tabla 38. Estadística descriptiva del número de pareja ajenas a la habitual	92
Tabla 39. Estadística descriptiva del tiempo en meses desde la última relación sexual del varón con mujeres ajenas a la pareja	93
Tabla 40. Uso de preservativos con parejas ajenas a la habitual	93
Tabla 41. Relaciones sexuales de los varones pareja de mujeres infectadas previamente a la constitución de la pareja actual	94
Tabla 42. Estadística descriptiva del tiempo en meses desde la última relación sexual del varón previa a la pareja actual y el inicio de esta	95
Tabla 43. Uso de preservativos con las parejas previas a la actual	95

Tabla 44. Estadística descriptiva del número total de parejas totales a lo largo de la vida por los varones pareja de mujeres infectadas	96
Tabla 45a. Frecuencia de circuncisión en los varones pareja de mujeres infectadas. Diagrama de sectores.....	96
Tabla 45b. Frecuencia de circuncisión en los varones pareja de mujeres infectadas. Tabla de frecuencias	97
Tabla 46. Frecuencia de lesiones por VPH a la inspección genital en los varones pareja de mujeres infectadas.....	97
Tabla 47. Frecuencia de lesiones en el examen con ácido acético en los varones pareja de mujeres infectadas.....	98
Tabla 48. Frecuencia de antecedentes patológicos en las mujeres (excluyendo ITS) ...	99
Tabla 49. Diagrama de barras de los antecedentes patológicos de las mujeres.....	100
Tabla 50. Relación de los antecedentes patológicos de las mujeres.....	100
Tabla 51. Frecuencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) y patología del área genital en las mujeres	101
Tabla 52. Diagrama de barras de las infecciones de transmisión sexual y la patología del área genital en las mujeres	102
Tabla 53. Relación de las infecciones de transmisión sexual y la patología genital en las mujeres	102
Tabla 54. Frecuencia de uso de tabaco por las mujeres.....	103
Tabla 55. Frecuencia de uso de anticoncepción hormonal por las mujeres.....	104
Tabla 56. Frecuencia de relaciones sexuales con personas ajenas a la pareja por parte de las mujeres	105
Tabla 57. Tiempo en meses desde la última relación sexual de la mujer con personas ajenas a la pareja.....	106
Tabla 58. Frecuencia de relaciones sexuales de las mujeres previamente a la constitución de la pareja actual.....	106
Tabla 59. Estadística descriptiva del tiempo en meses desde la última relación sexual de la mujer previa a la pareja actual y el inicio de esta	107
Tabla 60. Diagrama de barras de la distribución de tipos virales en las mujeres	107
Tabla 61. Distribución de los tipos virales en mujeres	108
Tabla 62. Coinfección en mujeres	109
Tabla 63. Coinfección en varones de la muestra general. Estadística descriptiva	110

Tabla 64. Prevalencia de infección por VPH basal de los varones pareja de mujeres infectadas	110
Tabla 65. Tabla de contingencia de la infección por VPH en el varón frente a la edad en años	111
Tabla 66. Diagrama de barras de la prevalencia de infección por VPH en el varón en función de la edad.....	111
Tabla 67. Tabla de contingencia de la infección por VPH en el varón pareja d mujer infectada frente a sus antecedentes patológicos	112
Tabla 68. Tabla de contingencia de la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada frente a sus antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología genital	112
Tabla 69. Tabla de contingencia de la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada frente al tabaquismo	113
Tabla 70. Tabla de contingencia de la infección por VPH el varón pareja de mujer infectada frente a la duración de la relación (meses).....	114
Tabla 71. Diagrama de barras de la prevalencia de infección por VPH en el varón en función de la duración de la relación de pareja	114
Tabla 72. Tabla de contingencia de la infección por VPH el varón de edad igual o menor de 32 años, pareja de mujer infectada, frente a la duración de la relación (meses)	115
Tabla 73. Tabla de contingencia de la infección por VPH el varón de edad mayor de 32 años, pareja de mujer infectada, frente a la duración de la relación (meses)	115
Tabla 74. Tabla de contingencia de la periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual (en número de relaciones sexuales al año) frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	116
Tabla 75. Tabla de contingencia del tiempo en días desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	116
Tabla 76. Tabla de contingencia del uso de preservativos por el varón pareja de mujer infectada en las relaciones con la misma y la infección múltiple en él	117
Tabla 77. Tabla de contingencia de las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual y la infección por VPH en él	117

Tabla 78. Tabla de contingencia de las relaciones heterosexuales del varón pareja de mujer infectada previas a la constitución de la pareja actual y la infección por VPH en él	118
Tabla 79. Tabla de contingencia del número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón pareja de mujer infectada y la infección por VPH en él.....	118
Tabla 80. Tabla de contingencia de la circuncisión frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	119
Tabla 81. Tabla de contingencia de las lesiones visibles a la inspección directa frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	119
Tabla 82. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo de la inspección genital directa como medio diagnóstico para la infección por VPH en el varón	120
Tabla 83. Tabla de contingencia de las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	120
Tabla 84. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo del examen genital con ácido acético como medio diagnóstico para la infección por VPH en el varón	121
Tabla 85. Tabla de contingencia de los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer y la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	121
Tabla 86. Tabla de contingencia del tabaquismo en la mujer frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	122
Tabla 87. Tabla de contingencia de la anticoncepción hormonal en la mujer frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	122
Tabla 88. Tabla de contingencia de las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	123
Tabla 89. Tabla de contingencia de las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	123
Tabla 90. Tabla de contingencia de la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	124
Tabla 91. Tabla de contingencia de la infección múltiple en la mujer frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.....	124

Tabla 92. Diagrama de barras de la distribución de tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas.....	125
Tabla 93. Distribución de los tipos virales en varones pareja de mujeres infectadas..	126
Tabla 94. Frecuencia de infección por virus de alto riesgo en los varones pareja de mujeres infectadas	127
Tabla 95. Distribución comparada de los tipos virales en los varones y en las sus parejas femeninas	128
Tabla 96. Diagrama de barras comparativo de la distribución de los diferentes tipos virales en los varones y en las mujeres.....	129
Tabla 97. Diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infección por VPH 52 entre los varones y las mujeres	129
Tabla 98. Diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infección por VPH 58 entre los varones y las mujeres	130
Tabla 99. Diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infección por VPH 82 entre los varones y las mujeres	130
Tabla 100. Tabla de frecuencias del número de tipos virales aislados en los varones pareja de mujeres infectadas.....	131
Tabla 101. Frecuencia de infección por tipos virales múltiples en los varones pareja de mujeres infectadas	131
Tabla 102. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y los rangos de edad.....	132
Tabla 103. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y sus antecedentes patológicos	132
Tabla 104. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y sus antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología genital	133
Tabla 105. Tabla de contingencia de la infección múltiple y el tabaquismo en el varón	133
Tabla 106. Tabla de contingencia de la infección por múltiples en el varón y la duración de su relación de pareja (meses).....	134
Tabla 107. Tabla de contingencia de la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año) y la infección múltiple en el varón	134
Tabla 108. Tabla de contingencia del tiempo en días desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual y la infección múltiple en el varón	135

Tabla 109. Tabla de contingencia del uso de preservativos por el varón en las relaciones con su pareja habitual y la infección múltiple en el mismo.....	135
Tabla 110. Tabla de contingencia de las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual y la infección múltiple en él	136
Tabla 111. Diagrama de barras de la asociación entre la infección por múltiples tipos virales y las relaciones sexuales con terceras personas	136
Tabla 112. Tabla de contingencia de las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual y la infección múltiple en él.....	137
Tabla 113. Tabla de contingencia del número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón y la infección múltiple en él	138
Tabla 114. Diagrama de barras de la asociación entre la infección por múltiples tipos virales y el número total de parejas a lo largo de la vida.....	138
Tabla 115. Tabla de contingencia de la circuncisión y la infección múltiple en el varón	139
Tabla 116. Tabla de contingencia de las lesiones visibles a la inspección directa y la infección por múltiples tipos virales en el varón.....	139
Tabla 117. Tabla de contingencia de las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético y la infección por múltiples tipos de VPH en el varón.....	140
Tabla 118. Tabla de contingencia de los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer y la infección múltiple en el varón	140
Tabla 119. Tabla de contingencia del tabaquismo en la mujer y la infección múltiple en el varón	141
Tabla 120. Tabla de contingencia de la anticoncepción hormonal en la mujer frente a la infección múltiple en el varón	141
Tabla 121. Tabla de contingencia de las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja frente a la infección múltiple en el varón	142
Tabla 122. Tabla de contingencia de las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual frente a la infección múltiple en el varón	142
Tabla 123. Tabla de contingencia de la infección múltiple y la presencia de tipos de alto riesgo en el varón.....	143
Tabla 124. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	143

Tabla 125. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y la infección múltiple en la mujer.....	144
Tabla 126. Resumen de los factores de riesgo para infección por múltiples tipos de VPH en el varón	144
Tabla 127a. Frecuencia de los diferentes grados de concordancia del tipo viral entre los miembros de la pareja. Diagrama de sectores	145
Tabla 127b. Frecuencia de los diferentes grados de concordancia del tipo viral entre los miembros de la pareja. Tabla de frecuencias.....	146
Tabla 128. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la edad en el varón	146
Tabla 129. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la edad en el varón	146
Tabla 130. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a los antecedentes patológicos del varón.....	147
Tabla 131. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a los antecedentes patológicos del varón.....	147
Tabla 132. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y patología genital del varón.....	148
Tabla 133. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y patología genital del varón.....	148
Tabla 134. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al tabaquismo en el varón	148
Tabla 135. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al tabaquismo en el varón	149
Tabla 136. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la duración de la relación de pareja (meses)	149
Tabla 137. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la duración de la relación de pareja (meses)	149
Tabla 138. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año).....	150
Tabla 139. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año)	150
Tabla 140. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al tiempo en días desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual.....	151

Tabla 141. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al tiempo en días desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual.....	151
Tabla 142. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al uso de preservativos por el varón en las relaciones con su pareja habitual	152
Tabla 143. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al uso de preservativos por el varón en las relaciones con su pareja habitual	152
Tabla 144. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual.....	152
Tabla 145. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual.....	153
Tabla 146. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual	153
Tabla 147. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual	153
Tabla 148. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón.....	154
Tabla 149. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón.....	154
Tabla 150. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la circuncisión ...	155
Tabla 151. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la circuncisión	155
Tabla 152. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las lesiones visibles a la inspección directa.....	155
Tabla 153. Tabla de contingencia de la concordancia parcia frente a las lesiones visibles a la inspección directa.....	156
Tabla 154. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético.....	156
Tabla 155. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético.....	156
Tabla 156. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer	157
Tabla 157. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer...	157
Tabla 158. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al tabaquismo en la mujer	158

Tabla 159. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al tabaquismo en la mujer.....	158
Tabla 160. Tabla de contingencia de concordancia total frente a la anticoncepción hormonal en la mujer.....	158
Tabla 161. Tabla de contingencia de concordancia parcial frente a la anticoncepción hormonal en la mujer.....	159
Tabla 162. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja.....	159
Tabla 163. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja.....	159
Tabla 164. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual	160
Tabla 165. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual	160
Tabla 166. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la presencia de tipos de alto riesgo en el varón.....	161
Tabla 167. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la presencia de tipos de alto riesgo en el varón	161
Tabla 168. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la infección por múltiples tipos virales en el varón	161
Tabla 169. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la infección por múltiples tipos virales en el varón	162
Tabla 170. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	162
Tabla 171. Diagrama de barras de la relación entre el riesgo viral y la concordancia total	163
Tabla 172. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la presencia de tipos de bajo riesgo en la mujer.....	163
Tabla 173. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	164
Tabla 174. Relación de la proporción de parejas concordantes para cada tipo viral...	165
Tabla 175. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la infección múltiple en la mujer	166

Tabla 176. Diagrama de barras de la relación entre la infección múltiple y la concordancia total.....	166
Tabla 177. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la infección por un único tipo viral en la mujer.....	167
Tabla 178. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la infección múltiple en la mujer.....	167
Tabla 179. Resumen de los factores de riesgo para la concordancia total de los tipos virales	167
Tabla 180. Distribución de los resultados de la determinación de VPH en la segunda visita	168
Tabla 181. Tabla de contingencia de la prevalencia de infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la primera visita...	169
Tabla 182. Distribución de tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita: Diagrama de barras	169
Tabla 183. Distribución de los tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita: Tabla de frecuencias.....	170
Tabla 184. Distribución de tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas comparada entre primera y segunda visita. Diagrama de barras	171
Tabla 185. Distribución de tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas comparada entre primera y segunda visita. Tabla de frecuencias	172
Tabla 186. Evolución del estado de infección de los varones pareja de mujeres infectadas de la primera a la segunda visita	173
Tabla 187. Frecuencia de negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita	174
Tabla 188. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la edad	175
Tabla 189. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la presencia de tipos virales de alto riesgo	176
Tabla 191. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a sus antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología genital.....	177
Tabla 192. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente al tabaquismo	177

Tabla 193. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la duración de su relación de pareja (meses)	178
Tabla 194. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año).....	178
Tabla 195. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente al uso de preservativos por el varón en las relaciones con su pareja habitual	179
Tabla 196. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual.....	179
Tabla 197. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual	180
Tabla 198. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón.....	180
Tabla 199. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la circuncisión	181
Tabla 200. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las lesiones visibles a la inspección directa	181
Tabla 201. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético.....	182
Tabla 202. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer	182
Tabla 203. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente al tabaquismo en la mujer.....	183

Tabla 204. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la anticoncepción hormonal en la mujer.....	183
Tabla 205. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja	184
Tabla 206. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual.....	184
Tabla 207. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	185
Tabla 208. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la infección múltiple en la mujer	185
Tabla 210. Frecuencia de eliminación parcial de la infección por VPH	186
Tabla 211. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la edad.....	187
Tabla 212. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de tipos virales de alto riesgo	188
Tabla 212. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de una infección por múltiples tipos virales en la primera visita	188
Tabla 214. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al tabaquismo.....	189
Tabla 215. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la duración de la relación de pareja (meses).....	190
Tabla 216. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año)	190

Tabla 217. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a al uso de preservativos en las relaciones con su pareja habitual	191
Tabla 219. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual ..	192
Tabla 220. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón	192
Tabla 222 Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las lesiones visibles a la inspección directa	193
Tabla 223. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético	194
Tabla 224. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer	194
Tabla 225 Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al tabaquismo en la mujer.....	195
Tabla 226. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la anticoncepción hormonal en la mujer.....	195
Tabla 227. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja	196
Tabla 228. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual.....	196
Tabla 229. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer	197

Tabla 230. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la infección múltiple en la mujer.....	197
Tabla 231. Proporción de negativización en la segunda visita para cada tipo viral. Diagrama de barras.....	198
Tabla 232. Proporción de negativización en la segunda visita para cada tipo viral. Tabla de frecuencias.....	199
Tabla 233. Proporción de negativización en la segunda visita de los tipos virales más frecuentes.....	200
Tabla 234. Frecuencia de positivización en la segunda visita.....	201
Tabla 235. Frecuencia de adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita ...	202
Tabla 236. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la edad.....	203
Tabla 237. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita.....	203
Tabla 238. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de una infección por múltiples tipos virales en la primera visita.....	204
Tabla 239. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a sus antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología genital.....	204
Tabla 240. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al tabaquismo	205
Tabla 241. Diagrama de barras comparativo de la frecuencia de adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en pacientes fumadores y no fumadores.....	205
Tabla 242. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la duración de la relación de pareja (meses)	206
Tabla 243. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año).....	206

Tabla 244. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a al uso de preservativos en las relaciones con su pareja habitual	207
Tabla 246. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual	208
Tabla 247. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón.....	208
Tabla 249 Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las lesiones visibles a la inspección directa	209
Tabla 250. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético.....	210
Tabla 251. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer	210
Tabla 252. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al tabaquismo en la mujer.....	211
Tabla 254. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja.....	212
Tabla 255. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual	212
Tabla 256. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer.....	213
Tabla 257. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la infección múltiple en la mujer	213

Tabla 258. Prevalencia de infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la tercera visita.....	214
Tabla 259. Tabla de contingencia de la prevalencia de VPH en la tercera visita con respecto a la primera.....	215
Tabla 260. Tabla de contingencia de la prevalencia de VPH en la tercera visita con respecto a la segunda	215
Tabla 261. Distribución de tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas en la tercera visita. Diagrama de barras.	216
Tabla 262. Distribución de tipos virales en la tercera visita en los varones pareja de mujeres infectadas. Tabla de frecuencias	217
Tabla 263a. Evolución de la infección de la segunda a la tercera visita (diagrama de sectores).....	218
Tabla 263b. Evolución de la infección de la segunda a la tercera visita (tabla de frecuencias).....	219
Tabla 264. Frecuencia de negativización de la infección en la tercera visita en los varones pareja de mujeres infectadas	219
Tabla 265. Tabla de contingencia comparando la frecuencia de negativización en la segunda y la tercera visitas	220
Tabla 266. Frecuencia de eliminación en la tercera visita de alguno de los tipos virales presentes en la segunda visita.....	221
Tabla 267. Proporción de negativización en la tercera visita para cada tipo viral. Diagrama de barras	222
Tabla 268. Proporción de negativización en la tercera visita para cada tipo viral. Tabla de frecuencias.	223
Tabla 269. Frecuencia de positivización en la tercera visita de pacientes negativos para VPH en la segunda	224
Tabla 270. Frecuencia de adquisición de nuevos tipos virales en la tercera visita.....	225
Tabla 270. Publicaciones sobre la prevalencia por VPH en varones pareja de mujeres infectadas comparables a nuestro estudio.....	232
Tabla 271. Publicaciones sobre concordancia total del tipo viral comparables a nuestro estudio.....	235
Tabla 272. Publicaciones sobre concordancia parcial de los tipos virales	236

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Harald zur Hausen ³	3
Figura 2. Árbol filogenético del VPH, conteniendo las secuencias de 118 especies de VPH ¹	5
Figura 3. Morfología del VPH	8
Figura 4. Lesiones genitales benignas por VPH:.....	18
Figura 5. Verruga vulgar en labio inferior.....	19
Figura 6. Carcinoma epidermoide lingual.....	20
Figura 7. Carcinoma epidermoide en el dorso de la mano de una paciente inmunosuprimida por un trasplante renal	21
Figura 8. Repercusión global estimada de la infección por VPH en cuello uterino.....	23
Figura 9. Incidencia anual de los diferentes tipos de cánceres en mujeres en España..	24
Figura 10. Incidencia anual de los diferentes tipos de cánceres en mujeres de 15 a 44 años en España	25
Figura 11. Prevalencia de infección por VPH en mujeres con citología normal en diferentes países.....	27
Figura 12. Múltiples verrugas genitales en el glande y en el prepucio de un paciente.	38
Figura 13. Cérvix uterino de aspecto normal	38
Figura 14. Citología ginecológica	41
Figura 15. Coilocitosis	42
Figura 16. Histopatología de un condiloma acuminado.....	42
Figura 17. Hisopo con torunda de algodón	56
Figura 18. Condilomas y lesiones acetoblancas	56
Figura 19. DermLite Alumina	57
Figura 20. Apósito <i>Tegaderm Film</i>	57
Figura 21. Kit CLART [®] HPV2	59
Figura 22. <i>Array tube</i>	60
Figura 24. Lector Clondiag Chip Technologies GMBH	61
Figura 25. Separación de un fragmento de la región L1 de 450 pb del resto del genoma viral.....	63
Figura 26. Amplificación del fragmento de ADN mediante PCR, con marcaje de biotina.....	63
Figura 27. Hibridación	64

Figura 28. Unión del complejo estreptavidina-peroxidasa a la biotina	65
Figura 29. Precipitación de la o-dianisidina para dar lugar a la matriz de puntos	65
Figura 30. Resuspensión de las células exfoliadas mediante agitación en <i>vórtex</i>	66
Figura 31. Colocación de los tubos en la centrífuga	67
Figura 32. Termobloque con tubos a 70° C.....	68
Figura 33. Termociclador	70
Figura 34. Tubos colocados en el termociclador.....	70
Figura 35. Pantalla de resultados del lector.....	72
Figura 36. Fotografía de un <i>microarray</i> correspondiente a un resultado negativo válido	73

I.- INTRODUCCIÓN

1. BREVE RESEÑA HISTÓRICA SOBRE LA INVESTIGACIÓN EN PAPILOMAVIRUS

La investigación de los papilomavirus empezó hace más de 100 años, concretamente cuando en 1896 McFadyean y Hobday demostraron la transmisión acelular de las verrugas en los perros. Este hallazgo se siguió del de Ciuffo, que publicó en 1907 la transmisión de las verrugas en humanos. No obstante, la investigación en este campo no volvió a despertar el interés de la comunidad médica hasta casi 80 años después, cuando se demostró la relación entre algunas infecciones específicas por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino, basándose en técnicas empleadas previamente para detectar ADN del virus de Epstein-Barr en linfoma de Burkitt y en cáncer nasofaríngeo. Estas técnicas se aplicaron para detectar ADN de virus herpes *simplex* tipo 2 (VHS-2) en cáncer de cuello uterino, dada la asociación estadística entre tener una serología positiva para dicho virus y padecer cáncer de cuello uterino. Al no demostrarse la presencia de ADN de VHS-2, y dado que la epidemiología del cáncer de cuello uterino sugería ciertamente una causa infecciosa, se investigaron otros patógenos de transmisión sexual, llegándose finalmente, en 1983, al hallazgo, mediante *Southern blot*, de ADN de VPH tipo 16 en cánceres de cuello uterino¹, descubrimiento que le valió a Harald zur Hausen (fig. 1) el Premio Nobel de Medicina en 2008, junto con Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi, descubridores del VIH².

Otras líneas clásicas de investigación en papilomavirus son la relacionada con la epidermodisplasia verruciforme y las de los papilomavirus bovinos y del conejo de cola blanca¹.



Figura 1. Harald zur Hausen³

2. CLASIFICACIÓN DE LOS PAPILOMAVIRUS

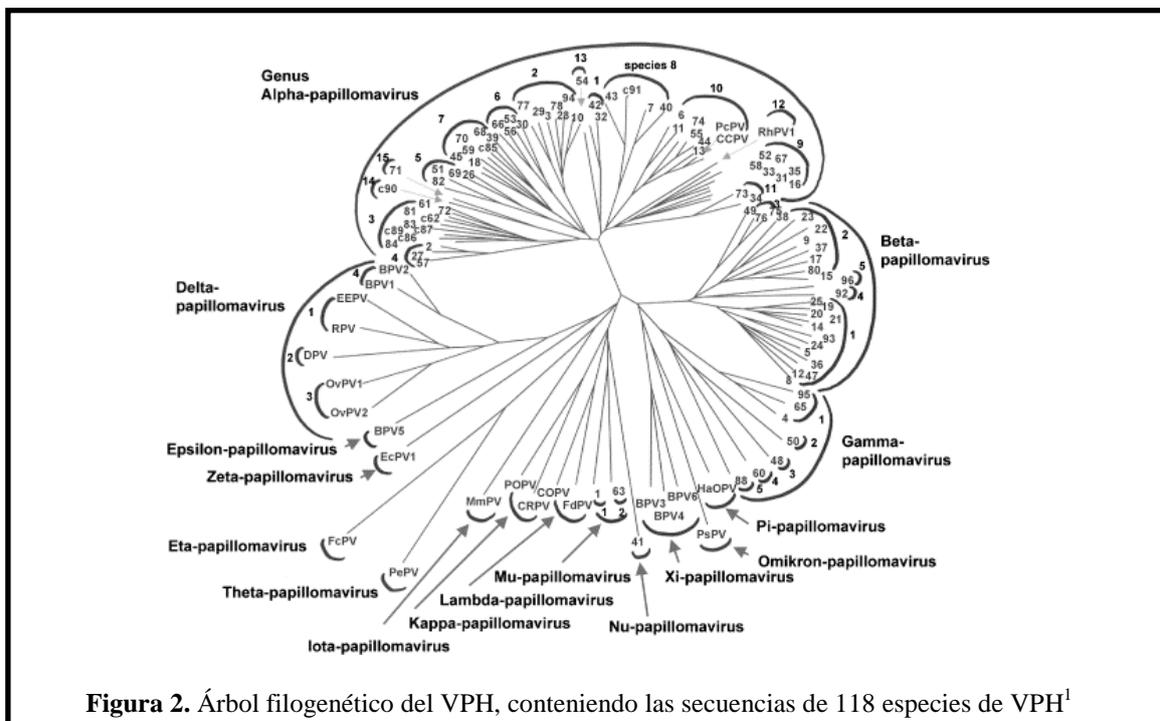
El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae*. Históricamente se los incluyó en la familia *Papovaviridae*, de la que también formaban parte los *Poliomavirus* y el virus vacuolizante de los simios (SV-40)⁴, debido a que todos ellos son virus desnudos con ADN circular de doble hélice y cápside esférica. Sin embargo, posteriormente se ha comprobado que los papilomavirus y los poliomavirus son muy diferentes en el tamaño de su genoma y la organización del mismo, y que no comparten secuencias de aminoácidos ni de nucleótidos, por lo que actualmente se los reconoce como dos familias diferentes, *Papillomaviridae* y *Poliomaviridae*⁵.

Dentro de la familia *Papillomaviridae* existen virus que afectan a diferentes animales vertebrados. Característicamente las distintas especies de este virus del papiloma tienden a ser muy específicas en su replicación, que suele realizarse en una sola especie animal. Además, la mayoría de los papilomavirus (y entre ellos el VPH) tienen especificidad celular, y solo afectan células de epitelios escamosos, cutáneas o mucosas (farínge, esófago, tracto genital), dando lugar solo a lesiones proliferativas de origen epitelial⁴. Solo los papilomavirus bovinos (BPV) 1 y 2 han demostrado tener capacidad para infectar células mesenquimales y de transmitirse entre varias especies¹.

Hasta la fecha se han aislado y secuenciado totalmente más de 100 tipos de VPH, en función de las similitudes de su secuencia genética, por lo que se los denomina *genotipos*. Estos tipos parecen ser muy estables, y son poco frecuentes los cambios en la secuencia genómica del virus debido a recombinación o a mutaciones¹. No debe usarse el término *serotipo* pues los medios serológicos no permiten distinguir generalmente unos tipos de VPH de otros⁴.

El ORF L1 es la región del genoma de los papilomavirus más conservada, por lo que se ha utilizado para diferenciar los nuevos tipos virales. Se define un nuevo tipo de papilomavirus cuando la secuencia de su ORF L1 difiere más de un 10% del tipo conocido más similar. Las diferencias entre un 2% y un 10% definirían un subtipo, y las inferiores al 2%, una variante⁵.

El estudio de la secuencia genómica de los VPH, además de servir para clasificarlos en tipos, también se utiliza para hacer grupos taxonómicos con estos, en función de las similitudes de dicha secuencia. De esta manera, se define un *género* como un conjunto de tipos de VPH que comparten al menos el 60% de la secuencia del ORF L1. Dentro de un género hay varias *especies*, y en cada una de ellas se distinguen varios tipos de VPH, que guardan entre un 60 y un 70% de similitud en la secuencia de ORF L1. Dentro de cada especie, asimismo, existen varias subespecies, que incluyen tipos de VPH que comparten entre un 71% y un 91% de la secuencia de ORF L1⁵.



La clasificación en géneros es útil, ya que agrupa virus relacionados filogenéticamente, pero biológicamente distintos. A su vez, la especie reúne tipos virales próximos no solo en su filogenia, sino también en sus propiedades biológicas y patogénicas. Por ejemplo, todos los virus de la misma especie que el VPH 2 (*Alpha-papillomavirus*, especie 4) producen verrugas vulgares, y todos los de la especie del VPH 16 (*Alpha-papillomavirus*, especie 9) aparecen en el cáncer de cuello de útero y en sus lesiones precursoras⁵.

Además de los tipos totalmente secuenciados, se han identificado varios centenares de papilomavirus en forma de pequeños fragmentos de ADN⁵.

Los distintos tipos de VPH se pueden clasificar también según su tropismo por los epitelios cutáneos o genitales. Existen unos 40 tipos genitales, que se subdividen a su vez, en función de su capacidad para producir cáncer de cuello uterino, en tipos de alto riesgo u oncogénicos, y tipos de bajo riesgo o no oncogénicos (tabla 1). Los virus de alto riesgo incluyen los tipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 y 85. Estos virus producen cáncer de cuello uterino, ano y otros cánceres del área genital. Se detecta ADN de VPH en el 99% de los cánceres de cuello uterino y, en concreto, el 70% de los casos de este cáncer a nivel mundial se deben a los tipos 16 y 18 del mismo. Entre los tipos de bajo riesgo se incluyen el 6, 11, 32, 40, 42, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 87, 89 y 91. Producen habitualmente verrugas genitales, papilomatosis recurrente laríngea y cambios de bajo grado en el cuello uterino^{6,7}.

RIESGO	TIPOS VIRALES
ALTO	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 y 85
BAJO	6, 11, 32, 40, 42, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 87, 89 y 91

Tabla 1. Tipos de VPH clasificados en función de su riesgo de provocar cáncer de cuello uterino

3. MORFOLOGÍA DEL VPH

El VPH es un virus desnudo, de pequeño tamaño (55 nm), con una sola molécula de ADN circular de doble hélice, de 8000 pares de bases (pb), unida a histonas celulares. Tiene una cápside de morfología icosaédrica, con 72 capsómeros pentaméricos (fig.3). Las proteínas que componen la cápside son dos, y se denominan L1, de 55 Kd y que representa el 80% de las proteínas del virus; y L2, de 70 Kd. Ambas proteínas están codificadas por el genoma viral^{1,4}.

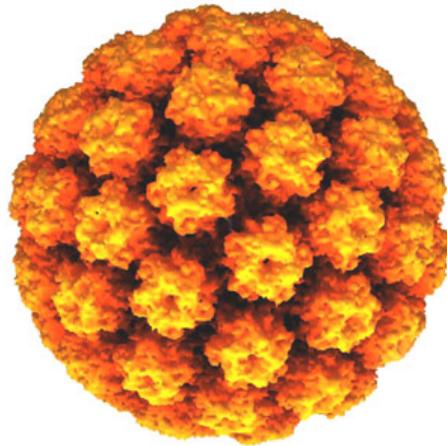


Figura 3. Morfología del VPH

(Fuente: HPV© AJ Cann. <http://www.flickr.com/photos/ajc1/277161177/in/photostream> CC BY-NC
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/deed.es>)

4. GENOMA Y PROTEÍNAS DEL VPH

El genoma de los papilomavirus tiene alrededor de ocho marcos de lectura abierta (*open reading frames*, ORF), que se transcriben de una única hebra de ADN. Los ORF se dividen en tres partes funcionales: la región E (*early*, denominada así por su participación temprana en el ciclo de replicación del VPH), que codifica las proteínas E1 a E7, necesarias para la replicación viral; la región L (*late*, que se activa más tardíamente en el ciclo celular), que codifica las proteínas estructurales L1 y L2, necesarias para el ensamblaje de la cápside viral; finalmente existe una parte no codificante, conocida como región larga de control (LCR, *long control region*), que contiene los elementos *cis* necesarios para la replicación y la transcripción del ADN viral^{4,8}.

A. ORF E1

Las proteínas E1 y E2 actúan como factores que reconocen el origen de la replicación. La proteína E1 es una ATPasa y DNA helicasa que reconoce y se une al origen de la replicación viral en forma de hexámero.

B. ORF E2

La proteína E2 es el regulador principal de la transcripción del genoma viral, y actúa uniéndose a E1 y llevándolo al origen de la replicación¹.

C. ORF E3

Se desconoce la función del ORF E3⁹.

D. ORF E4

E4, a pesar de su nombre, está implicada en las fases finales del ciclo vital del VPH. Esta proteína se une al citoesqueleto y localiza el dominio nuclear 10 y provoca una parada del ciclo celular en fase G2¹.

E. ORF E5

E5 actúa tanto en las fases tempranas como finales del ciclo. Induce una proliferación celular descontrolada, posiblemente uniéndose a receptores de factores de crecimiento y otras proteín-kinasas. Además, inhibe la apoptosis y el tráfico de complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) a la superficie celular¹.

F. ORF E6

E6 induce síntesis de DNA y evita la diferenciación celular, mediante la interacción con cuatro clases de proteínas celulares, a saber, co-activadores transcripcionales, proteínas implicadas en la polaridad y motilidad celular, proteínas supresoras tumorales e inductoras de la apoptosis (fundamentalmente p53) y factores de replicación y reparación del DNA¹.

G. ORF E7

E7 provoca una replicación celular descontrolada, interaccionando con las histona-acetil-transferasas, con reguladores negativos del ciclo celular y con proteínas supresoras tumorales (principalmente p105Rb)¹.

H. ORF L1

L1 es la proteína estructural mayor, que se ensambla en capsómeros pentaméricos, que, a su vez, formarán la cápside. Además de esta función estructural interacciona con receptores celulares y es la que alberga epítomos neutralizantes¹.

I. ORF L2

L2 es la proteína estructural menor. Sirve para interactuar con el DNA, facilitando el ensamblaje de los viriones. Además, podría interactuar también con receptores celulares y alberga epítomos neutralizantes lineales¹.

Las funciones de las proteínas del VPH se recogen en la tabla 2 de manera resumida.

Proteína	Función
E1	Iniciador de la replicación viral
E2	Iniciador de la replicación viral
E3	No conocida
E4	Detiene el ciclo celular
E5	Induce proliferación celular; inhibe la apoptosis y la migración de MHC a la superficie celular
E6	Induce síntesis de ADN y evita diferenciación celular
E7	Induce proliferación celular
L1	Proteína estructural mayor. Interacción con receptores celulares
L2	Proteína estructural mayor. Facilita el ensamblaje de viriones

Tabla 2. Funciones de las proteínas del VPH

(MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad)

5. PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VPH

El VPH es un virus altamente epiteliotropo. Solo puede causar infecciones productivas en los epitelios estratificados de la piel, el tracto anogenital y la cavidad oral. Su ciclo vital está ligado a la diferenciación de la célula epitelial infectada. Se cree que la infección se inicia en las células del estrato basal, a las que accede a través de lesiones del epitelio¹. Para entrar en la célula debe adherirse a la superficie de la misma, en concreto a algún receptor que no ha sido todavía identificado de forma inequívoca. Tampoco está claro el mecanismo por el que, una vez adherido a la superficie celular, el VPH penetra en el citoplasma, migra al núcleo y libera su ADN⁴. El establecimiento del genoma del VPH en las células basales depende de las proteínas E1¹⁰, E2¹¹, E6¹² y E7^{12,13}.

Las células del estrato basal de los epitelios estratificados constituyen la parte proliferante de los mismos, de manera que al dividirse dan lugar a dos células, de las cuales, la que no está en contacto con la membrana basal se retira del ciclo celular e inicia un programa de diferenciación terminal. Sin embargo, en las células infectadas por el VPH, no ocurre esta salida del ciclo celular y se sigue sintetizando ADN y expresándose marcadores de proliferación celular¹⁴. Se ha demostrado que la proteína E7 del VPH 16 es necesaria y suficiente para inducir la síntesis de ADN en estratos suprabasales¹³. Además, la proteína E5 también contribuye a esta función en los VPH 16¹⁵ y 31¹⁶. La proteína E4 se expresa en la parte diferenciada del epitelio y es necesaria para la amplificación del ADN viral y la expresión del gen L1¹⁷. La encapsidación del ADN viral para dar lugar a los viriones hijos depende de la proteína L2¹⁸, que también es necesaria para la infectividad del VPH 16¹⁹ y el VPH 31¹⁸ en la adherencia a la superficie celu-

lar¹⁹, el transporte intracelular del virión²⁰ y la localización del ADN viral dentro del núcleo²¹. Finalmente, se produce la liberación de las partículas virales, que no ocurre mediante lisis del queratinocito infectado, sino que tiene lugar al descamarse éste en las capas más altas del epitelio⁴

En el contexto de la carcinogénesis provocada por el VPH pueden existir dos tipos de alteraciones en el ciclo vital del virus, que pueden impedir que se lleve a cabo de forma completa. La primera de ellas es debida a que en el epitelio displásico no existe una diferenciación terminal completa de las células, de manera que no pueden tener lugar las fases finales de la replicación del VPH, que, como se ha explicado más arriba ocurren en la parte diferenciada del epitelio. La segunda consiste en la integración del ADN viral, que normalmente está en forma de plásmido nuclear, en el genoma celular, alterándose su estructura, de manera que no puede completarse su replicación. Esta integración puede tener como consecuencia la sobreexpresión de los genes E6 y E7 en la célula infectada^{22,23}, que es un hallazgo típico de los cánceres cervicales, así como una ventaja proliferativa de las células en que ha ocurrido la integración con respecto a aquellas que contienen el ADN viral en forma de plásmido^{24,25}.

6. RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA INFECCIÓN POR VPH

El estudio de la respuesta inmunológica frente al VPH ha sido complejo debido a la dificultad para obtener viriones de los cultivos celulares, ya que la producción de los mismos está estrictamente ligada a la diferenciación de las células epiteliales. Por este motivo, los estudios iniciales hicieron uso de material obtenido de verrugas, que era inoculado en animales. De esta manera se observó en estos que, si bien los viriones desnaturalizados dan lugar a la producción de anticuerpos inespecíficos, la inoculación de viriones intactos produce anticuerpos con una importante especificidad por los distintos tipos virales¹.

Un paso más fue la clonación de genes virales específicos, gracias a los avances de la biología molecular, de manera que, de forma sintética se pueden obtener péptidos antigénicos idénticos a los de los papilomavirus. Otro avance fue la obtención de viriones intactos a partir de ratones desnudos, que sirvieron como fuente de antígenos para la experimentación. De este modo fue posible demostrar que el uso de péptidos o viriones desnaturalizados produce una escasa respuesta serológica, sugiriendo que la mayoría de los anticuerpos producidos por los pacientes infectados por el VPH reconocen epítomos conformacionales^{26,27}.

El descubrimiento de que las proteínas L1 pueden ensamblarse en VLPs (*Virus Like Particles*), que son estructural e inmunoquímicamente idénticas a los viriones intactos^{28,29}, ha supuesto, finalmente, la posibilidad de caracterizar los epítomos conformacionales del VPH¹. De esta manera, se conoce que los residuos proteicos expuestos en la

superficie de los capsómeros que componen las VLPs son específicos para cada tipo viral, mientras que los que se encuentran por debajo de la superficie están altamente conservados entre los distintos tipos³⁰. Esta observación es concordante con el hecho de que los anticuerpos neutralizantes frente al VPH son de manera predominante específicos de tipo³¹⁻³³.

7. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH

La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y autolimitadas³⁴. El tiempo necesario para la remisión de la infección varía, según la opinión de diferentes autores. Moscicki *et al* consideraron en 1998 que el 70% de las infecciones en mujeres remiten en 24 meses³⁵, mientras que, cuatro años después, Giuliano *et al* estimaron que a los 12 meses el 100% de las infecciones por VPH 16 habían remitido³⁶. La duración mediana de la infección se estima en 8 meses³⁷, habiéndose eliminado a los 5 años en un 90% de los casos³⁴. Además, la duración de la infección difiere según se trate de un tipo viral de alto o bajo riesgo, siendo más corta en estos^{36,37}, estimándose un tiempo mediano para el aclaramiento de 9,8 meses para los primeros, y 4,3 para los últimos³⁶. Dentro de los de alto riesgo, el tipo 16 es particularmente persistente³⁸. Además, la probabilidad de que se produzca una infección persistente es más baja con los tipos de bajo riesgo³⁵. Se cree que la desaparición de la infección por VPH está mediada por una respuesta del sistema inmunitario³⁷. No está claro si cuando la infección se resuelve podrían quedar pequeños focos de células que mantuvieran la presencia del virus con un nivel de copias de ADN minúsculo, indetectable con las técnicas actuales, que podrían ser los responsables de la reemergencia de la infección a un nivel detectable tras un periodo de latencia¹.

Se acepta actualmente que la persistencia de la infección por VPH es esencial para el desarrollo de lesiones cervicales premalignas y cáncer. Se entiende como persistente una infección por VPH cuando es posible detectar el mismo tipo viral en dos o más ocasiones en un periodo de tiempo determinado. No existe consenso sobre cuál debe ser la

duración de este periodo, y hay quienes entienden que se requieren al menos 6 meses mientras que otros lo prolongan hasta un año. Esta es, sin embargo, una estimación convencional que no tiene en cuenta que las infecciones por tipos de alto riesgo tienden a ser más duraderas, como se ha explicado más arriba¹.

El desarrollo de una lesión premaligna a partir de una infección por VPH es una consecuencia poco común, en relación con la gran frecuencia de la infección. Es difícil definir qué lesión debe considerarse precancerosa en base únicamente a su aspecto histológico, ya que muchas infecciones agudas por VPH son aparentemente alarmantes y, sin embargo, regresarán por sí mismas, mientras que otras infecciones con el mismo aspecto histológico son ciertamente precánceres que persistirán y evolucionarán a verdaderos cánceres con potencial invasivo. La probabilidad de progresión de una lesión premaligna a carcinoma *in situ*, y, de este a cáncer invasor, es variable según el grado de la misma, siendo mayor en aquellas de más alto grado, como veremos más adelante. Asimismo, las lesiones premalignas pueden regresar de manera espontánea, sobre todo aquellas de menor grado¹.

8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VPH

Como se ha expuesto más arriba, la mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y autolimitadas³⁴. En el caso de producir manifestaciones clínicas, la infección por VPH con tropismo por mucosas puede causar verrugas genitales, sobre todo los tipos 6 y 11. Suelen aparecer como lesiones planas (que pueden hacerse más evidentes al aplicarles ácido acético), papulosas o pediculadas (figura 4). Ocasionalmente se pueden encontrar tipos de alto riesgo en verrugas genitales. Estas lesiones pueden tener diferentes aspectos macroscópicos³⁹ y son una importante causa de disminución de la calidad de vida de los pacientes que las padecen⁴⁰.

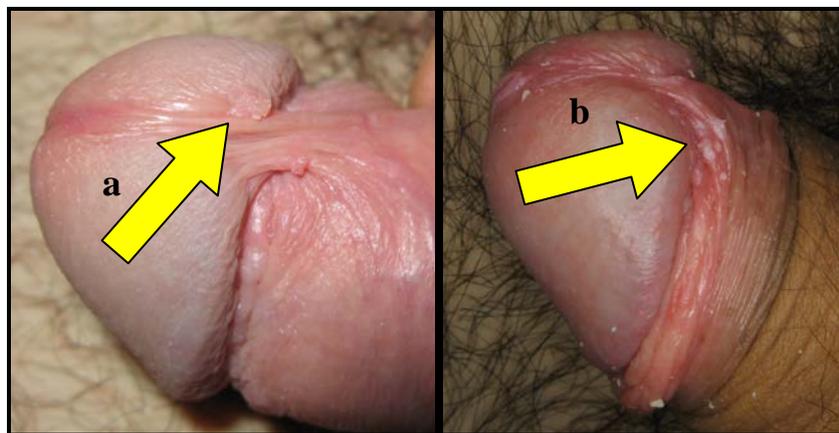


Figura 4. Lesiones genitales benignas por VPH:

Izquierda (a), condiloma acuminado; derecha (b) lesiones planas evidenciadas con ácido acético (lesiones acetoblancas)

También pueden afectarse otras mucosas, como la oral (figura 5), nasal, algunas partes del tracto respiratorio y conjuntival, dando lugar a formaciones verrucosas que tienen diferentes denominaciones en función de su asiento.



Figura 5. Verruga vulgaris en labio inferior

Además de verrugas genitales, el VPH puede producir múltiples lesiones premalignas denominadas neoplasia escamosa intraepitelial. Pueden asentarse en genitales externos, tanto masculinos como femeninos, así como en ano y área perianal³⁷. En el caso del cuello uterino, estas lesiones premalignas, llamadas neoplasia intraepitelial cervical (y más comúnmente CIN, abreviatura de su nombre en inglés, *cervical intraepithelial neoplasia*), se abrevian como CIN1, CIN2 y CIN3, en orden creciente en función de su grado de atipia histológica. Estas lesiones precursoras se agrupan en CIN de bajo grado (CIN1) y de alto grado (CIN2 y CIN3). Se acepta que el CIN3 puede ser el resultado de la progresión de lesiones de menor grado o aparecer *ex novo* como resultado de una infección por VPH de alto riesgo. Otra forma de clasificación las divide en lesiones es-

camosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL)¹.

En el caso del pene las lesiones premalignas se llamarán PIN (*penile intraepithelial neoplasia*)³⁷, en la vulva, VIN (*vulvar intraepithelial neoplasia*), en la vagina VaIN (*vaginal intraepithelial neoplasia*) y en el ano, AIN (anal intraepithelial neoplasia)¹.

El VPH produce asimismo carcinomas epidermoides in situ e invasores en las zonas previamente referidas como asiento de lesiones premalignas, teniendo especial relevancia el carcinoma de cérvix, cuya causa principal es el VPH. Se cree que debe de haber algún factor aparte de la infección para la transformación de las lesiones premalignas en carcinomas invasivos, como inmunosupresión, uso de tabaco y otros³⁷. Además, en el epitelio endocervical, el VPH puede producir adenocarcinomas¹.

Aparte del cáncer de cuello uterino, el VPH está implicado en la patogenia de cánceres en otras partes del cuerpo, como carcinomas epidermoides de cavidad oral y orofaringe⁴¹⁻⁴⁶ (figura 6), adenocarcinoma de pulmón⁴⁷, carcinoma epidermoide esofágico⁴⁸, carcinoma anal⁴⁹, carcinoma de pene^{50,51} y carcinoma de vejiga⁵².



Figura 6. Carcinoma epidermoide lingual

~~Los VPH con tropismo por epitelios cutáneos están implicados a su vez en distin~~

tas patologías, como verrugas vulgares, verrugas plantares, verrugas planas, epidermo-

displasia verruciforme y otras, así como en la génesis de carcinomas epidermoides cutáneos, en sus diferentes variantes^{50,53,54}. Al igual que se ha reflejado más arriba para el cáncer genital, la inmunodepresión es también un factor predisponente para padecer carcinoma epidermoide cutáneo en relación con infección por el VPH (figura 7).



Figura 7. Carcinoma epidermoide en el dorso de la mano de una paciente inmunosuprimida por un trasplante renal

9. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN GENITAL POR VPH

A. TRANSMISIÓN

El modo más frecuente de transmisión de los HPV genitales es la actividad sexual, mediante el contacto con epitelios infectados. El contagio ocurre a través de abrasiones microscópicas de la piel o las mucosas, independientemente de cómo ocurra el contacto sexual¹. Además, aunque el virus, inicialmente, durante el contagio, solo infecte un punto concreto del epitelio, posteriormente puede tener lugar una diseminación del mismo a otras zonas mediante autoinoculación⁵⁵.

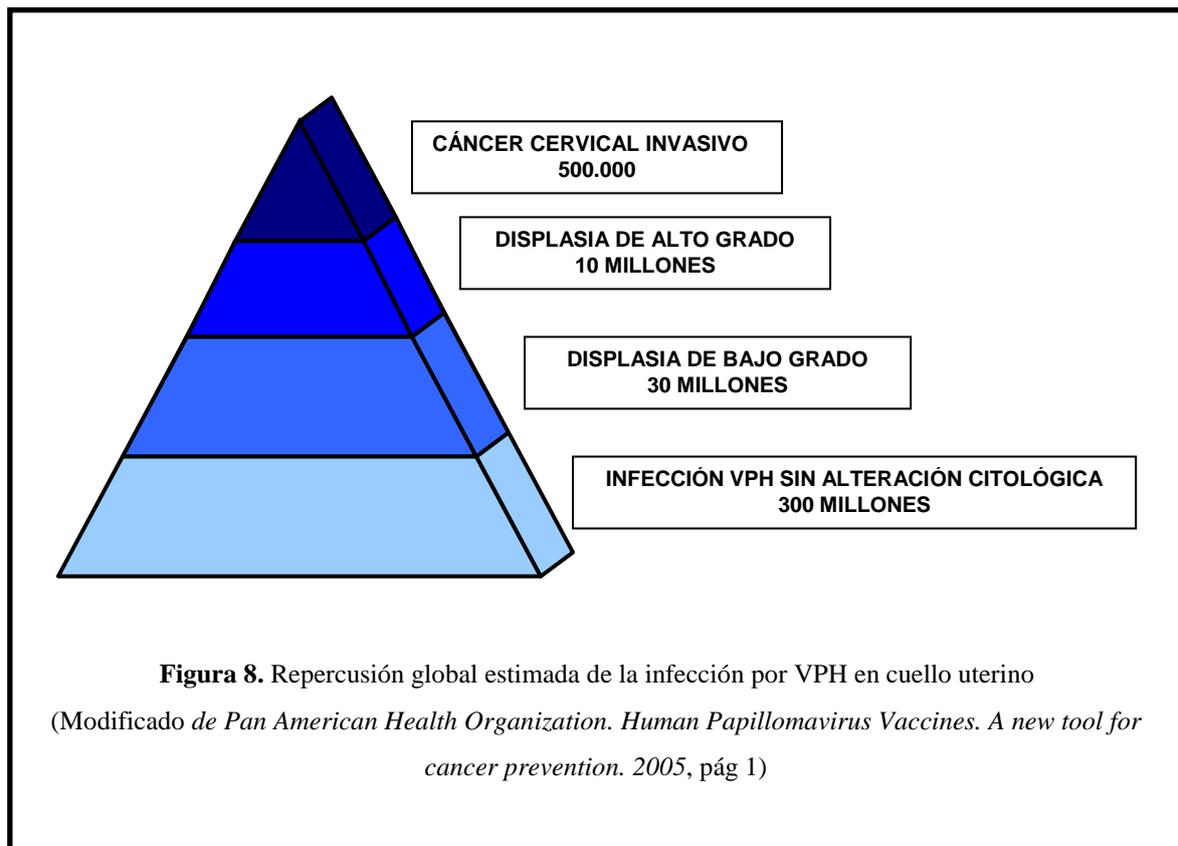
La transmisión del VPH por vía no sexual continúa siendo un tema controvertido. La mayoría de los estudios demuestran que es infrecuente, aunque posible, y que puede ocurrir de manera vertical (de madre a feto), por medio de fómites o por contacto no sexual con piel portadora del virus. En el caso de la transmisión vertical, en el ámbito perinatal concretamente, se ha demostrado como la manera de transmisión exclusiva de la papilomatosis recurrente juvenil¹.

B. PREVALENCIA

a) Datos generales de prevalencia en mujeres

Según las estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), existen a nivel mundial unos 300 millones de casos anuales de infección de cuello uterino por VPH sin alteraciones citológicas, unos 30 millones de displasias de bajo grado, unos

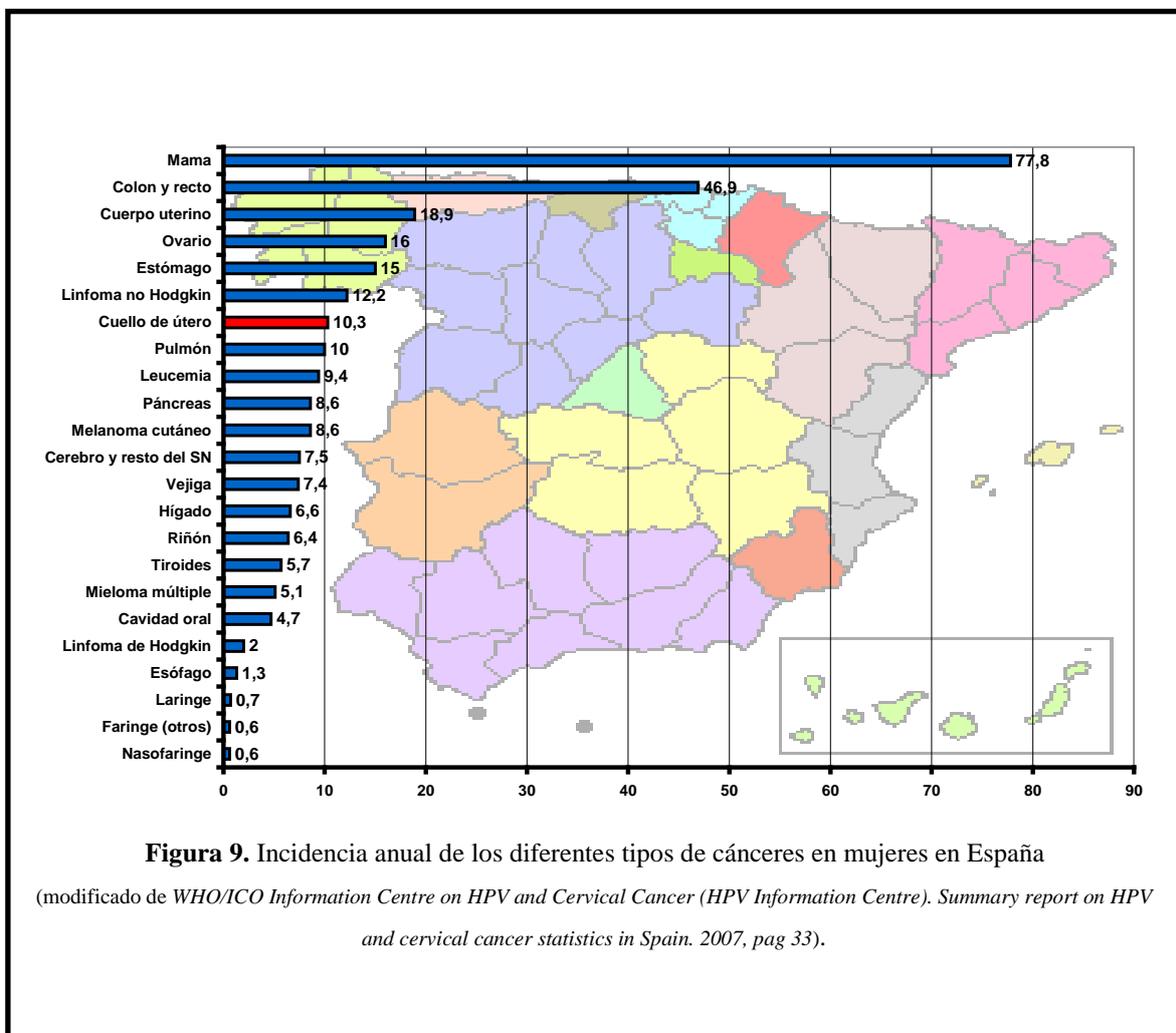
10 millones de displasias de bajo grado, y unos 500.000 casos de cáncer de cérvix⁵⁶ (figura 8), con 280.000 fallecimientos⁵⁷. Resulta difícil conocer la frecuencia real de la infección genital por VPH debido a que no se notifican los casos diagnosticados y, además, como la mayoría de infecciones son asintomáticas y autolimitadas, gran cantidad de pacientes no se diagnostican⁵⁸.

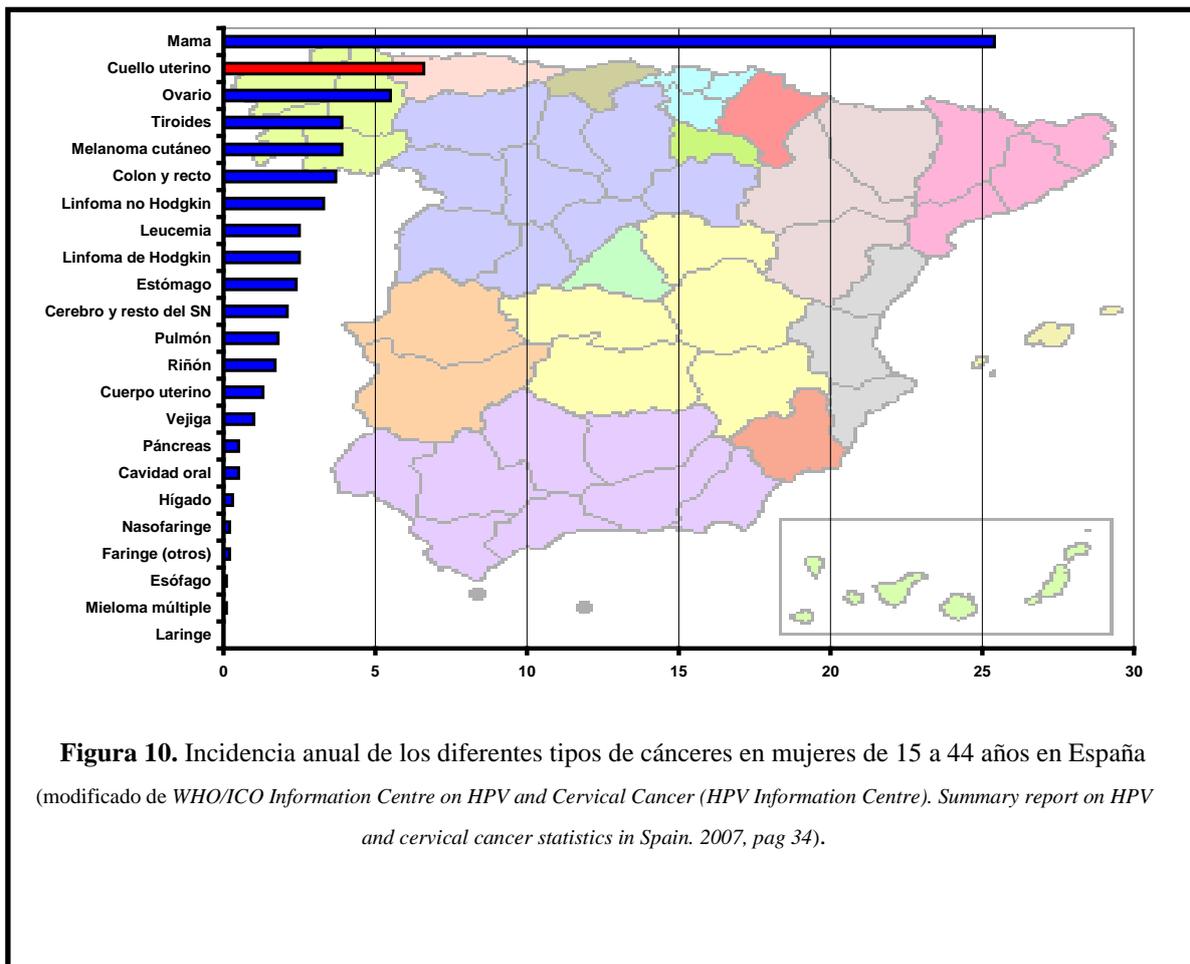


La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente, estimándose que al menos el 50% de la población sexualmente activa podría adquirirla en algún momento de su vida⁵⁸.

En la Unión Europea el cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer en frecuencia en mujeres, después del de mama con 33.000 nuevos casos y 15.000 fallecimientos anuales⁵⁷. En Europa meridional se estima que se producen 10641 casos anuales⁵⁹.

En España, se estima que 2103 mujeres son diagnosticadas de cáncer de cérvix anualmente, es el séptimo más frecuente en mujeres de cualquier edad en nuestro país (figura 9), y el segundo si nos circunscribimos al rango de edad entre los 15 y los 44 años (figura 10), produciéndose por esta causa 739 muertes al año⁵⁹.





En Castilla y León se produjeron 35 fallecimientos por cáncer de cérvix en 2005⁵⁷. Por otra parte, se calcula que el 2,4% de las mujeres españolas con citología normal son portadoras del VPH en un momento dado. Además, el 55,8% de los casos de cáncer de cérvix en mujeres españolas se atribuyen a los genotipos 16 y 18 de VPH⁵⁹.

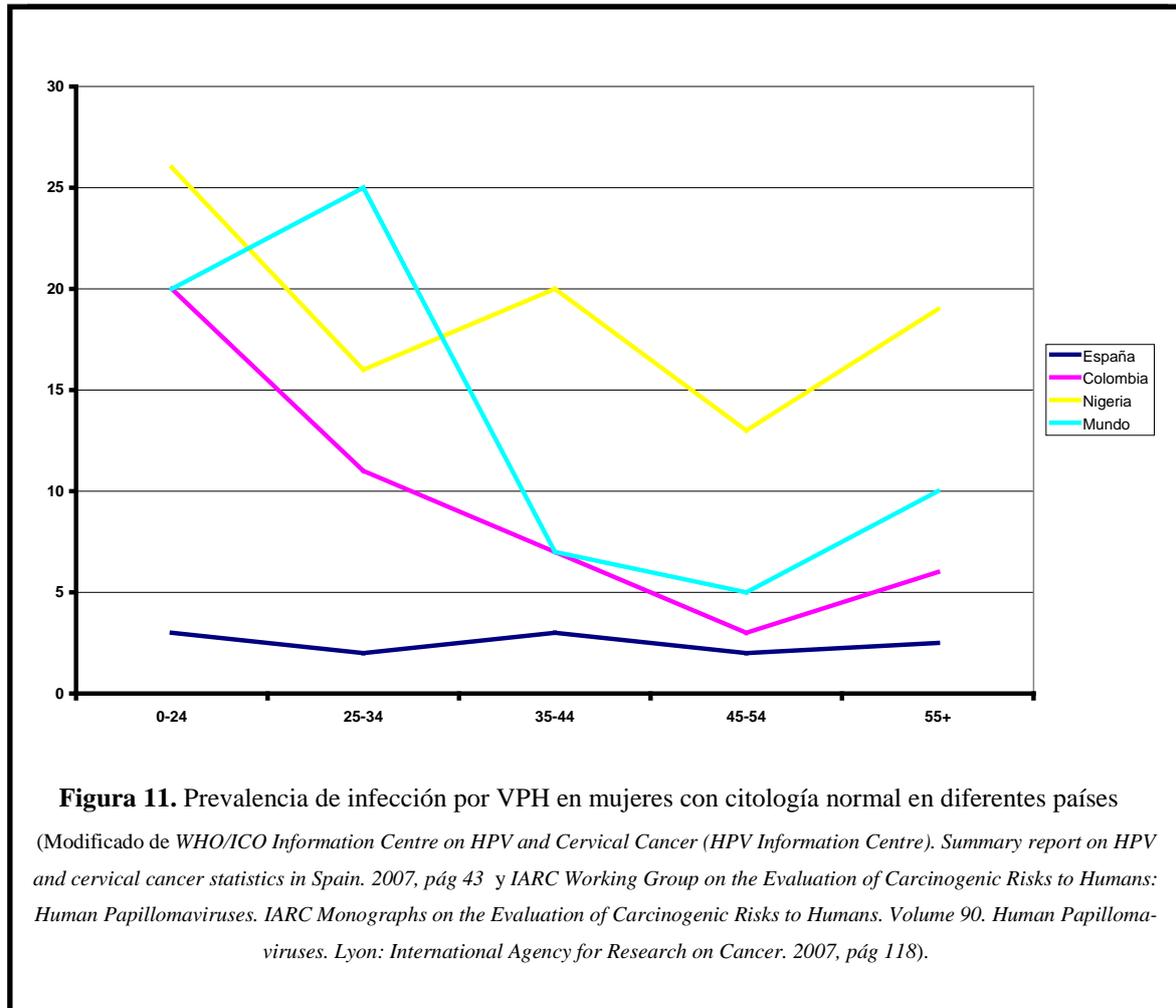
b) Datos generales de prevalencia en varones

Los datos de los que se dispone en el caso de los varones son mucho más escasos y menos fiables que en las mujeres, de manera que la prevalencia de infección por VPH es muy variable entre los diferentes estudios, de un 0 a un 73%⁶⁰. Esta falta de coherencia puede ser debida a haber utilizado muestras pequeñas o métodos diagnósticos dife-

rentes en dichos trabajos. El estudio de Nielson *et al*, dirigido específicamente a estudiar la prevalencia de infección por VPH, en varones asintomáticos, en diferentes áreas anatómicas del tracto genital masculino, ha descrito una prevalencia de un 65,4% para todos los tipos virales, siendo de un 29,2% para los tipos oncogénicos y de un 36,3% para los no oncogénicos. Como apuntan los propios autores, estos resultados podrían no ser generalizables a la población general a causa del método de muestreo utilizado, que consistió en la captación de voluntarios a través de anuncios, de manera que puede sobreestimar la prevalencia al resultar el estudio más atractivo para varones cuyas parejas hayan sido diagnosticadas de infección por VPH, o que tengan un comportamiento sexual promiscuo⁶¹.

c) **Variación de la prevalencia en función de la edad**

La prevalencia de la infección por VPH varía en función de la edad de la población estudiada, siendo mayor en las edades que siguen a la iniciación sexual. En algunas poblaciones tiene lugar un declive de esta prevalencia en los grupos de mayor edad, debido a la transitoriedad de esta infección y a la menor incidencia en estos grupos de edad. Sin embargo, esta tendencia no es cierta en todo el mundo, ya que en poblaciones de la India y del África subsahariana no se observa este declive; y en otras poblaciones, notablemente en Hispanoamérica, aunque sí disminuye la prevalencia, en edades medias de la vida vuelve a tener otro repunte¹. Este es también el caso de España, aunque las variaciones sean menores que en otros países dada la escasa prevalencia de infección por VPH en nuestro país (figura 11).



De manera paralela a la infección por VPH, la prevalencia de cáncer invasivo de cérvix tiene también un pico 20-25 años después del que se aprecia en aquella, mientras que entre los dos, existe asimismo un pico de prevalencia de lesiones precursoras¹.

Estos datos son corroborados por varios trabajos, que también reflejan que la prevalencia de infección suele ser más alta en los grupos de población formados por personas adultas jóvenes^{37,62,63}. En un estudio realizado por Winer *et al* en 2003, en mujeres universitarias estadounidenses, la prevalencia al inicio del estudio fue de un 19,7%, y la incidencia de infección nueva a 24 meses fue de un 32,3%⁵⁵. En personas de menor edad la prevalencia suele ser menor, como se demuestra en un estudio realizado en adolescentes suizas, que mostraron cifras de prevalencia de un 14,2%⁶⁴. Un estudio con

mujeres canadienses mostró cifras de prevalencia en los distintos grupos de edad similares a las referidas, con un máximo del 24% entre los 20 y 24 años⁶³.

En el caso de los varones, la prevalencia de la infección también es más frecuente en la primera etapa de la vida adulta. De manera similar al ya mencionado estudio en mujeres universitarias realizado por Winer *et al*, Partridge *et al* llevaron a cabo en 2007 otro con estudiantes universitarios estadounidenses de sexo masculino, demostrando una prevalencia de infección genital por VPH al inicio del mismo de un 25,8%. La incidencia de infección en ese estudio fue de un 62,4% en 24 meses⁶⁵. La similitud de la prevalencia entre hombres y mujeres, pero con el doble de incidencia en hombres, podría ser debido, según los autores de este estudio a que la infección por VPH sea eliminada en menos tiempo en el varón que en la mujer⁶⁵. La prevalencia a otras edades suele ser menor. En un estudio realizado en varones mexicanos que acudieron a consultas de vasectomía, con edad media de 34 años, la prevalencia fue de un 8,7%⁶².

d) Variación de la prevalencia en función de la localización geográfica

Además de la variabilidad en función de la edad, también existen variaciones regionales en la prevalencia de la infección por VPH, que, en general, es máxima en África y Sudamérica, mínima en Europa, e intermedia en Asia. Sin embargo, dentro de estas áreas geográficas la prevalencia tampoco se distribuye de manera uniforme y, por ejemplo, según la OMS, en 2007, la prevalencia en las mujeres españolas era de un 1,5%, mientras que era de un 7,8% en Italia¹.

En este contexto podemos también encuadrar el estudio de Giuliano *et al*, que compara la prevalencia de infección por VPH en varones de Brasil, México y Estados Unidos, resultando cifras globales similares a las de Nielson *et al* (recogidas más arri-

ba), y describiendo además una variabilidad geográfica en las cifras de prevalencia, que es más elevada en Brasil (72,3%)⁶⁶.

e) **Tipos virales más frecuentes**

En líneas generales, el tipo 16 de VPH es el más frecuentemente aislado en los estudios de muestras cervicales, en mujeres, aunque su prevalencia es muy variable según los resultados obtenidos en los mismos (entre un 8% y un 66% del total de las mujeres infectadas por VPH). En estas mismas investigaciones, de manera sistemática, los tipos 6, 11, 59, 68, 73 y 82 se detectaron con escasa frecuencia^{1,59}.

La prevalencia de unos y otros tipos en mujeres también sufre variaciones según la localización geográfica. A nivel mundial los tipos 16 y 18 son los más frecuentes en las mujeres sin alteraciones en la citología, en contraste con lo que ocurre en el Sur de Europa y en España, donde el 18 es menos frecuente y lo son más el 31, el 33 y el 66⁵⁹. El estudio de Gómez-Román, realizado en España con una metodología similar a la nuestra, ofrece datos de la distribución de los diferentes tipos virales en mujeres estudiadas en el programa de detección precoz del cáncer de cuello uterino. Los tipos más frecuentes fueron el 16 y el 53. Cabe destacar que el tipo 18, muy frecuente en otras localizaciones geográficas es muy poco frecuente en nuestro país, según este trabajo⁶⁷. De cualquier forma, si seleccionamos sólo mujeres con cáncer de cérvix invasivo, el tipo 18 pasa a ser el segundo más frecuente también en España, aunque de manera menos diferenciada que en el resto del mundo⁵⁹.

En cuanto a la distribución de los tipos virales en los varones, Dunne *et al* describieron en su revisión que el tipo 16 es el más frecuente en los diferentes estudios, de manera regular, siendo más variables los siguientes tipos más frecuentes⁶⁰. Más recién-

temente, Nielson *et al* describieron como más frecuentes los tipos 16 y 84 (con una prevalencia aproximada del 11% cada uno), seguidos de otros tipos como el 39, 51, 52, 59 y 62, con prevalencias entre el 4,5 y el 6,2%⁶¹. Giuliano *et al* también han descrito como más frecuentes los tipos 16 y 84, aunque sus cifras de prevalencia no coinciden exactamente con las referidas por los autores mencionados (6,5% y 7,7% respectivamente)⁶⁶.

f) **Multiinfección**

Hay que reseñar también que es posible la infección simultánea por más de un tipo viral, como constatan Gómez-Román *et al*, que describen que el 22,4% de las mujeres de su muestra tenían más de un tipo viral⁶⁷. En cuanto a los varones, Partridge *et al* describen una incidencia de multiinfección acumulada a 2 años de un 35,6%⁶⁵. Nielson *et al*, por su parte, informan de una tasa de coinfección de un 27,2%, también en varones⁶¹.

C. INCIDENCIA

La tasa de incidencia anual de la infección por VPH en mujeres es alta, oscilando entre un 5 y un 15%. La incidencia es más alta con los tipos de alto riesgo, siendo también el más frecuente el tipo 16. Al igual que ocurre con la prevalencia, las tasas de incidencia son más altas en las mujeres jóvenes.

D. FACTORES DE RIESGO

Existen varios factores de riesgo (tabla 3) para padecer infección por VPH que coinciden en la mayoría de los estudios, y que se relacionan principalmente con la promiscuidad sexual. La infección por VPH es muy poco frecuente en personas que no han mantenido relaciones sexuales^{55,68}.

<p>Promiscuidad y circunstancias que la favorecen</p> <p>Tabaco*</p> <p>Preservativos (protector)*</p> <p>Circuncisión (protector)*</p> <p>Anticonceptivos orales*</p>
--

Tabla 3. Cuadro resumen de los factores de riesgo para la infección por VPH

(* Relación no confirmada o datos contradictorios en la bibliografía)

Un número alto de parejas^{62-64,69-76}, relaciones de escasa duración o inestables^{62,63,70,77}, y tener una pareja con varias parejas a la vez^{70,78}, son factores de riesgo para tener una infección genital por VPH.

Por otro lado, tener nuevas parejas desde tiempo reciente^{55,65,79}, especialmente si son en gran número^{36,65,78,80}, y tener una pareja con un número alto de parejas actuales o previas^{55,68,78,81,82}, serían factores de riesgo para adquirir una nueva infección por VPH.

El consumo de sustancias que favorezcan comportamientos sexuales de riesgo, como alcohol⁷⁸ y drogas ilegales^{70,78}, parece que podría asociar un mayor riesgo de sufrir infección genital por VPH en mujeres, pero no en hombres^{65,80}.

Algunos estudios muestran un aumento de la frecuencia de la infección en relación con el tabaquismo en mujeres^{55,69,71,76}, aunque otros no ponen de manifiesto esa

relación^{36,70,73,78,79,83}. En caso de que existiera tal correlación, podría deberse a la presencia de sustancias tóxicas inmunosupresoras en el humo del tabaco, que favorecerían la persistencia del virus. Dos estudios han descrito también una relación entre la positividad para VPH en la mujer y el tabaquismo de su pareja masculina^{71,75}. En cuanto a la relación entre infección genital por VPH en varones y tabaquismo, también existen resultados contradictorios, ya que mientras que algunos trabajos muestran una asociación significativa entre aquella y este^{62,65}, otros no lo hacen^{80,84,85}.

No está claro el papel preventivo del preservativo frente a la infección por VPH. Varios estudios muestran que ofrece cierta protección^{68,70,80}, aunque sea tan eficaz como en otras infecciones de transmisión sexual (ITS)^{64,80}. Otros no muestran que aporte protección alguna^{55,62-64,69,74,78,79,81,83-85}.

Según algunos estudios, la circuncisión sería protectora, tanto para el varón^{62,74,84,86}, como para su pareja⁸⁶, aunque otros no han mostrado una asociación significativa con menor incidencia de infección por VPH^{65,68,85}.

El uso de anticonceptivos orales arroja resultados contradictorios según los estudios. Algunos afirman que resulta protector^{77,79,83}, mientras que otros no muestran que ejerzan un papel significativo^{69,78} o incluso los señalan como factor de riesgo^{55,63,76}.

Otras variables, como los hábitos de higiene^{62,65,74,75,84} o alimentarios³⁶ y el nivel socioeconómico^{55,62,63,74,83-85}, no mostraron influencia sobre la infección por VPH.

10. CONCORDANCIA DEL TIPO VIRAL AISLADO EN LOS MIEMBROS DE LA PAREJA

Este aspecto ha sido estudiado por diferentes autores, con el objeto de corroborar la transmisión sexual del VPH. Realizando una búsqueda bibliográfica con PubMed, utilizando los descriptores “*papillomavirus AND concordance*”, “*papillomavirus AND partner*”, “*papillomavirus AND husband*” y “*papillomavirus AND couples*” se han recogido 14 publicaciones concernientes a este epígrafe, que se exponen en la tabla 4.

AUTOR	AÑO	TÍTULO
Wickenden <i>et al.</i>	1988	Sexual transmission of human papillomaviruses in heterosexual and male homosexual couples, studied by DNA hybridisation
Ho <i>et al.</i>	1993	Sequence variants of human papillomavirus type 16 from couples suggest sexual transmission with low infectivity and polyclonality in genital neoplasia.
Hippelainen <i>et al.</i>	1994	Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV -infected women and their male sexual partners
Baken <i>et al.</i>	1995	Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance.
Bar-Am <i>et al.</i>	1995	Prevalence of human papillomavirus infection and HPV DNA among male partners of Israeli women with genital premalignant and human papillomavirus lesions.
Strand <i>et al.</i>	1995	HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV.
Castellsague <i>et al.</i>	1997	Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia
Franceschi <i>et al.</i>	2002	Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men
Bleeker <i>et al.</i>	2005	Concordance of Specific Human Papillomavirus Types in Sex Partners Is More Prevalent than Would Be Expected by Chance and Is Associated with Increased Viral Loads
Nicolau <i>et al.</i>	2005	Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection
Rombaldi <i>et al.</i>	2006	Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia
Giovannelli <i>et al.</i>	2007	HPV Group- and Type-Specific Concordance in HPV Infected Sexual Couples
Benevolo <i>et al.</i>	2008	HPV Prevalence Among Healthy Italian Male Sexual Partners of Women With Cervical HPV Infection
Burchell <i>et al.</i>	2010	Human Papillomavirus Infections Among Couples in New Sexual Relationships

Tabla 4. Publicaciones sobre concordancia en el tipo viral aislado en los miembros de la pareja

AUTOR	AÑO	SUJETOS DE ESTUDIO	MUESTRA BIOLÓGICA	TÉCNICA DE DETECCIÓN	TIPADO DE VPH
Wickenden <i>et al.</i>	1988	Parejas M o F de pacientes M o F con condilomas que acuden a clínica de ITS	Biopsias de condilomas y raspado de cuello uterino	HF	SÍ (4 tipos)
Ho <i>et al.</i>	1993	Hombres con lesión por VPH casados con mujeres con lesión por VPH	Biopsias de diferentes tipos de lesiones	PCR de VPH 16 y variantes del mismo	No (variantes de VPH 16)
Hippelainen <i>et al.</i>	1994	Hombres pareja de mujeres con SIL	Biopsias de diferentes tipos de lesiones	HIS	SÍ (7 tipos)
Baken <i>et al.</i>	1995	Parejas M o F de pacientes M o F que acuden a clínica ETS por cualquier motivo	Raspado de pene, cuello uterino y vulva	PCR y/o HF	SÍ (7 tipos)
Bar-Am <i>et al.</i>	1995	Parejas M de mujeres con lesiones genitales asociadas a VPH	Biopsias de lesiones descubiertas en genitocopia	Histología. HIS en parte de los sujetos	SÍ (4 tipos)
Strand <i>et al.</i>	1995	Parejas M de mujeres con SIL y/o VPH de alto riesgo	Biopsia de lesiones y raspado de epitelio genital	HIS y/o PCR	No (diferencia AR y BR)
Castellsague <i>et al.</i>	1997	Parejas M estables de mujeres con CIN3 o cáncer cervical invasivo	Raspado de uretra y superficie externa de pene	HF y/o PCR	SÍ (7 tipos)
Franceschi <i>et al.</i>	2002	Parejas M estables de mujeres con carcinoma invasor o in situ de cérvix	Raspado de uretra y superficie externa de pene	PCR	SÍ (6 tipos)
Bleeker <i>et al.</i>	2005	Parejas M de mujeres con CIN	Raspado de uretra y superficie externa de pene	PCR	SÍ (45 tipos)
Nicolau <i>et al.</i>	2005	Parejas M de mujeres con infección VPH por HC2	Raspado de uretra y superficie externa de pene, escroto y ano; biopsias de lesiones detectadas por peniscopia	HC2	No (diferencia AR y BR)
Rombaldi <i>et al.</i>	2006	Parejas M de mujeres con CIN	Raspado de uretra y superficie externa de pene y biopsia de lesiones	PCR	SÍ (6 tipos)
Giovannelli <i>et al.</i>	2007	Parejas M de mujeres con citología anormal y VPH positivo por PCR	Raspado de uretra, superficie externa de pene y semen	PCR	SÍ (43 tipos)
Benevolo <i>et al.</i>	2008	Parejas M de mujeres con CIN y/o VPH positivo en citología	Raspado de uretra y superficie externa de pene	PCR	No (agrupa los tipos en 5)
Burchell <i>et al.</i>	2010	Parejas formadas recientemente, mujeres de 18 a 24 años	Raspado de pene y escroto	PCR	SÍ (36 tipos)

Tabla 5. Metodología de los estudios de concordancia del tipo viral

M: masculina; F: femenina; ITS: Enfermedades de transmisión sexual; AR: alto riesgo; BR: bajo riesgo; HF: Hibridación en filtro;

HIS: Hibridación in situ; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; HC2: Hybrid Capture 2[®]

Aunque no son escasas, si se pretende hacer una revisión sistematizada, no resulta fácil sacar conclusiones debido a la gran heterogeneidad que existe en la metodología empleada (sujetos de estudio, muestra biológica analizada, técnica de detección de VPH, tipado de VPH, número de tipos de VPH estudiados), como se expone en la tabla 5.

Además, sin que pueda descartarse que sea debido a las mencionadas diferencias en la metodología del estudio y a las que existen en la definición de la concordancia del tipo viral como variable, no existe un consenso en los resultados de los diferentes estudios.

La mayoría de los estudios (8 de 14) demostraron un grado de concordancia medio-alto (50% o más) en cuanto al estado de infección (definido como porcentaje de parejas en que existe una infección por VPH de manera simultánea en ambos miembros, independientemente del tipo viral)^{85,87-93}. El resto de artículos arrojaron cifras inferiores⁹⁴⁻⁹⁸. Otro dato relevante es que la concordancia del estado de infección es más alta en aquellas parejas en que la mujer es portadora de tipos de bajo riesgo⁹². Además, otro estudio ha demostrado de manera indirecta una elevada prevalencia de infección por VPH en varones pareja de mujeres con neoplasia intraepitelial cervical (CIN), al verificar una alta frecuencia de verrugas genitales⁹⁹.

En el caso de la concordancia de los tipos virales hallados en ambos miembros de la pareja, el número de estudios disponibles es menor, ya que no todos los autores han realizado el tipado de VPH. Además, existe una gran variabilidad en la definición de concordancia de tipo viral entre los estudios. Seis de ellos la definen como el porcentaje de parejas que tienen infección por los mismos tipos virales de forma simultánea, arrojando cifras inferiores al 50% en todos los casos^{87,88,90,95,100} salvo uno⁹⁶. Por otro lado, dos estudios realizan una agrupación de los tipos virales en alto y bajo riesgo, definiendo

do concordancia como la presencia de virus del mismo grupo de riesgo en ambos miembros de la pareja, y arrojando en ambos casos porcentajes de concordancia bajos (en torno al 30%)^{89,92}. Otro estudio realizó una distribución en cinco grupos de los tipos virales, definiendo concordancia como la presencia de virus del mismo grupo en ambos miembros de la pareja, y dando también cifras inferiores al 50%⁹⁸. Finalmente, dos estudios definen la concordancia como el hecho de que ambos miembros compartan algún tipo viral, aportando cifras más altas, en torno al 60%^{91,93}.

AUTOR	AÑO	CONCORDANCIA DE INFECCIÓN	CONCORDANCIA DE TIPO
Wickenden et al.	1988	69%	31%
Ho et al.	1993	25%	NA
Hippelainen et al.	1994	36,5%	22,7%
Baken et al.	1995	40%	65%
Bar-Am et al.	1995	57% (histología); 49% (HIS)	12,5%
Strand et al.	1995	72%	32% (alto o bajo riesgo)
Castellsague et al.	1997	66,4%	31,8%
Franceschi et al.	2002	16% (total); 19% (parejas de mujeres con patología)	No reflejada en porcentaje; índices kappa para 16 y 18 bajos
Bleeker et al.	2005	66,9%	57,8% (de al menos un tipo); no da datos de concordancia total
Nicolau et al.	2005	70%	36,7% (alto o bajo riesgo)
Rombaldi et al.	2006	54,5%	NA
Giovanelli et al.	2007	50%	64,4% (de al menos un tipo); no da datos de concordancia total
Benevolo et al.	2008	35%	43% (agrupa los tipos en cinco grupos)
Burchell et al.	2010		41%

Tabla 6. Resultados de concordancia de infección y del tipo viral en las publicaciones

NA: No aplicable

Otro estudio, realizado en México, ha mostrado que a diferencia de lo que observaron en mujeres mexicanas, en que el tipo de VPH más frecuente era el 16, en los varones mexicanos era el 59 el cual, en cambio, era inusual en las mujeres⁶², apoyando así, de manera indirecta, la tesis de la baja concordancia de los tipos de VPH aislados en varones con respecto a los que existen en las mujeres.

11. MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

MÉTODOS NO MOLECULARES

Técnicas de inspección visual

Colposcopia

Citología e histopatología

MÉTODOS MOLECULARES

Detección de proteínas de VPH en tejidos infectados

Detección de ácidos nucleicos de VPH

Estudios serológicos

Tabla 7. Resumen de los métodos para la detección de la infección por VPH

A. MÉTODOS NO MOLECULARES

Se trata de métodos indirectos que más que objetivar la presencia de VPH, sirven para poner de manifiesto las consecuencias clínicas, citológicas o histológicas de la infección.

a) Técnicas de inspección visual

Consiste en observar la presencia de manifestaciones clínicas de la infección por VPH, ya sea mediante una simple exploración física o la inspección con ácido acético o lugol.

Las verrugas genitales (figura 12) se detectan fácilmente a simple vista, sin requerirse más que unas condiciones de iluminación adecuadas, pudiendo ser de utilidad disponer de algún dispositivo de aumento.



Figura 12. Múltiples verrugas genitales en el glande y en el prepucio de un paciente.

La inspección de cervix uterino (figura 13) precisa de una mesa ginecológica, un espéculo y una fuente de luz.



Figura 13. Cérvix uterino de aspecto normal

La inspección con ácido acético consiste en aplicar una solución diluida de dicha sustancia (3-5%) sobre la zona a estudiar, de manera que se produce una tinción de las áreas de epitelio que contienen células con relación núcleo-citoplasma aumentada, por mecanismos desconocidos. Estas lesiones se denominan “zonas acetoblancas”. Existe un amplio rango de cambios epiteliales que se tiñen de blanco con el ácido acético, que incluyen la metaplasia escamosa inmadura, las displasias producidas por el VPH (tanto las de bajo como las de alto grado), y el cáncer cervical¹. En el caso del varón esta prueba no está estandarizada por lo que es frecuente que dé resultados falsamente positivos debido a la presencia de lesiones de otras dermatosis que también se tiñen de blanco con ácido acético^{101,102}.

La prueba del lugol se basa en que el yodo que contiene esta sustancia oscurece los depósitos de glucógeno de las células epiteliales de la mucosa cervical, de manera que las áreas de metaplasia inmadura, neoplasia, atrofia y condilomas se tiñen solo de manera parcial o no lo hacen, dado que contienen menos glucógeno.

Estas técnicas tienen la limitación de que la definición de un caso como positivo puede variar, ya que los resultados se evalúan de forma subjetiva. Además, se trata de pruebas de baja especificidad y escaso valor predictivo positivo, siendo en cambio de alto valor predictivo negativo, por lo que son útiles para los programas de cribado¹.

b) Colposcopia

Es una técnica que permite la visualización estereoscópica del cérvix uterino con iluminación y aumento (6-40x). El procedimiento habitual para la realización de una colposcopia incluye la aplicación secuencial de diferentes líquidos al cuello uterino (suero fisiológico, ácido acético y lugol). Se observa la zona de transformación en busca de anomalías, que se valoran en función de una serie de variables, que incluyen la tin-

ción de blanco con el ácido acético, los márgenes de la lesión, el aspecto de los vasos sanguíneos y la captación del yodo.

La colposcopia resulta más útil como prueba de diagnóstico de las lesiones cervicales -como medio para orientar las biopsias, en el caso de obtenerse una citología positiva-, que como prueba de *screening*. Además, muestra una mayor sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado y cáncer, con respecto a las lesiones de bajo grado¹.

La colposcopia se ha empleado en el estudio de las infecciones por VPH, aparte de la patología cervical, sobre todo para la detección de lesiones subclínicas en vagina, vulva, pene, ano y región perianal¹. En el caso del pene, existe un estudio que, comparando la prevalencia de lesiones acetoblancas evidenciadas por medio de colposcopia con la detección de ADN viral mediante PCR y la determinación de la carga viral, ha demostrado que en pacientes con mayor carga viral las lesiones acetoblancas son más frecuentes y de mayor tamaño¹⁰³.

La anoscopia de alta resolución es una variante de la colposcopia para orientar las biopsias de diagnóstico de cáncer anal y sus lesiones precursoras¹. La utilidad de esta técnica, no obstante, es controvertida, ya que, a pesar de que se recomienda su uso en algunas guías de práctica clínica^{39,104}, existen autores que la consideran poco sensible y/o específica^{105,106}.

c) Citología e histopatología

El diagnóstico de una infección por VPH basándose en la citología (figura 14) es muy difícil, ya que la mayoría de los signos citológicos, como la atipia, son indicativos de la presencia de lesiones precursoras del cáncer cervical, pero no de la infección por VPH en sí -que suele pasar desapercibida-, a diferencia de las técnicas de detección de

ADN viral. El dato citológico más orientativo de una infección por VPH en sí misma es la coilocitosis, consistente en la combinación de atipia nuclear y la formación de un halo claro perinuclear.

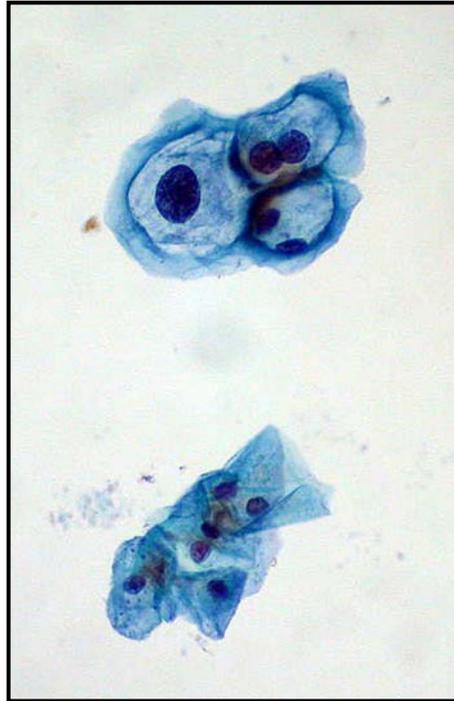


Figura 14. Citología ginecológica

La histopatología (figuras 15 y 16) es también una técnica poco sensible a la hora de detectar una infección por el VPH. La presencia de coilocitos en las secciones de tejido muchas veces es difícil de evaluar ya que puede haber células con halos perinucleares debidos a artefactos producidos durante su procesamiento¹.

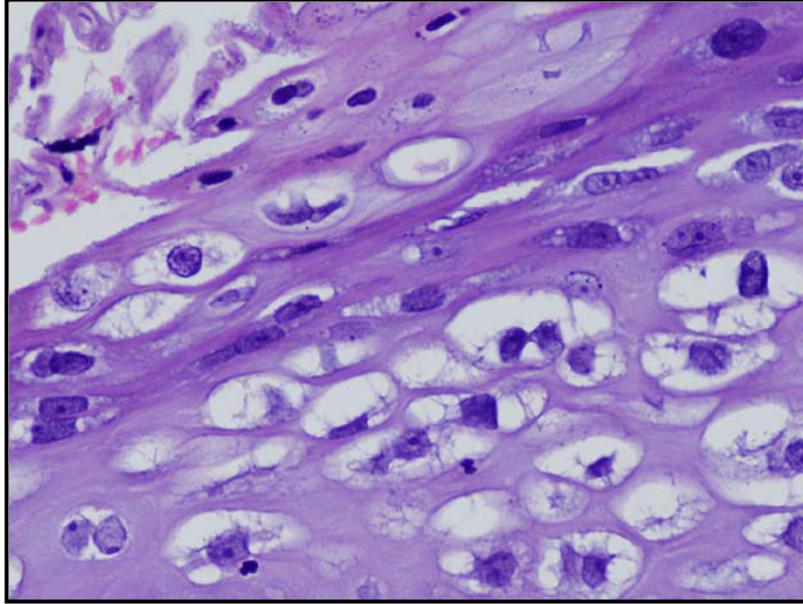


Figura 15. Coilocitosis

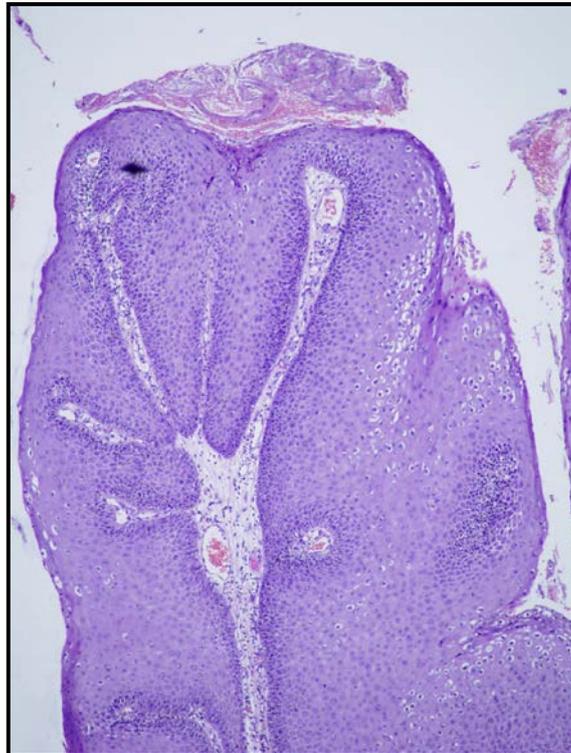


Figura 16. Histopatología de un condiloma acuminado

B. MÉTODOS MOLECULARES

a) Detección de proteínas de VPH en tejidos infectados

Se basa en el uso de anticuerpos específicos frente a las proteínas tardías de la cápside del virus, las proteínas tempranas o frente a proteínas celulares que se expresan cuando una célula está infectada por el VPH. Pueden aplicarse a diferentes técnicas, ya sea la detección de estas proteínas en citologías o secciones de tejido, por visión directa (inmunohistoquímica), o en extractos proteicos virales (*western blot* o inmunoprecipitación)¹.

La detección de proteínas tardías tiene la desventaja de que solo diagnostica infecciones productivas. Se ha realizado para la proteína L1 de VPH 16 o para las de un *pool* de tipos de VPH de alto riesgo¹⁰⁷.

Las proteínas tempranas son difíciles de detectar debido a que se expresan en escasa cuantía. Existen anticuerpos frente a E5, E6 y E7, que solo tienen aplicación a estudios *in vitro*, así como un antisuero policlonal de conejo frente a E7, que sirve para detectar VPH 16 en secciones de tejido¹⁰⁸.

La infección de una célula por el VPH trastoca su ciclo celular de manera que se expresan proteínas que normalmente no lo hacen o lo hacen en menor cuantía. La detección de estas proteínas puede ser utilizada, por lo tanto, como método para diagnosticar las infecciones por el VPH. Es el caso del inhibidor de las kinasas dependientes de ciclina p16^{INK4a}, cuya presencia guarda una relación inversa con la de la proteína RB (pRb), de manera que aquellas células que presentan una delección, mutación o inactivación de pRb expresan p16^{INK4a}, mientras que esta es indetectable en las células que expresan pRb de manera normal¹⁰⁹. La proteína E7 de los VPH mucosos de alto riesgo

inactiva a la pRb, de manera que las células infectadas por ellos sobreexpresan p16^{INK4a}. Este hecho puede utilizarse para detectar las infecciones por el VPH por medio de un anticuerpo monoclonal frente a p16^{INK4a}, por medio de inmunohistoquímica¹¹⁰.

b) Detección de ácidos nucleicos de VPH

La detección del genoma de los VPH, o de los productos de su transcripción, puede realizarse de manera directa mediante métodos basados en hibridación (que incluyen *southern blot*, *northern blot*, *dot blot* e *Hybrid Capture*[®]) y en secuenciación del ADN. Además también pueden utilizarse diferentes pruebas basadas en PCR¹.

i. Métodos basados en PCR

La reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) permite amplificar de manera selectiva fragmentos del ADN viral, para dar lugar a un producto que, posteriormente, será analizado por diferentes procedimientos.

Existen diferentes métodos para la detección de genoma de VPH basados en PCR, cuyos datos de sensibilidad y especificidad son variables, según una serie de factores, sobre todo los *primers* utilizados, el tamaño del producto de amplificación obtenido y la ADN polimerasa utilizada. Los protocolos más ampliamente aceptados utilizan *primers* de consenso que se dirigen a una zona altamente conservada del gen L1, de manera que en teoría podrían detectar todos los tipos mucosos de VPH. No obstante, es importante señalar que algunos *primers* tienen una capacidad para detectar el ADN de determinados tipos de VPH mayor que otros, especialmente en el caso de muestras con varios tipos de VPH, de manera que no son todos equivalentes¹.

Existen diferentes kits comerciales, basados en PCR, para el diagnóstico molecular de la infección por VPH. En nuestro estudio hemos utilizado el kit CLART HPV2 (Genómica SAU, Madrid, España), que se incluye dentro de este grupo, como se verá en el apartado de *Material y métodos*. También existen técnicas basadas en la PCR que permiten la cuantificación de la carga viral de VPH, como es el caso de la PCR en tiempo real¹.

Además de la determinación de ADN de VPH, que simplemente nos sirve para detectar la presencia del mismo, últimamente se da cada vez más importancia a la determinación de ARN, que, en caso de ser positiva, indica que se está produciendo una transcripción del genoma viral, de manera que puede servir para detectar las infecciones clínicamente relevantes. La principal limitación de la determinación de ARN es la dificultad para la conservación de las moléculas del mismo, que se degradan muy fácilmente¹.

Otra aplicación de la PCR es la detección de múltiples tipos virales en una muestra, que no es posible por otras técnicas rutinarias como Captura de Híbridos 2 (*Hybrid Capture 2*[®], HC2, ver más abajo)¹.

ii. **Métodos comerciales de hibridación de ácidos nucleicos (Captura de Híbridos, Hybrid Capture[®])**

En la actualidad el único kit comercial que permite la detección de ADN de VPH por medio de hibridación es el *Hybrid Capture 2*[®]. Se basa en la hibridación de sondas de ARN con secuencias complementarias de ADN de VPH en solución. Posteriormente, estos híbridos son capturados por anticuerpos específicos que están unidos a unos pocillos. Estos híbridos, ahora fijados a los pocillos por los anticuerpos, son detectados por una serie de reacciones que terminan dando lugar a una luminiscencia que puede cuanti-

ficarse, dando una medida semicuantitativa de la carga viral. Permite detectar ADN de 13 tipos de alto riesgo y 5 de bajo riesgo, aunque no discrimina qué tipos detecta en particular dentro de cada muestra. Actualmente está en desarrollo una nueva generación de este test, denominada *Hybrid Capture 3*, cuyo objetivo es mejorar la especificidad de la versión actual¹.

iii. Southern y Northern blot

Se trata de dos procedimientos de hibridación en fase sólida que permiten detectar la presencia de ADN (*southern blot*) o ARN (*northern blot*) con gran fiabilidad. Tienen como desventajas el hecho de requerir mucho tiempo y ser técnicamente complicados. Además se necesitan grandes cantidades de ácidos nucleicos altamente purificados, y bien conservados, con moléculas completas, por lo que no pueden aplicarse a cualquier muestra, en especial a tejidos fijados. Por todo ello, no son técnicas adecuadas para estudios a gran escala.

A pesar de ello, el *southern blot* se considera el “*golden standard*” para la detección de ADN de VPH, gracias a la gran precisión y especificidad que obtiene. Además, permite diferenciar el ADN integrado en el genoma de la célula infectada del que está en forma de episoma, y da una medida semicuantitativa de la carga viral. No obstante, la sensibilidad del *southern blot* es menor que la que se obtiene mediante PCR o *Hybrid Capture*^{®1}.

iv. Hibridación in-situ

Esta técnica permite la detección de secuencias específicas de nucleótidos en células o en secciones de tejido, conservando su morfología, de manera que localiza de ma-

nera precisa los genomas estudiados en la muestra. Puede aplicarse a tejidos fijados. Permite también conocer si el genoma viral está en episomas o integrado en el genoma, según cómo se distribuya la señal dentro del núcleo celular. Además, también se puede aplicar a la detección de ARN mensajero.

Como principal limitación de la técnica cabe citar su complejidad técnica, que impide que pueda aplicarse a estudios epidemiológicos a gran escala.

Comparando las diferentes técnicas para la detección de genoma de VPH, se puede observar una buena concordancia entre los resultados de *Hybrid Capture 2* y PCR. Además, dentro de la PCR, cuando se usan métodos estandarizados, la concordancia entre los resultados de distintos laboratorios es excelente¹¹¹.

C. ESTUDIOS SEROLÓGICOS

Existen métodos para estudiar la respuesta humoral a diferentes antígenos del VPH, que se detallan a continuación.

La determinación de anticuerpos frente a la cápside del VPH permite conocer el estado de la inmunidad protectora frente a la infección por dicho virus. Asimismo, aporta información sobre exposición al virus, ya sea en la actualidad o en el pasado, que podría servir para predecir posibles lesiones malignas o premalignas asociadas al virus.

La presencia de anticuerpos frente a las proteínas E6 y E7 de los VPH tipos 16 y 18 es un marcador indirecto de la presencia de lesiones malignas asociadas a esos VPH. Sin embargo, carece de utilidad como método de diagnóstico de estos tumores, ya que gran parte de los pacientes afectados por ellos no muestra estos anticuerpos¹.

II.- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTE- SIS Y OBJETIVOS

Como se ha explicado en la introducción, la infección por el virus del papiloma humano (VPH) representa un importante problema de salud pública. Es especialmente notable su participación en la patogenia del cáncer de cuello de útero, de manera que casi todos los casos de esta enfermedad están asociados a una infección persistente por un tipo oncogénico de VPH¹. Por ello, en el contexto de los programas de cribado para la detección precoz de las lesiones premalignas del cuello de útero y del propio cáncer cervical uterino, se realizan análisis moleculares por reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), encaminados a detectar y, en su caso, tipar el VPH en las mujeres afectas de dichas patologías.

En el caso de los varones, el número de estudios en este sentido es menor que en el de las mujeres. Si bien existen algunos trabajos sobre la infección por VPH detectada por PCR en varones, que demuestran una alta prevalencia, no hemos encontrado ninguno realizado en España, aunque es de prever que, al igual que ocurre en otros países, las cifras sean altas. Por ello planteamos la siguiente hipótesis de estudio:

La infección por VPH es frecuente en la población masculina del área sanitaria de Salamanca

Por otro lado, los datos en relación con la concordancia del tipo viral aislado entre los dos miembros de una pareja son aún más escasos, y considerablemente heterogéneos en cuanto al método de detección del VPH, los materiales utilizados, la definición de concordancia, y sus resultados. En las determinaciones realizadas en el Servicio de Dermatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca a varones remitidos desde el Servicio de Ginecología porque sus parejas femeninas eran portadoras de lesio-

nes provocadas por el VPH, la experiencia clínica parece indicar que existe una llamativa falta de concordancia entre los tipos aislados en cada miembro de la pareja, que suele resultar sorprendente para el facultativo y para los pacientes, a quienes genera una considerable ansiedad, ya que suele interpretarse como señal de que uno de los dos miembros de la pareja ha mantenido relaciones sexuales con personas ajenas a la misma. Por ello, planteamos la siguiente hipótesis de estudio:

La concordancia en los tipos virales aislados en los dos miembros de la pareja es un hecho infrecuente.

Además, en determinaciones repetidas se ha constatado que son escasos los pacientes que eliminan la infección a lo largo del seguimiento, por lo que añadimos una tercera hipótesis:

La infección masculina por VPH tiende a la persistencia

Para comprobar estas hipótesis se han planteado los siguientes **objetivos**:

- Estudiar la prevalencia de la infección por VPH en pacientes varones atendidos en el Servicio de Dermatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
- Estudiar la prevalencia de la infección por VPH en las parejas masculinas de mujeres infectadas no vacunadas.

- Estudiar la concordancia del tipo viral hallado en varones con respecto al hallado en sus parejas.
- Estudiar los factores que podrían condicionar la eventual falta de concordancia en los puntos anteriores.
- Estudiar la evolución de la infección

III.- MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS Y MUESTRAS

El Servicio de Dermatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca cuenta con una amplia experiencia en la detección de la infección por VPH mediante PCR, ya que entre los años 2007 y 2009 se han realizado 465 determinaciones por diferentes causas, entre las que podemos citar la presencia de signos de infección genital por VPH o lesiones anogenitales no filiadas; la exposición epidemiológica al VPH (incluyendo los varones pareja de mujeres infectadas objeto de nuestro estudio); y neoplasias del área anogenital entre otras. De ellas se han seleccionado las que corresponden a muestras de epitelio genital masculino, que suman 355, a fin de conocer qué proporción de las mismas son positivas y la distribución de los tipos virales en ellas.

Para estudiar la prevalencia de infección por VPH en varones emparejados con mujeres infectadas y la concordancia del tipo viral, se captaron pacientes varones pareja sexual de mujeres con infección por VPH, diagnosticada por PCR, atendidas en la Unidad de Patología Cervical del Servicio de Obstetricia y Ginecología, del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, entre los meses de enero de 2008 y abril de 2009. La forma de remitir a los sujetos al Servicio de Dermatología referido fue mediante Documento de Consulta Interdepartamental, que fue entregada por el ginecólogo a las mujeres atendidas, de manera que fueran éstas las que propusieran la realización del estudio a sus parejas masculinas.

Los pacientes varones fueron recibidos en consulta de Dermatología, donde les fueron explicados el propósito y las características del estudio, invitándoles a participar

en el mismo, aceptando todos menos uno. Esta aceptación quedó reflejada en todos los casos en un Documento de Consentimiento Informado (ver anexo I), que fue firmado por todos los pacientes.

Una vez firmado tal documento se procedió a un interrogatorio clínico y epidemiológico con diferentes ítems (ver Anexos II y III):

- Filiación del paciente: Nombre, edad, número de historia clínica.
- Cuestiones relativas a la pareja femenina: Tipo de virus detectado, tiempo desde la detección, posibilidades de inmunosupresión, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo.
- Factores de riesgo para infección por VPH en el paciente: Relaciones sexuales fuera de la pareja, uso de preservativos, tabaquismo, inmunosupresión

Después se realizó una exploración visual de los genitales, en busca de lesiones sugerentes de infección por VPH y para comprobar si el paciente está circuncidado.

Seguidamente se tomó una muestra de epitelio del pene, mediante raspado con una torunda de algodón (figura 17) humedecida en suero fisiológico, de acuerdo con las recomendaciones recogidas en una revisión sistemática sobre infección por VPH en hombres realizada por Dunne *et al.*: Las mejores áreas para el muestreo en varones, teniendo en cuenta la capacidad de las mismas para aportar ADN de VPH y la facilidad para recoger la muestra, son el glande, el surco balanoprepucial, el prepucio y el tallo del pene. Otras zonas adecuadas en cuanto a la posibilidad de obtener un resultado positivo para ADN viral, podrían ser la uretra distal o el semen, pero su recolección es difícil e incómoda para el paciente, por lo que no se llevaron a cabo. Por otro lado, aunque fáciles de obtener, las muestras de escroto, área perianal y la orina no suelen aportar ADN viral que permita llegar a un diagnóstico, y por ello tampoco se recogieron⁶⁰.



Figura 17. Hisopo con torunda de algodón

Dada la dificultad para captar pacientes pareja de mujeres infectadas, en los casos en que el resultado de la determinación por PCR de la presencia de VPH fue no concluyente, fundamentalmente por la escasez de la muestra epitelial exfoliada con la torunda, se repitió la toma las veces que fueron necesarias hasta obtener un resultado valorable, a fin de evitar la pérdida de sujetos.

Después de realizar la toma de muestras, se practicó a los pacientes la prueba del ácido acético, en que se aplicó sobre el pene, pincelando con una gasa, una solución de ácido acético al 5%, dejándola actuar durante 5 minutos, y observando seguidamente la zona tratada en busca de áreas que hubieran adquirido un color blanco (lesiones acetoblancas), sugerentes de infección por VPH (figura 18).



Figura 18. Condilomas y lesiones acetoblancas

Caso nº 33 de nuestro estudio. La PCR puso de manifiesto una multiinfección por VPH 11, 16, 31, 42, 51 y 52

En los casos en que fue necesario, se utilizó un dermatoscopio *DermLite Alumina*[®] (3Gen LLC, San Juan Capistrano, CA, EE.UU; figura 19), que tiene una lente de 12 aumentos y una fuente de luz polarizada, para facilitar la detección de las lesiones acetoblancas, protegiendo su objetivo con un apósito de plástico transparente *Tegaderm Film*[®] (3M, St Paul, MN, EE.UU; figura 20) por motivos de higiene. Los resultados de esta prueba se consignaron en el apartado correspondiente de la hoja de recogida de datos (Anexo III).



Figura 19. DermLite Alumina
(3Gen LLC, San Juan Capistrano, CA, EEUU)



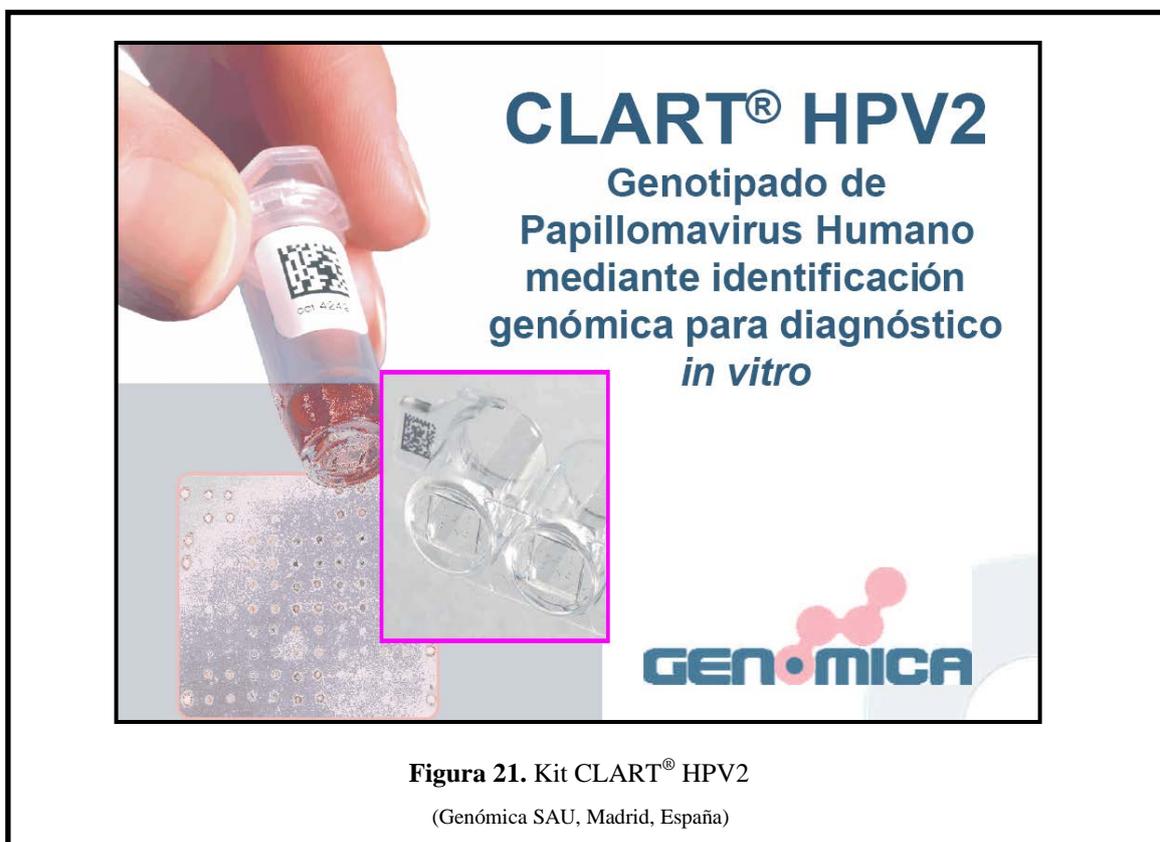
Figura 20. Apósito *Tegaderm Film*
(3M, St Paul, MN, EEUU)

En el caso de evidenciarse lesiones relacionadas con la infección por VPH se administró tratamiento para las mismas mediante crioterapia con nitrógeno líquido o imiquimod. Además, en estos casos y en aquellos en que la PCR resultó positiva, se indicó el uso de preservativo, ya que, a pesar de que su eficacia para la prevención de la transmisión del VPH es dudosa y, en el mejor de los casos, solo parcial, se trata de una medida sencilla y poco traumática.

El interrogatorio y evaluación de los pacientes se hizo de manera que su confidencialidad quedase garantizada, no estando presente su pareja durante los mismos. Las visitas se repitieron a los 4 meses, y, de manera excepcional, en un pequeño grupo de pacientes, a los 8 meses. En aquellos casos en que el estudio genético no fue valorable debido a material insuficiente, se contactó con los pacientes por vía telefónica y se les repitió la toma de muestras como se ha explicado más arriba.

2. ESTUDIO GENÉTICO

Para el estudio genético de las muestras obtenidas se utilizó el kit CLART[®] HPV2 (Genómica SAU, Madrid, España; figura 21). Este test permite detectar la presencia de 35 tipos de VPH (6, 11, 16, 18, 26, 31, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 y 89), mediante PCR. Su sensibilidad y especificidad son muy altas, de un 99% y un 100% respectivamente.



La PCR tiene lugar en el llamado tubo de reacción, en el que, aparte de los componentes para la realización de la misma (*primers* o cebadores para dicha región del genoma viral, nucleótidos y enzimas), existen dos sistemas de control. En primer lugar, un control genómico, orientado a asegurar que existe ADN del paciente en la muestra estudiada y que se basa en la presencia de dos oligonucleótidos que actúan como *pri-*

mers para un fragmento de 892 pb del gen CFTR humano. La no amplificación de este gen pondría de manifiesto la ausencia de DNA del paciente, evitando los falsos negativos que pudieran originarse por este motivo. El otro control consiste en la presencia de par de *primers* para un plásmido modificado de 120 pb, que también se incluye, de manera que si se inhibe la PCR, se podría conocer por la falta de amplificación del plásmido, previniéndose de esta manera también resultados falsos negativos.

El componente fundamental para la identificación un *array* de sondas de ADN en el fondo de un tubo de ensayo (*array tube*, AT; figura 22). La composición exacta del *array* se detalla más adelante.



Figura 22. *Array tube*

Estas sondas están por triplicado para mayor fiabilidad. Sobre este *array* se formará una matriz de puntos de la manera que se detalla en el apartado de ***Bases moleculares del kit CLART® HPV2***. Esta matriz de puntos es reconocida por un lector, fabricado por Clondiag Chip Technologies GmbH (ahora Alere Technologies GmbH, Jena, Alemania; figura 23), conociéndose el tipo de VPH presente en la muestra¹¹².



Figura 24. Lector ClonDIAG Chip Technologies GMBH

Los mecanismos de seguridad del kit mencionados más arriba se resumen en la tabla 8.

Control genómico mediante primers para el gen CFTR

Control de amplificación mediante plásmido

Sondas de ADN por triplicado en el *array*

Tabla 8. Resumen de los mecanismos de seguridad del kit CLART[®] HPV2

A. BASES MOLECULARES DEL FUNCIONAMIENTO DEL KIT CLART® HPV2

Las reacciones a nivel molecular que tienen lugar con este kit se resumen en la tabla 9.

Separación del fragmento de ADN a amplificar mediante enzima de restricción
Amplificación por PCR con primers marcados con biotina
Hibridación de los productos de la PCR con el <i>array</i>
Unión de complejo estreptavidina-peroxidasa a biotina
Precipitación de la o-dianisidina para formar la matriz de puntos

Tabla 9. Resumen de las reacciones moleculares en que se basa el kit CLART® HPV2

El kit se basa en la amplificación por PCR de un fragmento de unos 450 pb de la región L1 del genoma viral. Dicha porción, a pesar de estar altamente conservada entre los distintos tipos de VPH, tiene suficientes variaciones entre unos y otros como para permitir su identificación. Una vez extraído el ADN de la muestra biológica obtenida de la manera que se ha detallado más arriba se separa del resto del genoma viral el fragmento de 450 pb referido por medio de una enzima de restricción (figura 25).

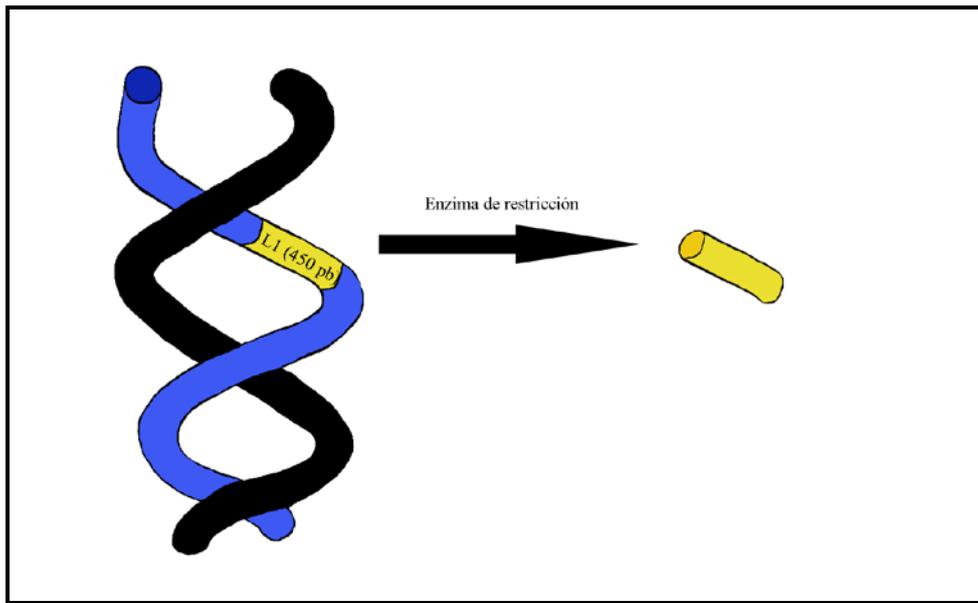


Figura 25. Separación de un fragmento de la región L1 de 450 pb del resto del genoma viral

A continuación tiene lugar la PCR, utilizando como *primers* oligonucleótidos marcados con biotina, de manera que los productos de la amplificación quedan también marcados de esta manera, lo que posteriormente permitirá su detección (figura 26).

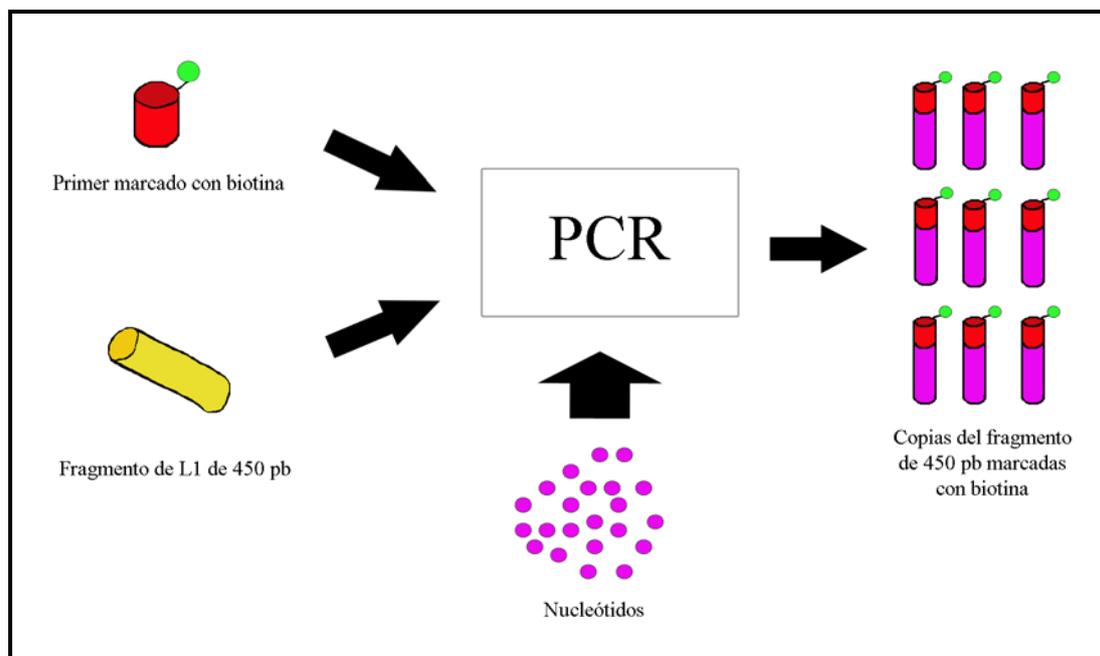


Figura 26. Amplificación del fragmento de ADN mediante PCR, con marcaje de biotina

La detección del tipo viral se realiza por medio de hibridación de los fragmentos de ADN producto de la PCR con sondas específicas, fijadas en un *microarray* que se halla incluido en el fondo de un tubo de ensayo, como se ha explicado más arriba, de forma que se conoce la posición exacta de cada sonda en el fondo del tubo (figura 27).

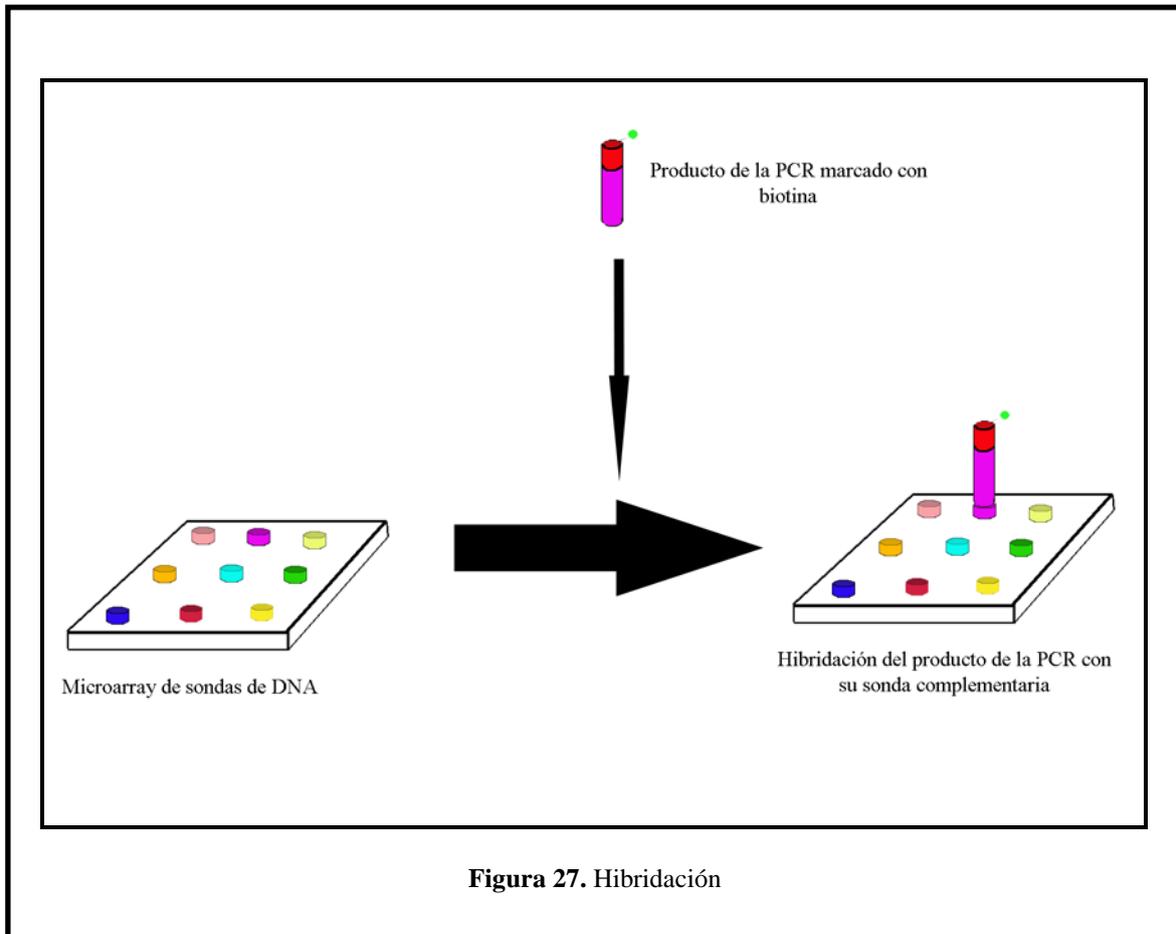


Figura 27. Hibridación

Una vez producida la hibridación, el tubo se incuba con un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, que se une, por medio de la estreptavidina, a la biotina presente en los productos del amplificado (figura 28).

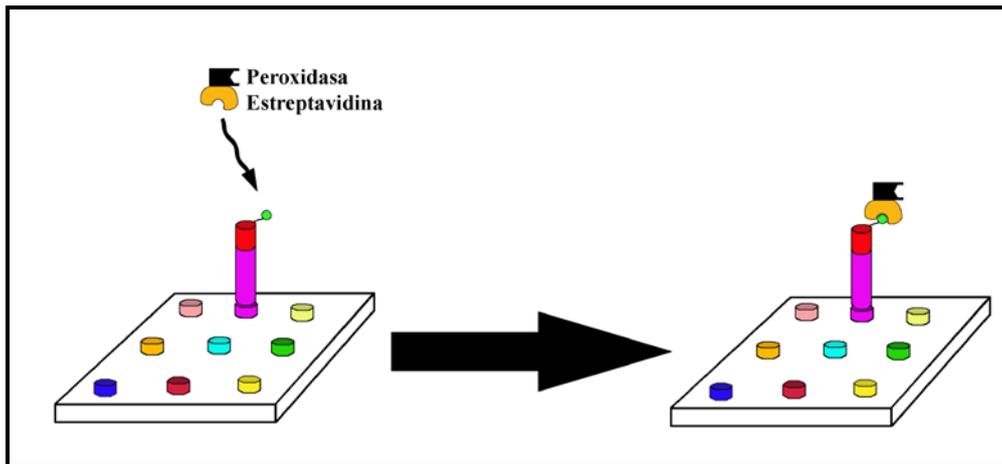


Figura 28. Unión del complejo estreptavidina-peroxidasa a la biotina

La peroxidasa, a su vez, en presencia del sustrato o-dianisidina, da lugar a un producto insoluble y de color azul (o-dianisidina oxidada), que precipita en las zonas en las que ha tenido lugar la hibridación, que es donde se encuentra la peroxidasa, dando lugar a una matriz de puntos (figura 29).

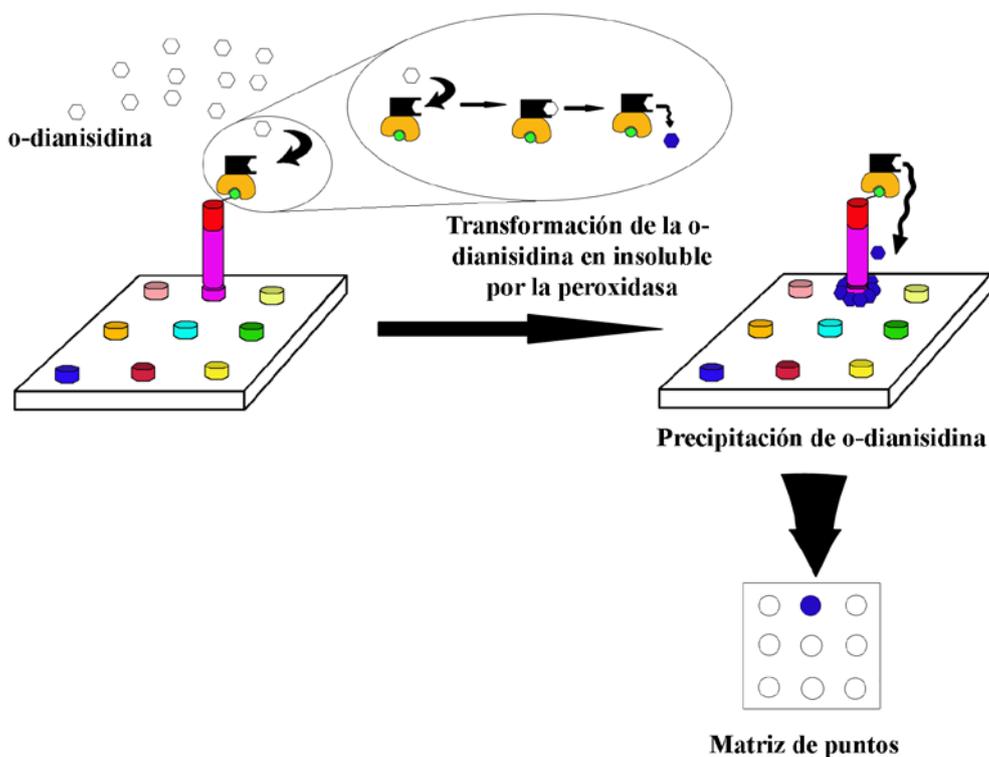


Figura 29. Precipitación de la o-dianisidina para dar lugar a la matriz de puntos

B. METODOLOGÍA DEL KIT CLART® HPV2

Los procedimientos de laboratorio que se llevan a cabo con el kit son los siguientes:

a) Extracción y purificación del ADN

La extracción y purificación del ADN se ha llevado a cabo según el siguiente protocolo: En primer lugar, las células procedentes del epitelio genital del paciente presentes en la torunda se resuspenden en 1,5 mL de suero salino (cloruro sódico al 0,9%) mediante agitación en un dispositivo tipo *vórtex* durante 1 minuto (figura 30).



Figura 30. Resuspensión de las células exfoliadas mediante agitación en *vórtex*

A continuación se decanta el sobrenadante en un tubo estéril de 1,5 mL, centrifugándose después estas muestras en una microcentrífuga a 12000 r.p.m (figura 31, la centrífuga también puede observarse en primer plano en la figura 30).



Figura 31. Colocación de los tubos en la centrífuga

Seguidamente, se retiran los restos de líquido por medio de una micropipeta, resuspendiéndose el precipitado (*pellet* celular), que subsiguientemente se resuspende en 180 μ L de la solución T1 del kit, agitándose unos segundos en *vórtex* y depositándose en un nuevo tubo estéril de 1,5 mL. A continuación se añaden 25 μ L de solución de proteinasa K, mezclándola con la ayuda del *vórtex*, y dejando la muestra incubando, en un termobloque a 56° C toda la noche, a fin de lisar las células para liberar su contenido. Acto seguido, se añaden 200 μ L de la solución B3 a la muestra y, tras agitarla en el *vórtex*, se incuba en el termobloque a 70° C durante 10 minutos (figura 32).



Figura 32. Termobloque con tubos a 70° C

A continuación, se añaden 210 μL de etanol 96%, agitando inmediatamente la solución obtenida en el *vórtex*. Después, se deposita la muestra en una columna de extracción, que se coloca en un tubo de recogida de 2 mL, centrifugándose el conjunto a 12.000 r.p.m. durante un minuto. El tubo de recogida, y el líquido depositado en el mismo, se desechan, conservándose la columna de extracción, con los restos celulares acumulados en su filtro. Se coloca la referida columna en otro tubo colector, se le añaden 500 μL de la solución BW, y se centrifuga nuevamente a 12.000 r.p.m. durante un minuto, desechando el fluido filtrado y el tubo colector. Seguidamente se repite el proceso, utilizando otro tubo colector y 600 μL de la solución B5, y desechando asimismo de nuevo el tubo colector con el fluido filtrado. Para asegurar la completa eliminación

de los restos de solución B5, que por su contenido en etanol podría inhibir la PCR, se repite después una vez más la centrifugación a 12.000 r.p.m. durante un minuto. Se coloca entonces la columna en un tubo de microcentrífuga de 1,5 mL y se añaden 100 μ L de la solución BE calentada a 70° C, incubando la solución así obtenida durante un minuto a temperatura ambiente. Se centrifuga después, recuperándose en este caso el filtrado y desechando la columna. De este filtrado se separan 5 μ L de cada muestra para la reacción de amplificación, guardando el resto a -20° C.

b) Amplificación del ADN mediante PCR

Para ello se ha seguido el protocolo que se detalla a continuación. Para cada muestra, se descongela un tubo de reacción, que, a continuación, dado su pequeño tamaño y la mínima cantidad de líquido que contiene, se centrifuga unos segundos en la microcentrífuga para que éste quede en el fondo del tubo, y así aprovecharlo mejor. Entonces se añaden al tubo de reacción los 5 μ L que se han separado en el proceso anteriormente descrito, colocando posteriormente el tubo de reacción en el termociclador (figuras 33 y 34), previamente calentado a 90° C y programado para realizar los ciclos de temperatura que se recogen en la tabla 10.



Figura 33. Termociclador

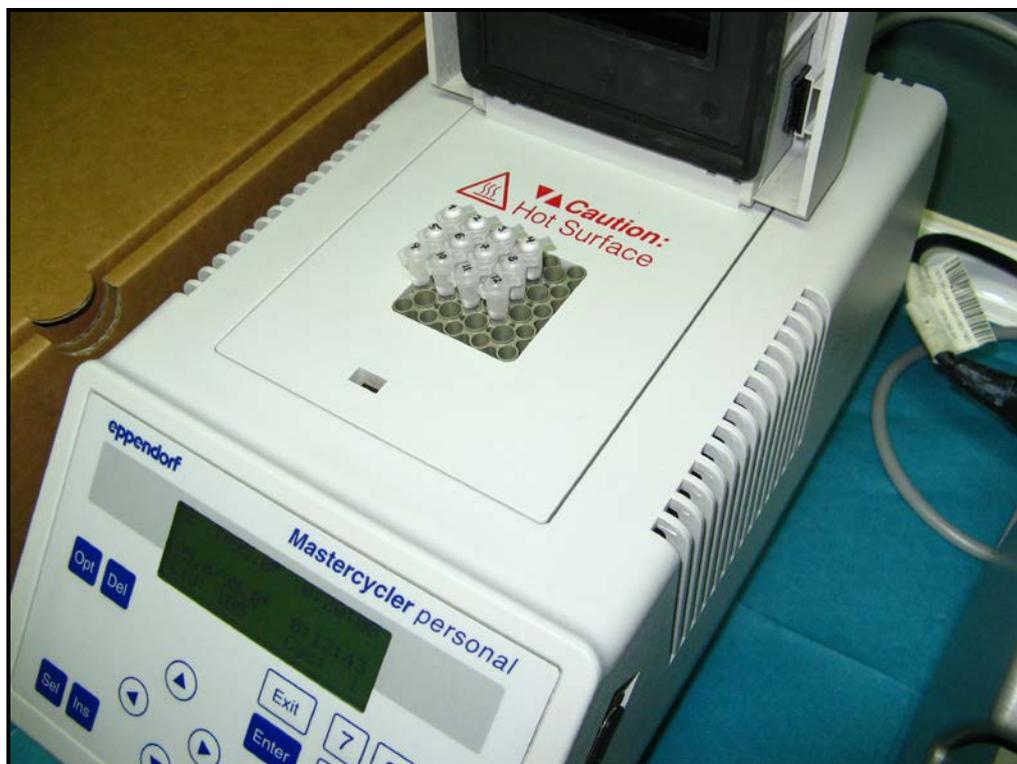


Figura 34. Tubos colocados en el termociclador

1 ciclo	95° C	9 minutos
45 ciclos	94° C	0,5 minutos
	55° C	1 minuto
1 ciclo	72° C	1,5 minutos
	72° C	8 minutos
20° C continuo hasta recogida de los tubos		

Tabla 10. Ciclos de temperatura de la PCR

c) Visualización del producto amplificado

En una zona física diferente de aquella en que se realizó la amplificación se ha procedido según el siguiente protocolo: En primer lugar se desnatura el producto de amplificación, mediante calentamiento del mismo en el termociclador a 95° C durante 10 minutos. Se extrae entonces el tubo del termociclador y se coloca inmediatamente en hielo. A continuación se toma un tubo AT (*array tube*) y, tras lavarlo varias veces con solución TL diluida, se le añaden 100 µL de solución SH y 5 µL del producto de amplificación desnaturado, incubando la mezcla a 55° C durante una hora. Tras esa incubación, se desecha la solución SH y se añaden al tubo AT 100 µL de solución TL diluida para lavarlo, desechándose también la misma a continuación, y añadiendo en su lugar 100 µL de solución CJ diluida. Se incuba 15 minutos a 30° C, y se desecha igualmente la solución CJ diluida. Nuevamente se lava el tubo AT con 300 µL de solución TL diluida, realizando esta operación en dos ocasiones, asegurándose de que no queden restos de solución CJ. A continuación se añaden 100 µL de solución RE y se incuba a 25° C durante 10 minutos, al cabo de los cuales la solución RE se desecha y los tubos AT procesados de este modo se pasan por el lector automático para que este nos dé los resultados (figura 35).

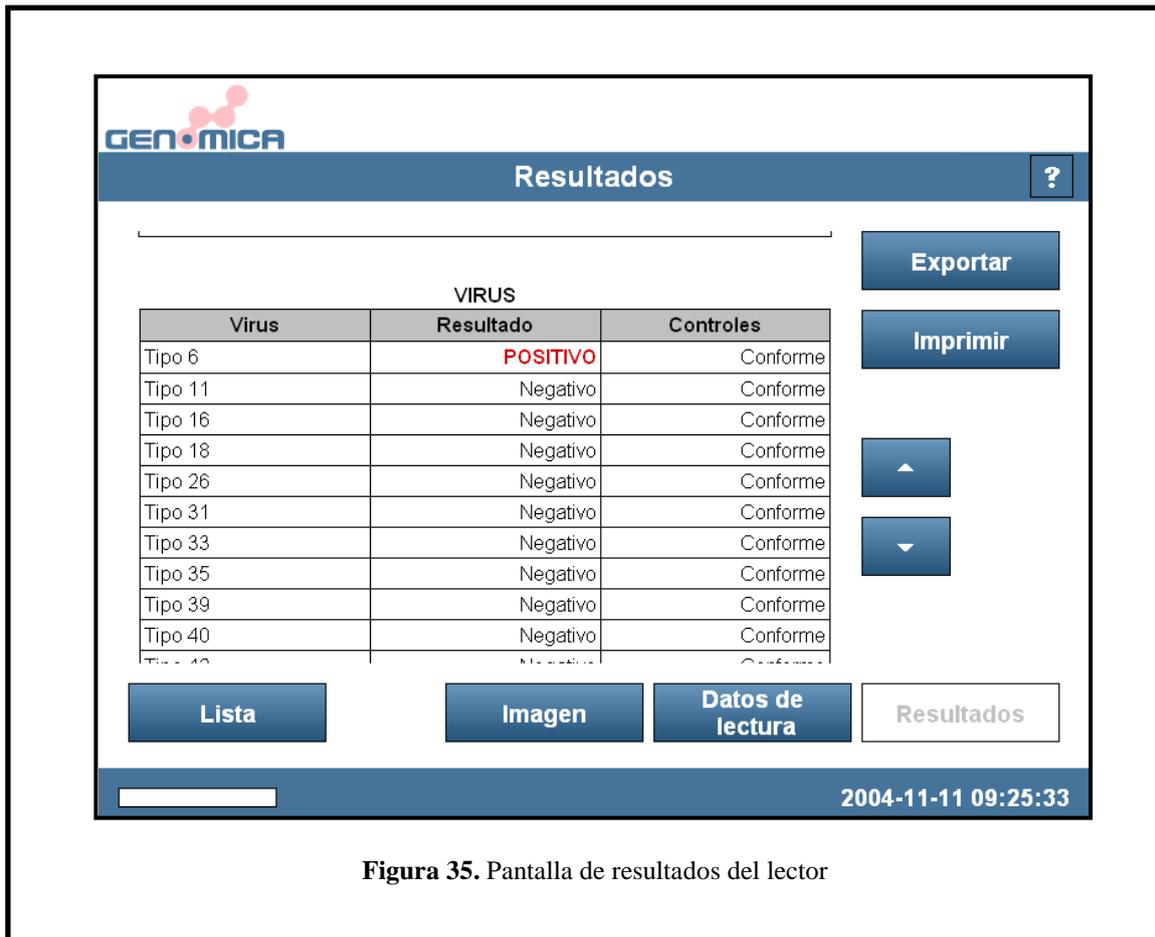


Figura 35. Pantalla de resultados del lector

C. COMPOSICIÓN DE LA MATRIZ DE PUNTOS DEL MICROARRAY:

Como se ha explicado más arriba, la lectura de los resultados del kit CLART® HPV2 se basa en una matriz de puntos que se forma al precipitar sobre un *microarray* de sondas de ADN viral una sustancia insoluble y coloreada. Además, también se ha expuesto que el kit incluye dos controles, uno de tipo genómico (que comprueba la presencia de material genético del paciente) y otro de amplificación (que sirve para corroborar que ha tenido lugar una amplificación del ADN por PCR), que también tienen sondas en el *microarray*. La disposición de estas sondas ha sido establecida previamente a la fabricación de los *microarrays*, por lo que es conocida. Por ello, observando a qué

lugares corresponden los puntos de la matriz podemos determinar qué sondas de ADN han hibridado, y por lo tanto, qué tipos virales hay en la muestra y, en el caso de tener un resultado negativo, conocer si es válido basándonos en los controles referidos. La disposición de las sondas se refleja en la tabla 11.

	70	71	72	73	81	82	83	84	85	89	
51	52	53	54	56	58	59	61	62	66	68	
	18	26	31	33	35	39	40	42	43	44	45
	81	82	83	84	85	89	CA	CG	6	11	16
54	56	58	59	61	62	66	68	70	71	72	73
31	33	35	39	40	42	43	44	45	51	52	53
82	83	84	85	89	CA	CG	6	11	16	18	26
56	58	59	61	62	66	68	70	71	72	73	81
	39	40	42	43	44	45	51	52	53	54	
	CA	CG	6	11	16	18	26	31	33	35	

Tabla 11. Disposición de las sondas de ADN en el *microarray*

(Obsérvese que todas las sondas están por triplicado; los puntos negros de las esquinas sirven para la alineación del lector)

(CA: control de amplificación; CG: control genómico)

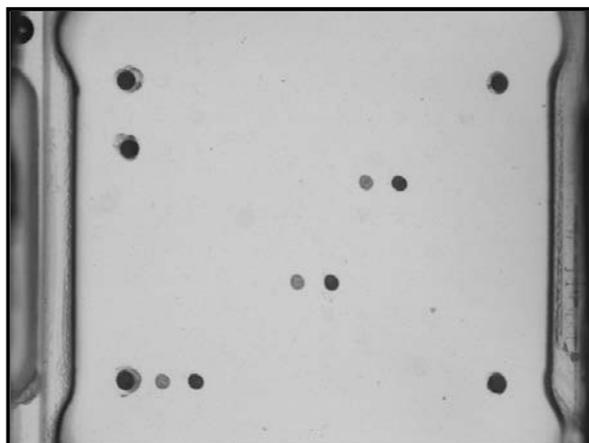


Figura 36. Fotografía de un *microarray* correspondiente a un resultado negativo válido

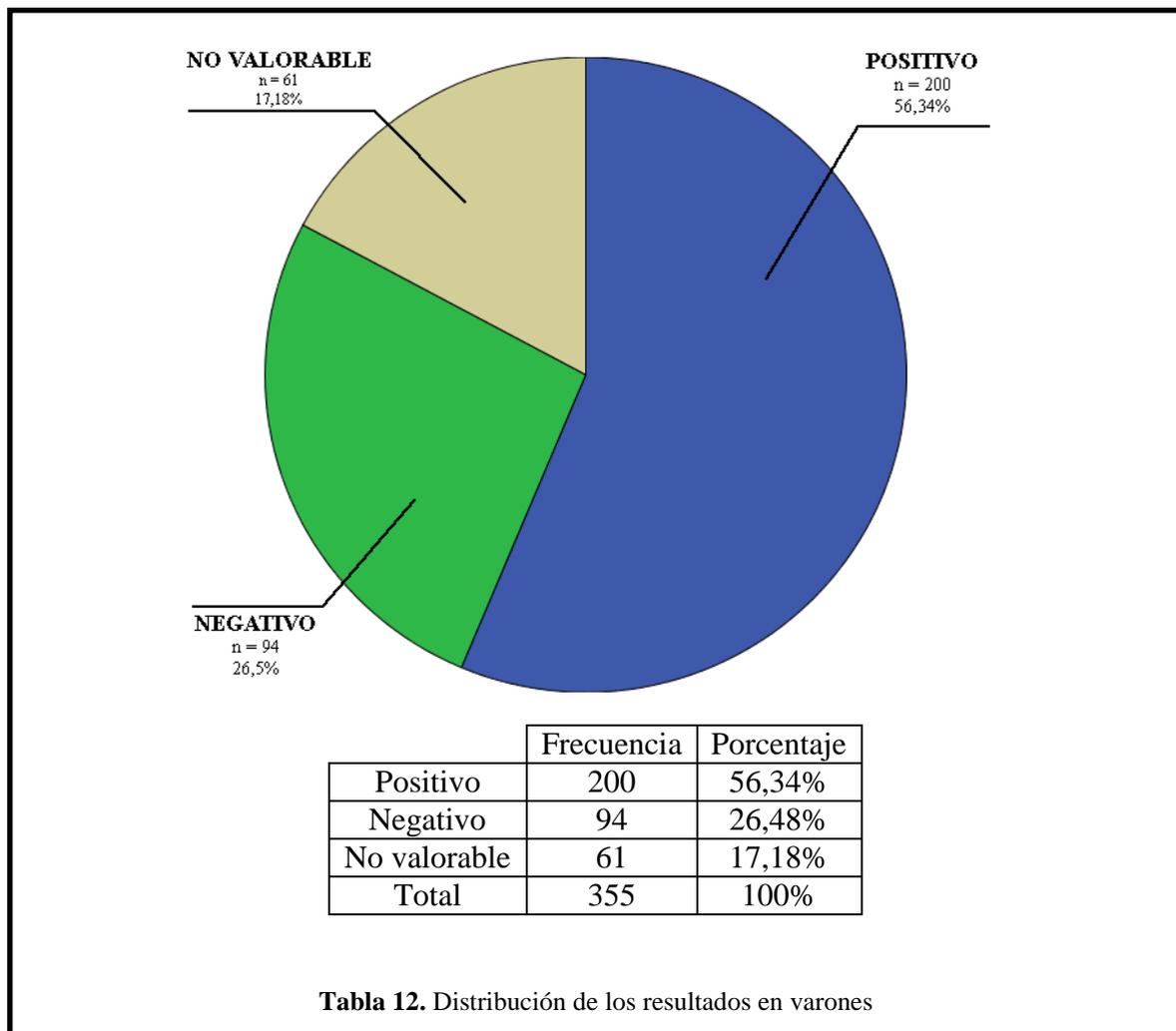
(Obsérvese los puntos correspondientes a los 2 controles, y los puntos de alineación del lector en las esquinas)

IV.- RESULTADOS

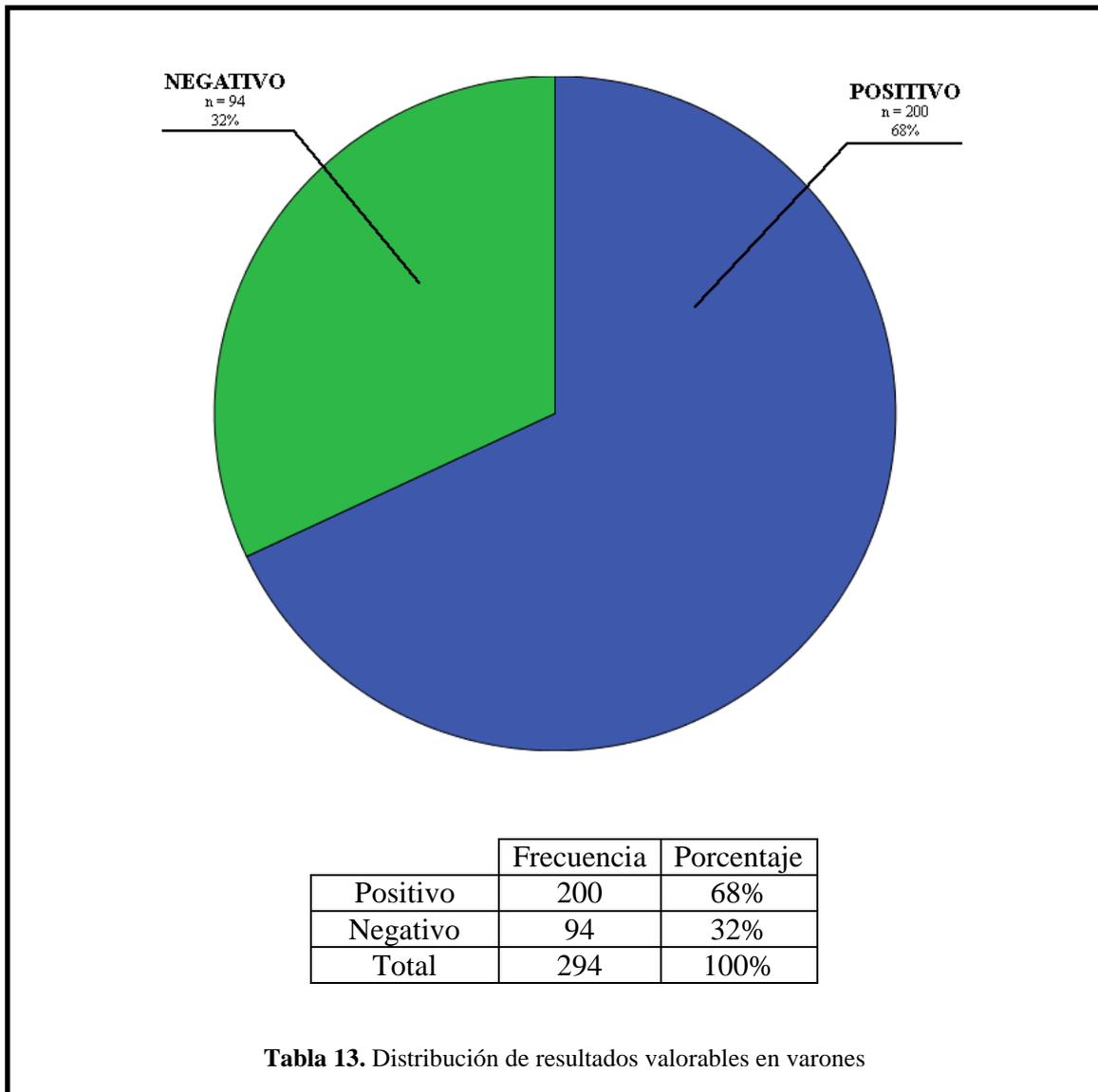
1. RESULTADOS GENERALES SOBRE INFECCIÓN POR VPH EN VARONES

A. PREVALENCIA

De las 355 muestras de epitelio genital masculino procesadas en el Laboratorio del Servicio de Dermatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, 200 fueron positivas (56,34%), 94 negativas (26,48%) y 61 no valorables (17,18%) (tabla 12).



Si eliminamos los casos no valorables, la prevalencia de infección por VPH en la población estudiada es del 68% (tabla 13).



B. TIPOS VIRALES

Los tipos virales más frecuentemente aislados fueron el 6 (49 casos, 24,5% del total de pacientes infectados), el 16 (36 casos, 18%), el 66 (31 casos, 15,5%), el 84 (31

casos, 15,5%) y el 51 (25 casos, 12,5%). La distribución de todos los tipos virales se expone en las tablas 14 y 15.

Tipo viral	Número de aislamientos	Porcentaje de pacientes afectados
6	49	24,5%
11	22	11%
16	36	18%
18	14	7%
26	0	0%
31	16	8%
33	5	2,5%
35	4	2%
39	1	0,5%
40	1	0,5%
42	12	6%
43	0	0%
44	1	0,5%
45	3	1,5%
51	25	12,5%
52	8	4%
53	23	11,5%
54	5	2,5%
56	3	1,5%
58	8	4%
59	13	6,5%
61	11	5,5%
62	4	2%
66	31	15,5%
68	1	0,5%
70	1	0,5%
71	0	0%
72	0	0%
73	4	2%
81	7	3,5%
82	9	4,5%
83	3	1,5%
84	31	15,5%
85	0	0%
89	0	0%

Tabla 14. Distribución de los tipos virales en los varones

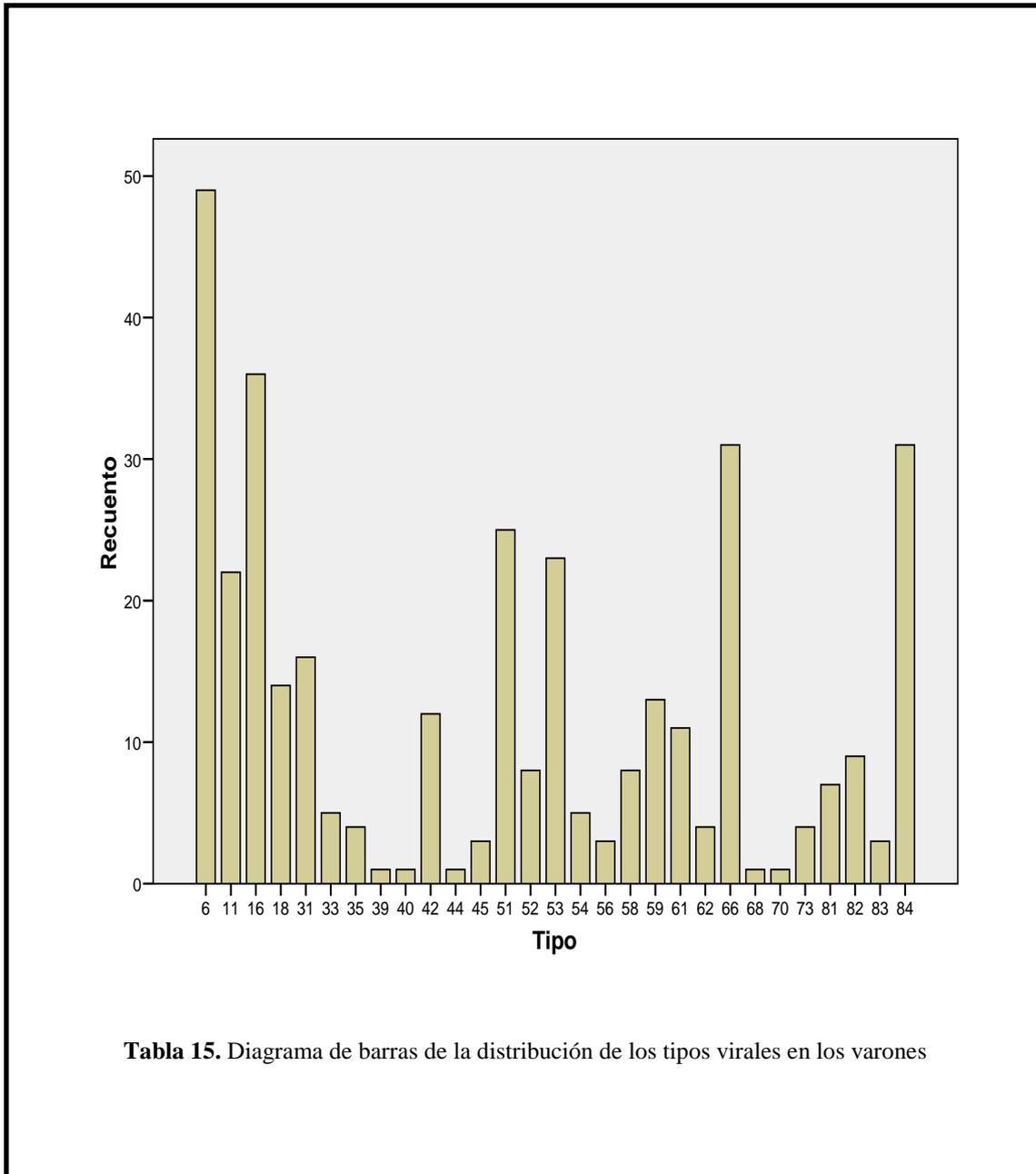
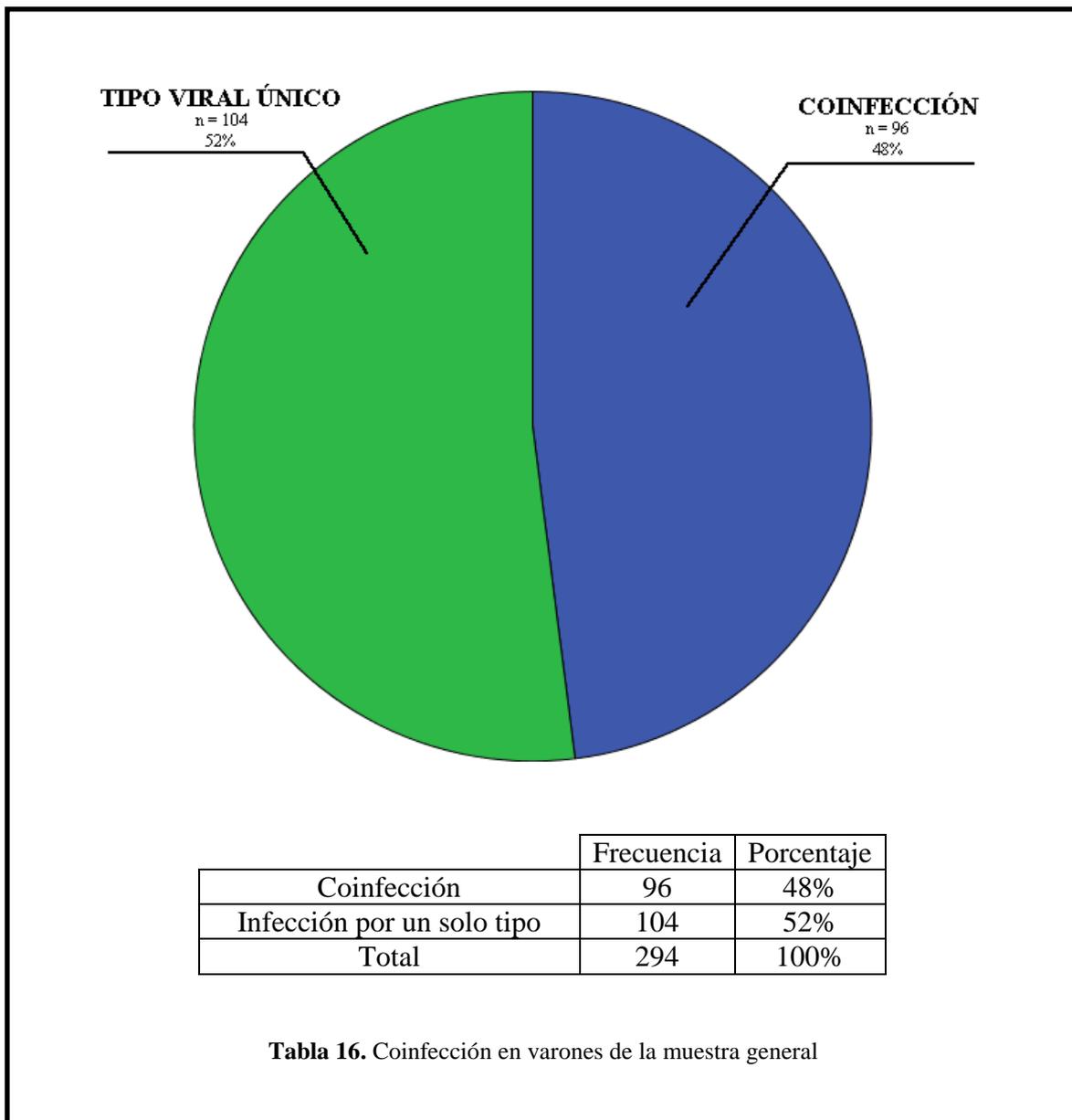


Tabla 15. Diagrama de barras de la distribución de los tipos virales en los varones

C. INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES

En 96 pacientes (48% del total de pacientes positivos) hubo coinfección (presencia de más de un tipo viral; tabla 16).



El promedio de tipos virales aislados por muestra positiva fue de 1,79 (desviación típica = 1,076; mínimo = 1; máximo = 6; tabla 17).

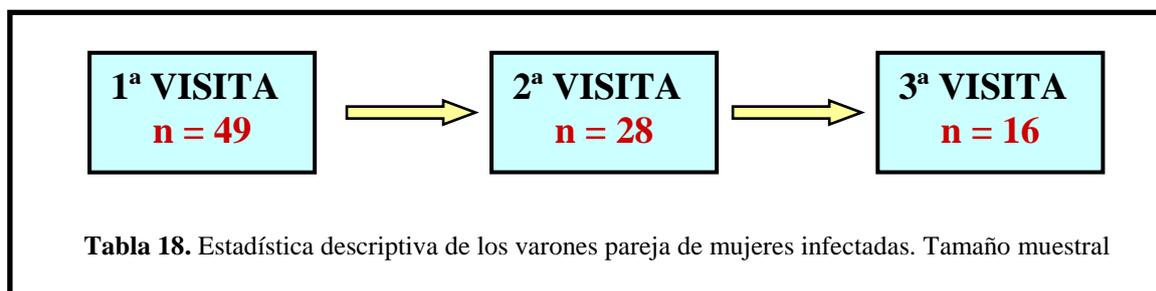
N	Mín	Máx	Media	Mediana	Moda	Desviación típica	Percentiles		
							25	50	75
200	1	6	1,79	1	1	1,076	1	1	2

Tabla 17. Coinfección en varones de la muestra general. Estadística descriptiva

2. RESULTADOS EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS

A. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En cuanto a los varones pareja de mujeres infectadas, se incluyeron en el estudio 49 pacientes, que dieron su consentimiento, realizándose en todos ellos una primera visita. De ellos, 28 acudieron a los 4 meses para una segunda visita, y, de manera excepcional, se recibió a 16 de ellos a los 8 meses para una tercera (tabla 18).



Los varones incluidos tenían una mediana de edad de 32 años (rango 21-57) (tablas 19 y 20).

Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
32,08	32	8,75	21	57	24	32	37

Tabla 19. Estadística descriptiva de los varones pareja de mujeres infectadas. Edad de los varones

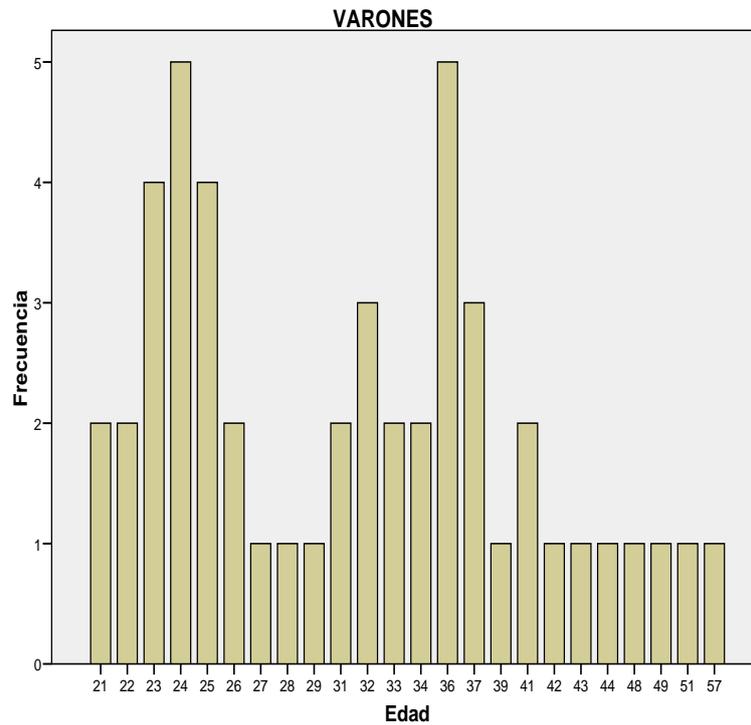


Tabla 20. Estadística descriptiva de los varones pareja de mujeres infectadas. Histograma de edades de los varones

Las mujeres que eran pareja de estos varones tenían una mediana de edad de 29 años (rango 17-55) (tablas 21 y 22).

Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
29,76	29	8,76	17	55	22	29	35

Tabla 21. Estadística descriptiva de los varones pareja de mujeres infectadas. Edad de las mujeres

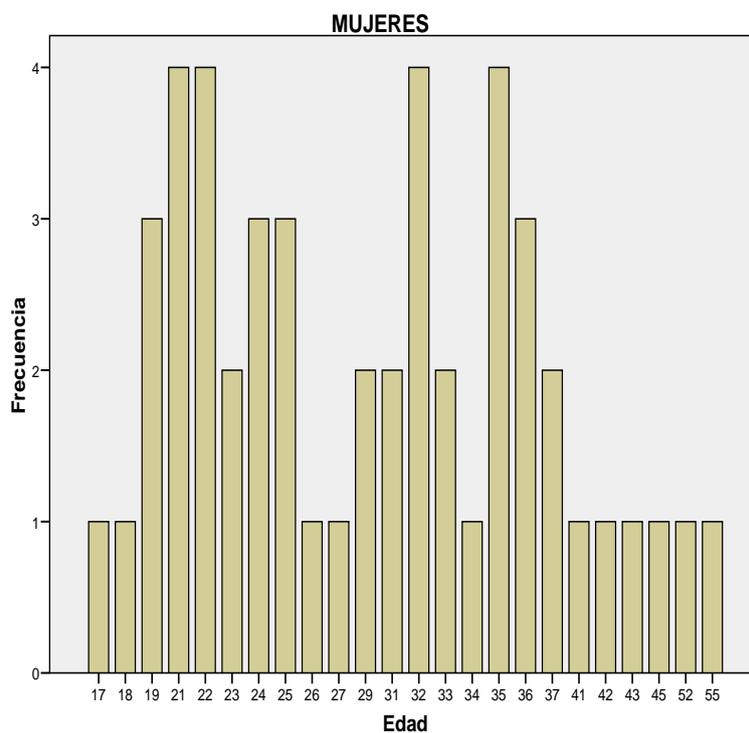


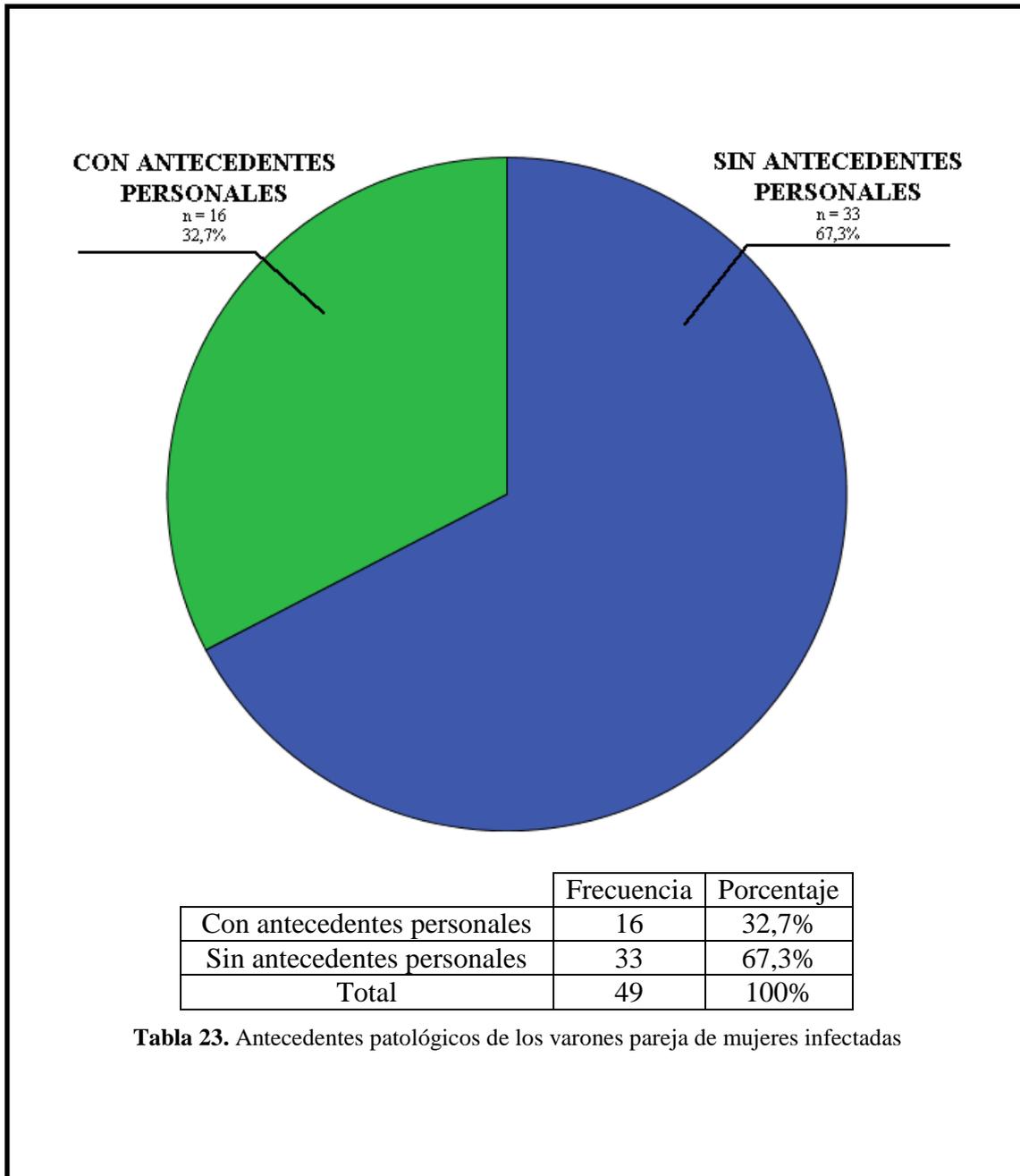
Tabla 22. Estadística descriptiva de los varones pareja de mujeres infectadas. Histograma de edades de las mujeres

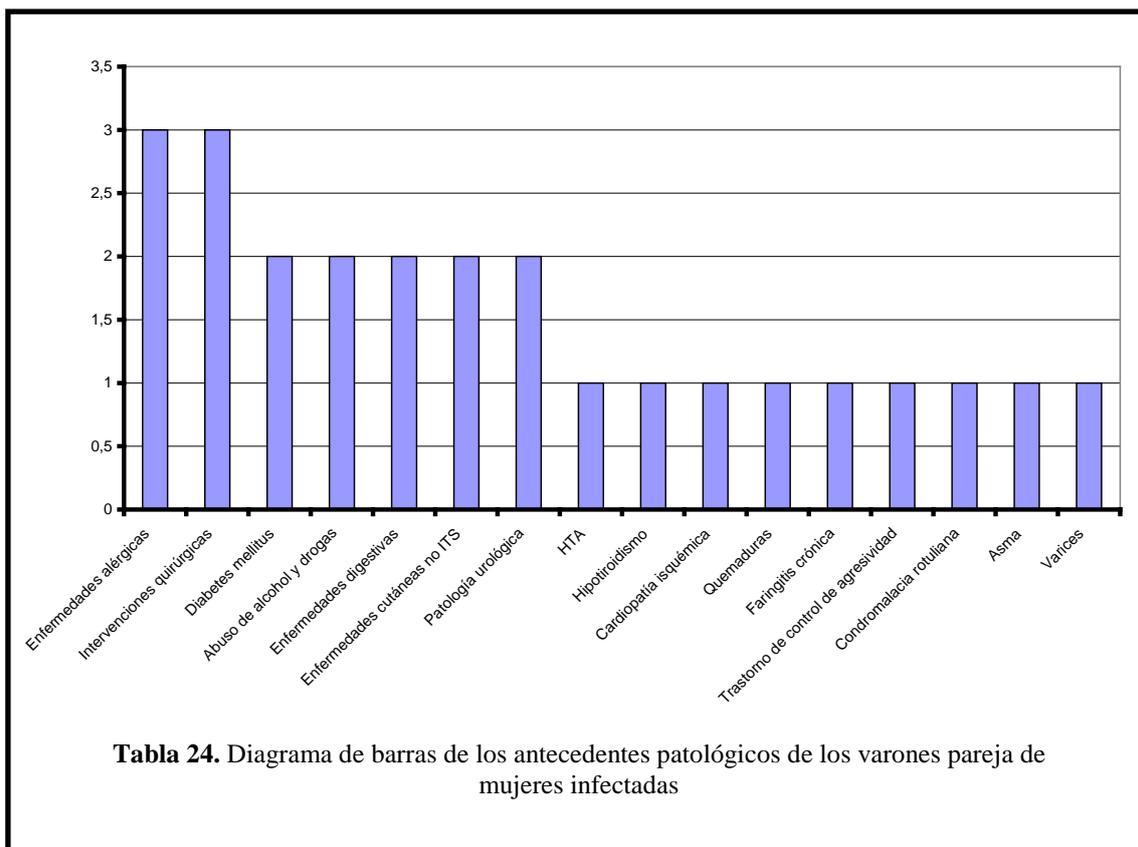
B. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

a) Antecedentes patológicos en los varones pareja de mujeres infectadas

De los 49 varones estudiados, 33 (67,3%) no refirieron antecedentes patológicos (excluyendo infecciones de transmisión sexual) de interés (tabla 23). De los 16 que lo hicieron, las más frecuentes fueron las enfermedades de tipo alérgico (3 casos) y las

intervenciones quirúrgicas (3 casos). La relación completa de los antecedentes personales de los varones pareja de mujeres infectadas se expone en las tablas 24 y 25.



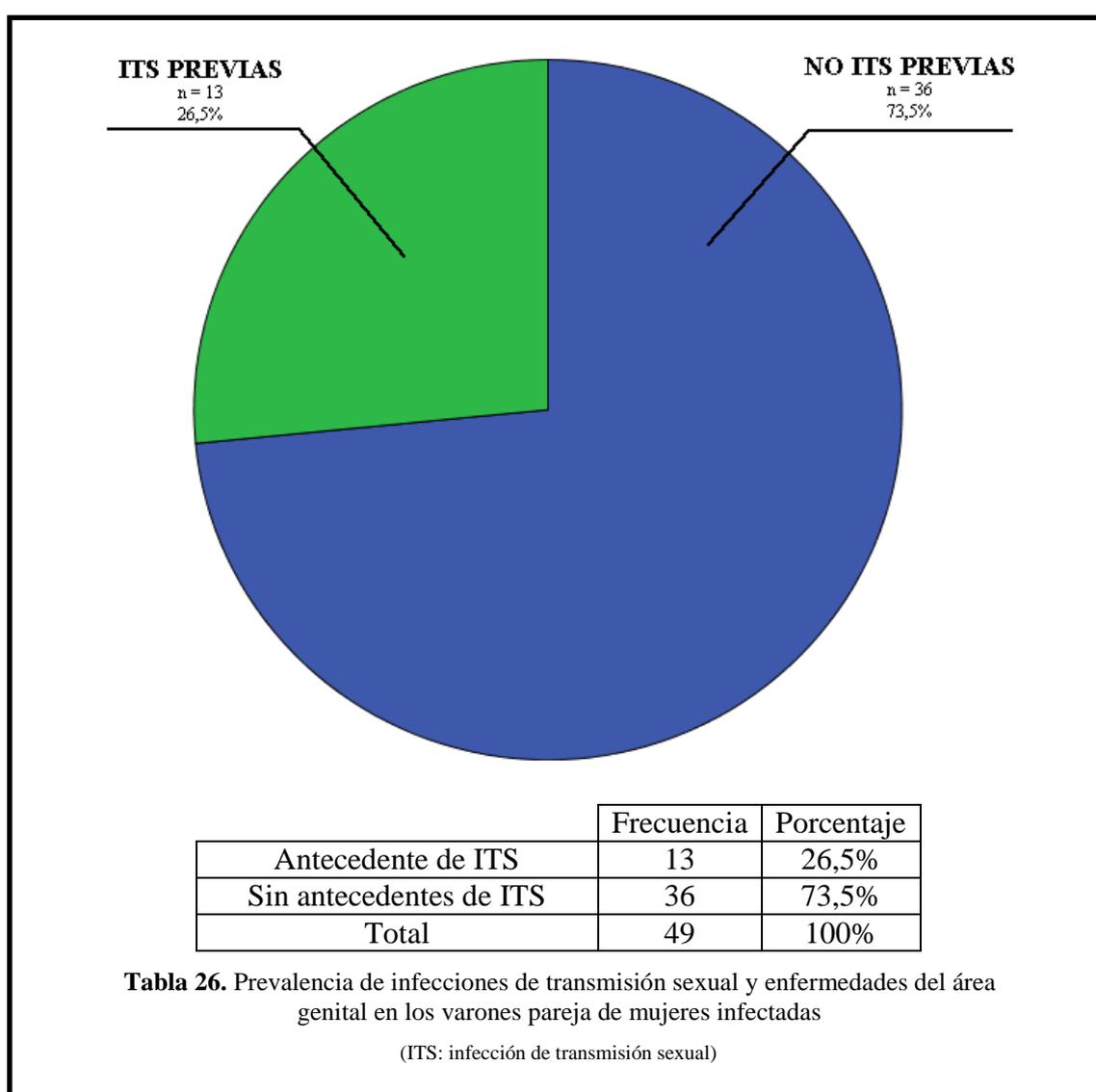


	Número de casos	Prevalencia
Enfermedades alérgicas	3	6,12%
Intervenciones quirúrgicas	3	6,12%
Diabetes mellitus	2	4,08%
Abuso de alcohol y drogas	2	4,08%
Enfermedades digestivas	2	4,08%
Enfermedades cutáneas no ITS	2	4,08%
Patología urológica	2	4,08%
HTA	1	2,04%
Hipotiroidismo	1	2,04%
Cardiopatía isquémica	1	2,04%
Quemaduras	1	2,04%
Faringitis crónica	1	2,04%
Trastorno de control de agresividad	1	2,04%
Condromalacia rotuliana	1	2,04%
Asma	1	2,04%
Varices	1	2,04%

Tabla 25. Relación de los antecedentes patológicos de los varones pareja de mujeres infectadas
(ITS: infección de transmisión sexual; HTA: hipertensión arterial)

b) Infecciones de transmisión sexual en varones pareja de mujeres infectadas

En cuanto a las infecciones de transmisión sexual y/o del área genital, 13 (26,5%) de los 49 pacientes refirieron sufrir o haber sufrido alguna de ellas (tabla 26), siendo las más frecuentes las verrugas genitales (5 casos). La relación completa de las infecciones de transmisión sexual y enfermedades del área genital padecidas por los miembros de la muestra de varones pareja de mujeres infectadas se recoge en las tablas 27 y 28.



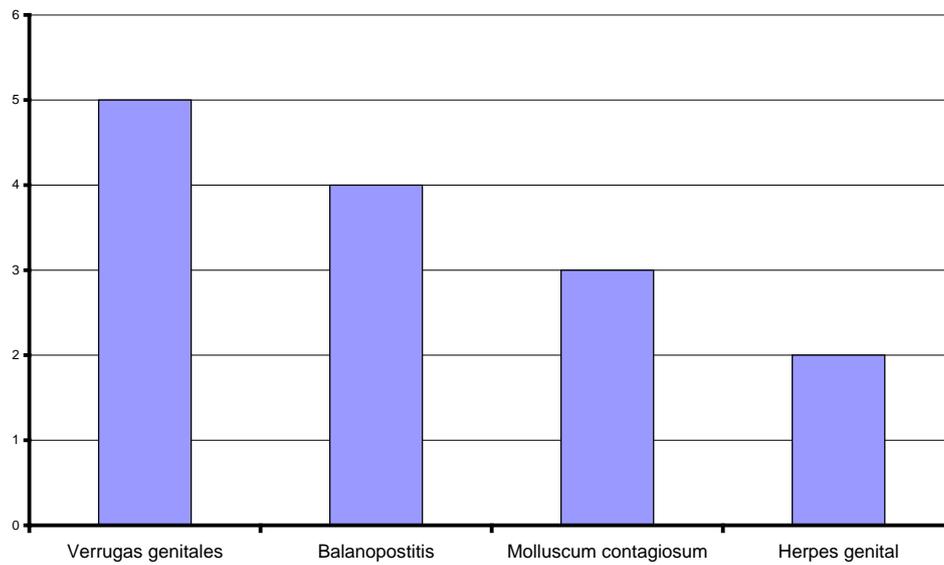


Tabla 27. Diagrama de barras de ITS y enfermedades del área genital en varones pareja de mujeres infectadas

	Número de casos	Prevalencia
Verrugas genitales	5	10,20%
Balanopostitis	4	8,16%
Molluscum contagiosum	3	6,12%
Herpes genital	2	4,08%

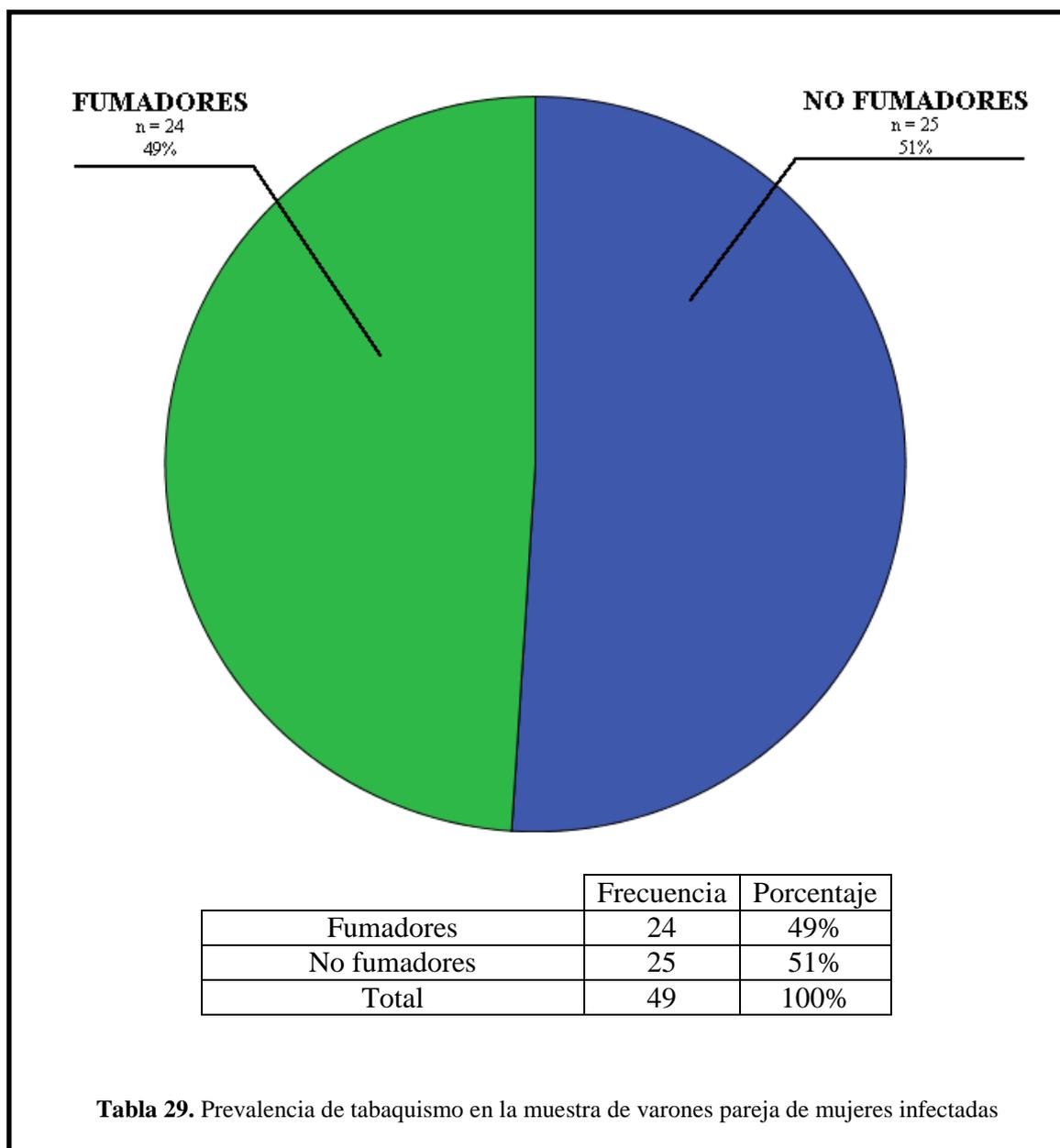
Tabla 28. Relación de las infecciones de transmisión sexual y las enfermedades del área genital de los varones pareja de mujeres infectadas

(ITS: infección de transmisión sexual; HTA: hipertensión arterial)

c) **Otros datos epidemiológicos en los varones pareja de mujeres infectadas**

i. **Tabaquismo**

El 49% de los varones de la muestra eran fumadores (24 sujetos) (tabla 29).

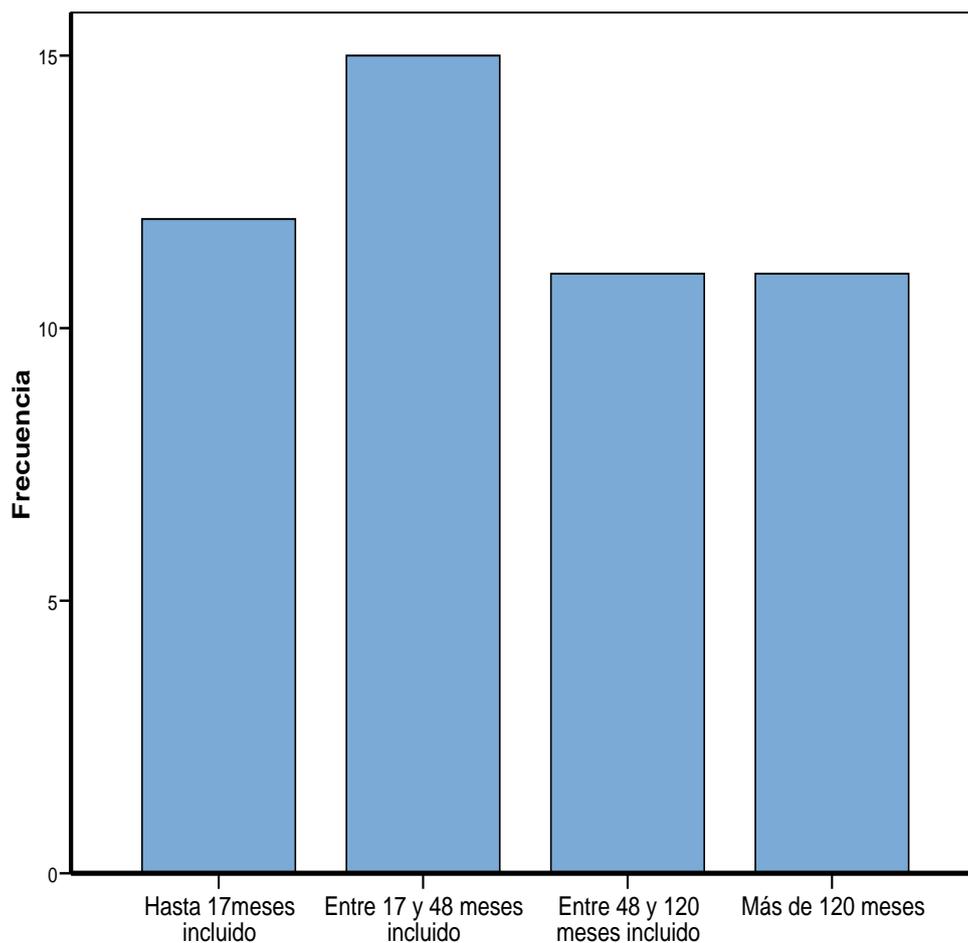


ii. **Duración de la relación de pareja**

El tiempo mediano con la pareja actual (positiva para VPH) era de 48 meses (rango 4-396) (tablas 30 y 31).

Mín	Máx	Media	Mediana	Desviación típica	Percentiles		
					25	50	75
4	396	87,03	48	100,50	18	48	120

Tabla 30. Estadística descriptiva de la duración de la relación de pareja (meses)



	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 17 meses incluido	12	24,5%
Entre 17 y 48 meses incluido	15	30,6%
Entre 48 y 120 meses incluido	11	22,4%
Más de 120 meses	11	22,4%
Total	49	100%

Tabla 31. Rangos de duración de la relación de pareja

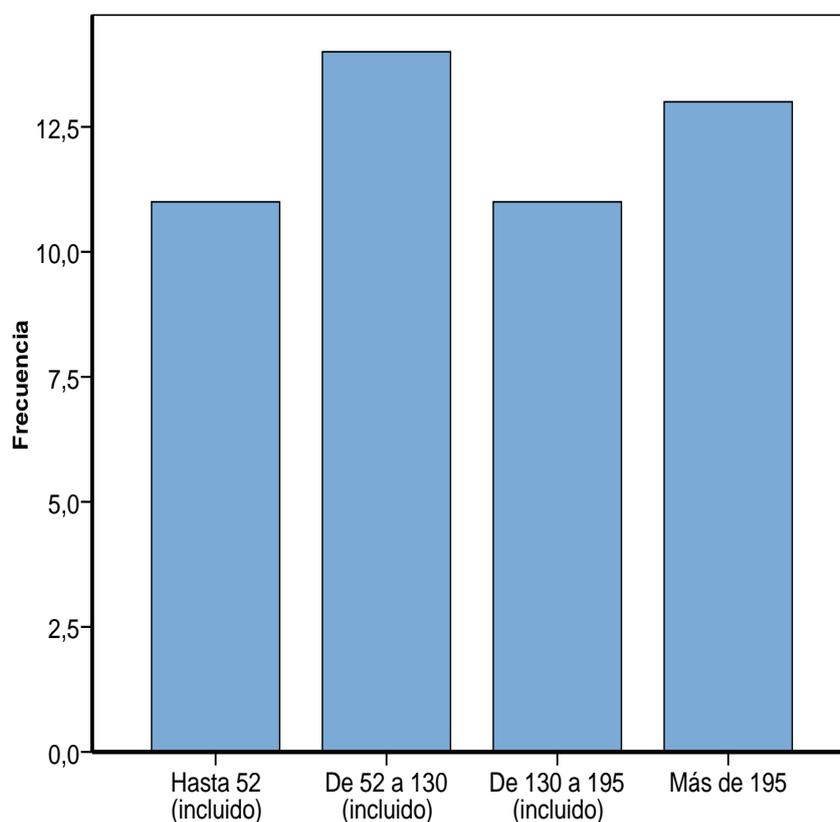
iii. Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual

El número mediano de relaciones sexuales anuales era de 130 (rango 0-416) (tablas 32 y 33).

Mín	Máx	Media	Mediana	Desviación típica	Percentiles		
					25	50	75
0	416	157,95	130	105,87	68	130	208

Tabla 32. Estadística descriptiva de la periodicidad de las relaciones sexuales de los varones pareja de mujeres infectadas con su pareja habitual

(número de relaciones sexuales al año)



	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 52 relaciones anuales	11	22,4%
De 52 a 130 relaciones anuales	14	28,6%
De 130 a 195 relaciones anuales	11	22,4%
Más de 195 relaciones anuales	13	26,5%
Total	49	100%

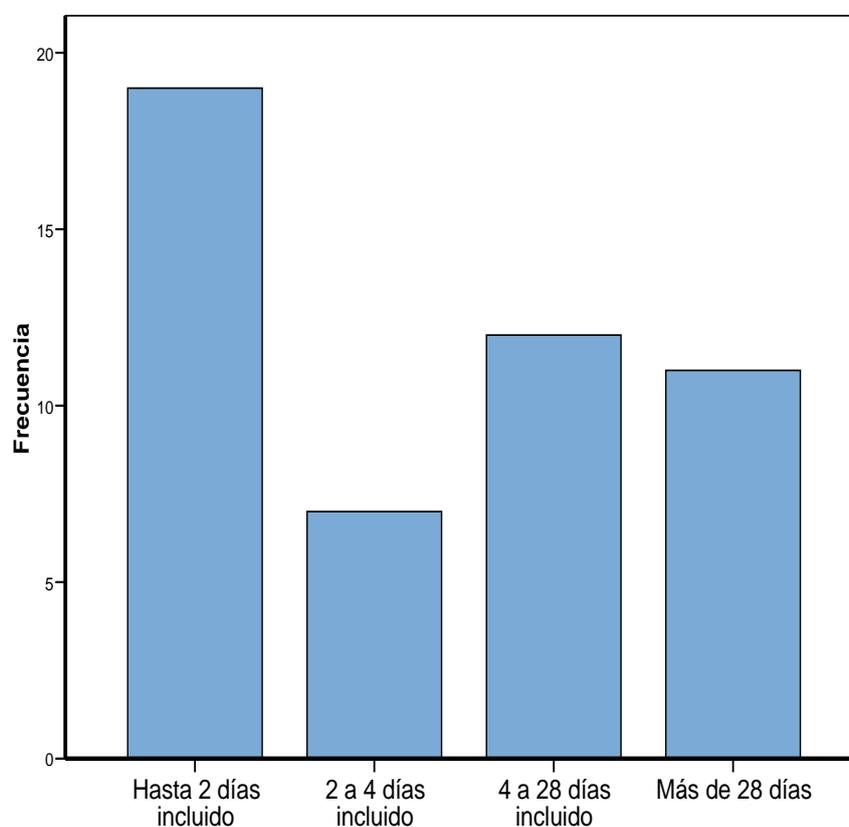
Tabla 33. Rangos de periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual

iv. Tiempo transcurrido desde la última relación sexual

El número mediano de días desde la última relación sexual fue de 4 (rango 0,33-912,50) (tablas 34 y 35).

Mín	Máx	Media	Mediana	Desviación típica	Percentiles		
					25	50	75
0,33	912,50	53,73	4	165,11	2	4	20

Tabla 34. Estadística descriptiva del periodo de tiempo, en días, desde la última relación sexual de los varones pareja de mujeres infectadas

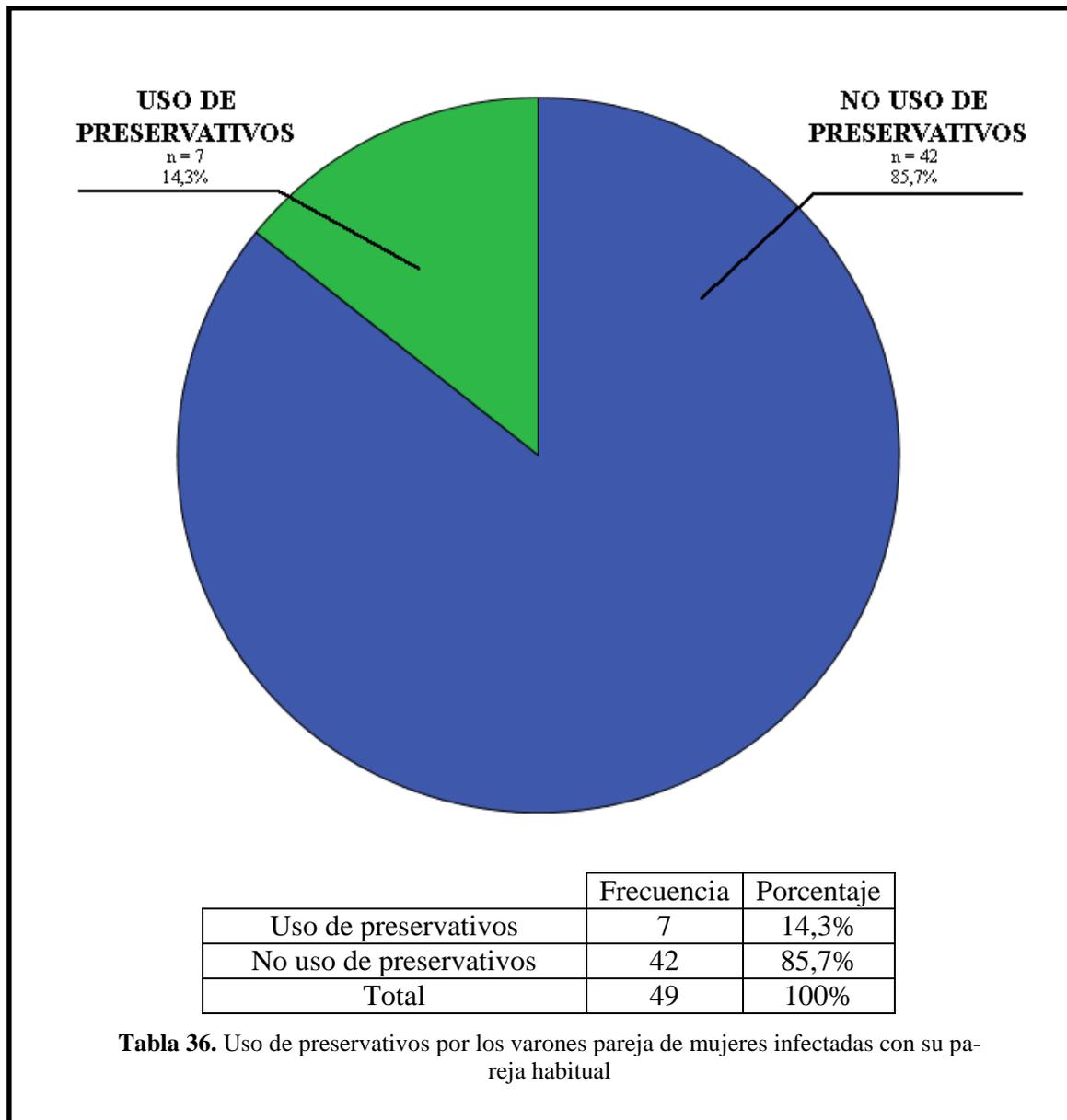


	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 52 relaciones anuales	11	22,4%
De 52 a 130 relaciones anuales	14	28,6%
De 130 a 195 relaciones anuales	11	22,4%
Más de 195 relaciones anuales	13	26,5%
Total	49	100%

Tabla 35. Rangos de tiempo en días desde la última relación sexual de los varones pareja de mujeres infectadas

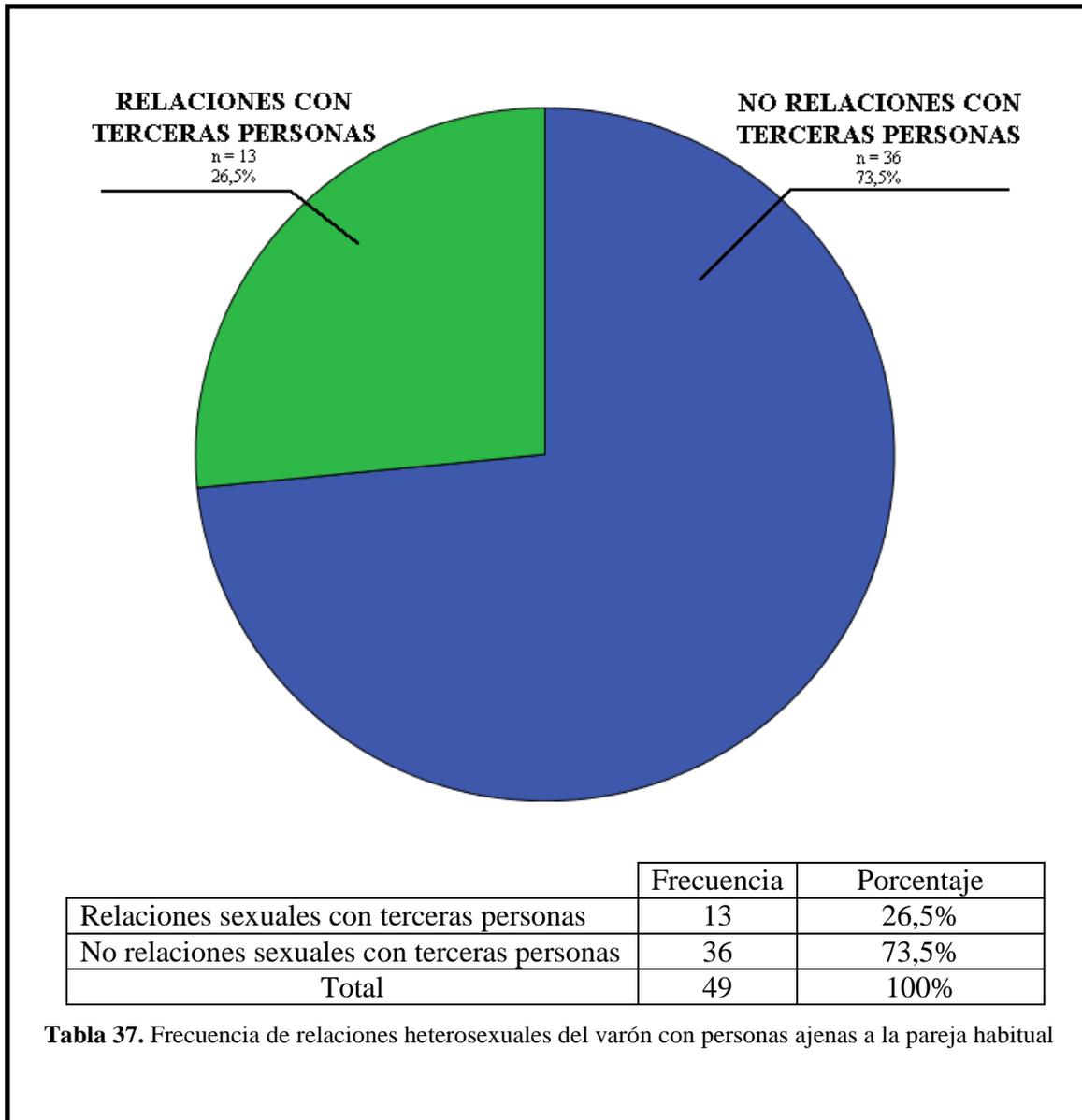
v. Uso de preservativos

El 85,7% (42 sujetos) no usaba preservativos con su pareja habitual (tabla 36).



vi. Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual

Trece pacientes (26,5%) admitieron relaciones sexuales con mujeres diferentes de su pareja habitual (tabla 37).



El número mediano de personas con las que este subgrupo de sujetos había mantenido relaciones sexuales fue de (rango 1-20; tabla 38)

Mín	Máx	Media	Mediana	Desviación típica	Percentiles		
					25	50	75
1	20	4,88	5	5,40	1	5	6,25

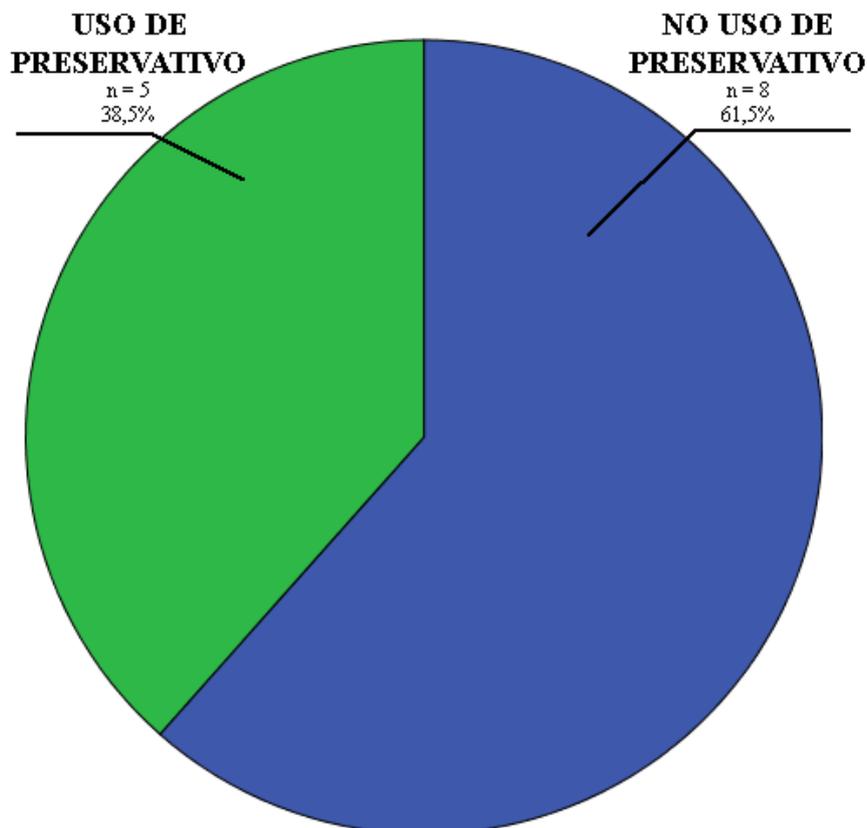
Tabla 38. Estadística descriptiva del número de pareja ajenas a la habitual

El tiempo mediano desde la última relación heterosexual con una persona ajena a la habitual fue de 8 meses (rango 0,10-300; tabla 39).

Mín	Máx	Media	Mediana	Desviación típica	Percentiles		
					25	50	75
0,10	300	48,78	8	83,08	1,25	8	72

Tabla 39. Estadística descriptiva del tiempo en meses desde la última relación sexual del varón con mujeres ajenas a la pareja

El 61,5% de ellos (8 sujetos) no utilizó preservativos con estas parejas diferentes a la habitual (tabla 40).

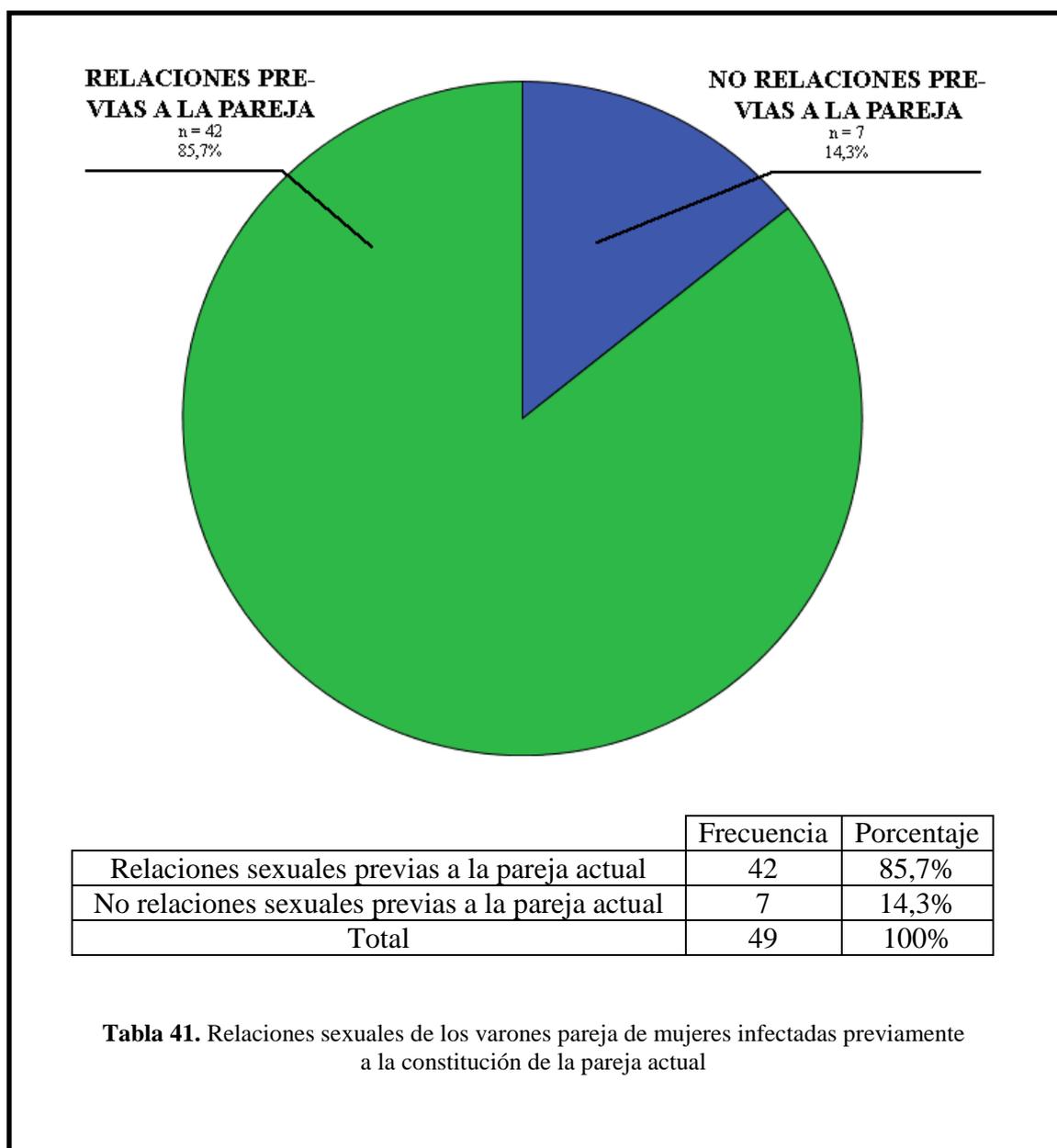


	Frecuencia	Porcentaje
Uso de preservativos	5	38,5%
No uso de preservativos	8	61,5%
Total	13	100%

Tabla 40. Uso de preservativos con parejas ajenas a la habitual

vii. Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual

En cuanto a haber tenido relaciones sexuales con otras personas anteriormente a la pareja actual, 42 sujetos (85,7%) refirieron haberlo hecho (tabla 41).



El tiempo que había pasado entre la última relación sexual previa y el inicio de la pareja actual fue de 33 meses de mediana (rango 0,5-372; tabla 42).

Mín	Máx	Media	Mediana	Desviación típica	Percentiles		
					25	50	75
0,5	372	72,18	33	84,44	15,75	33	196,80

Tabla 42. Estadística descriptiva del tiempo en meses desde la última relación sexual del varón previa a la pareja actual y el inicio de esta

El 20,4% de los sujetos afirmaron haber utilizado preservativos en todas sus relaciones sexuales con sus parejas previas a la actual (tabla 43).

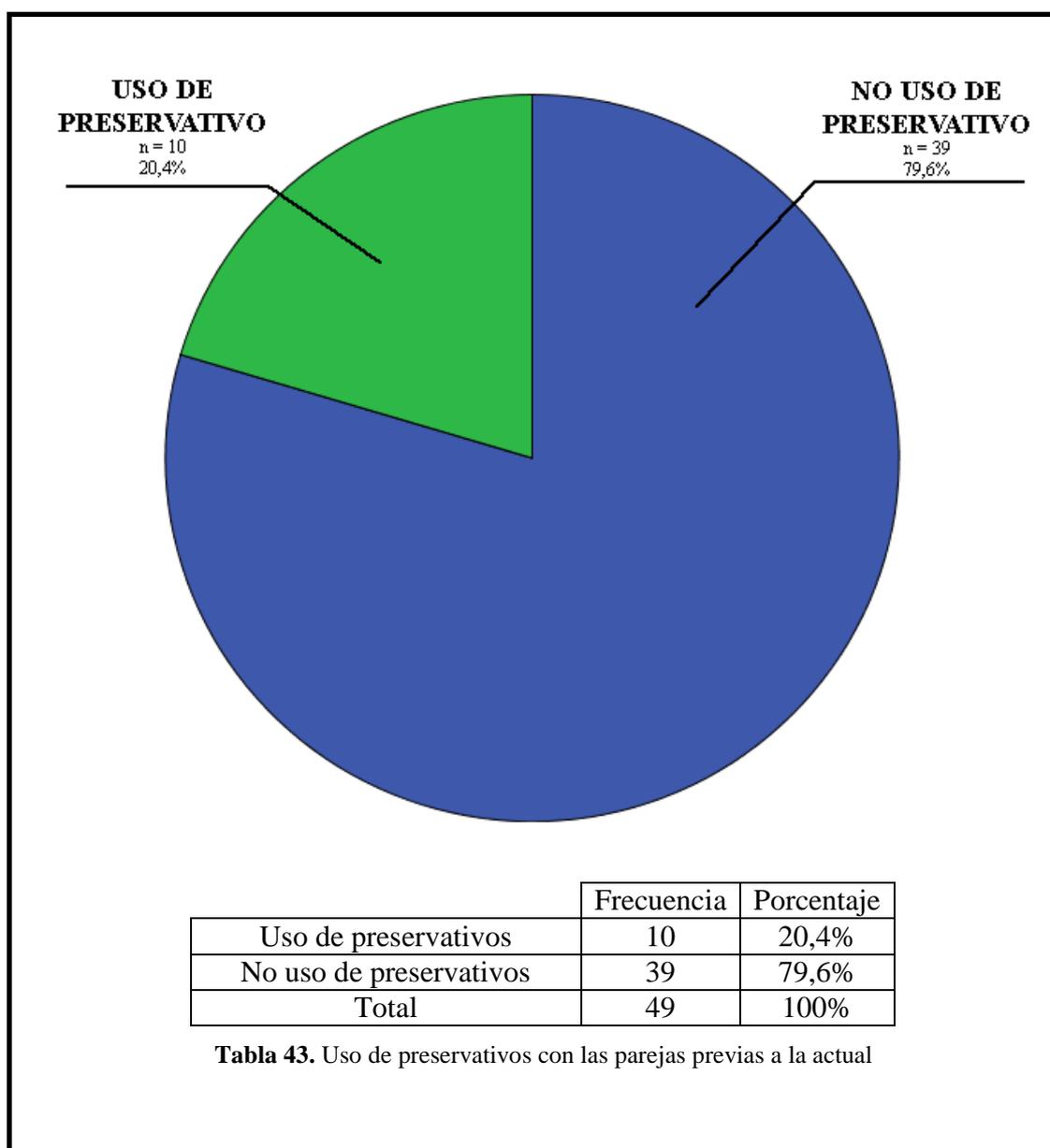


Tabla 43. Uso de preservativos con las parejas previas a la actual

viii. Parejas totales acumuladas a lo largo de la vida

El número de parejas totales referido por las pacientes tuvo una mediana de 12 (rango 1-200; tabla 44).

Mín	Máx	Media	Mediana	Desviación típica	Percentiles		
					25	50	75
1	200	21,55	12	32,21	6	12	22

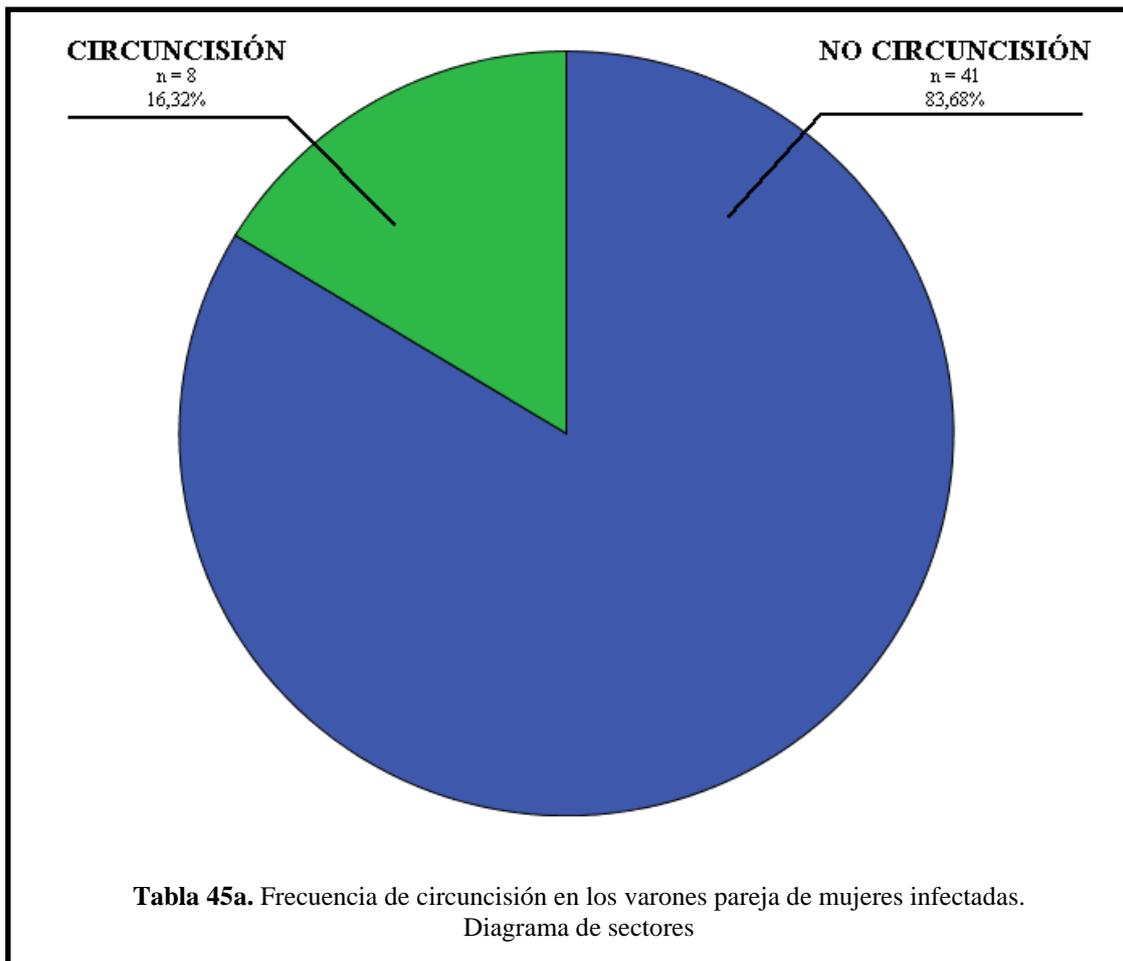
Tabla 44. Estadística descriptiva del número total de parejas totales a lo largo de la vida por los varones pareja de mujeres infectadas

ix. Relaciones homosexuales

Todos los sujetos negaron haber tenido relaciones homosexuales.

x. Circuncisión

Un 16,3% de los sujetos (8 pacientes, 16,32%) estaba circuncidado (tabla 45).

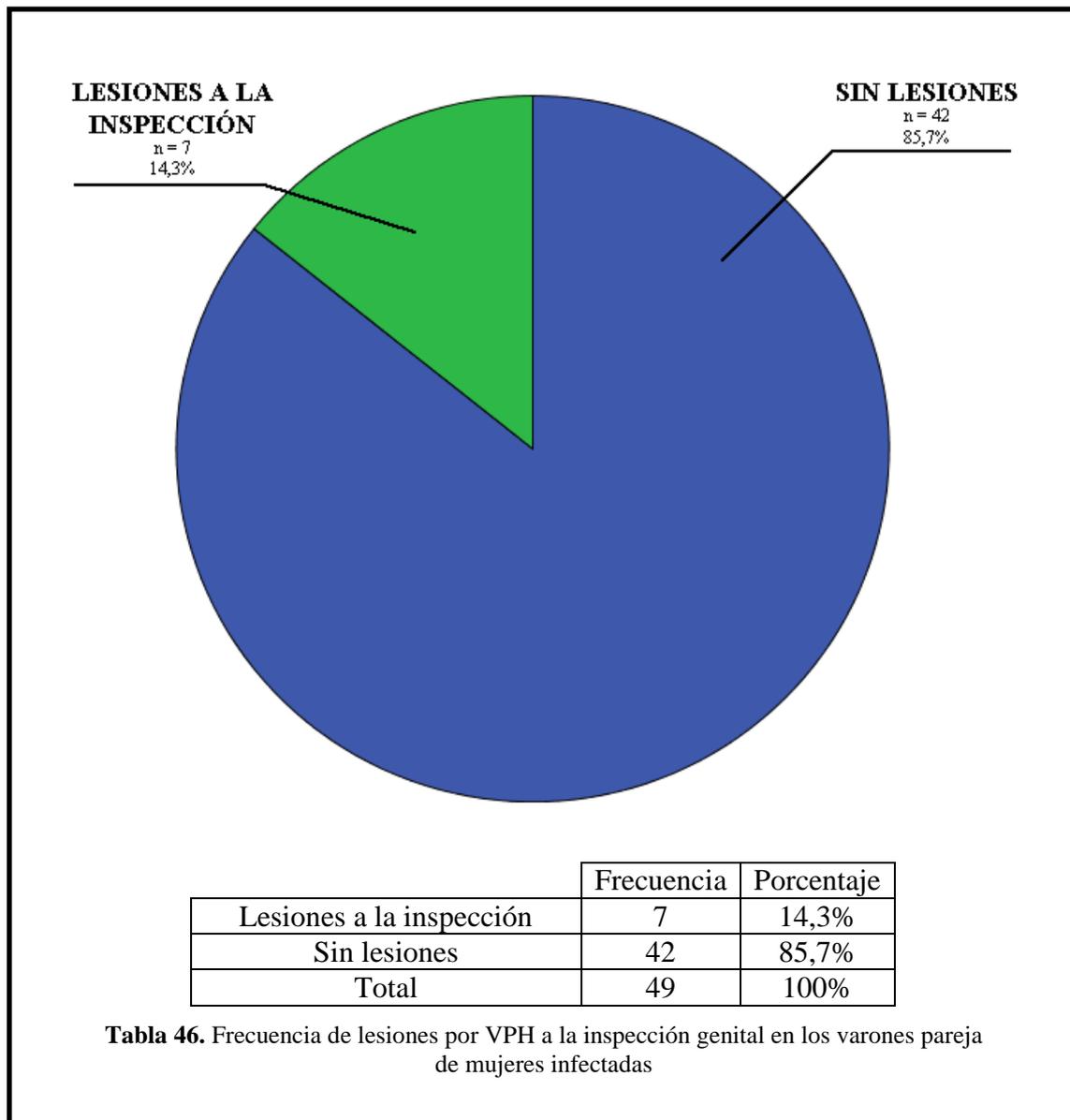


	Frecuencia	Porcentaje
Circuncisión	8	16,32%
No ciruncisión	41	83,68%
Total	49	100%

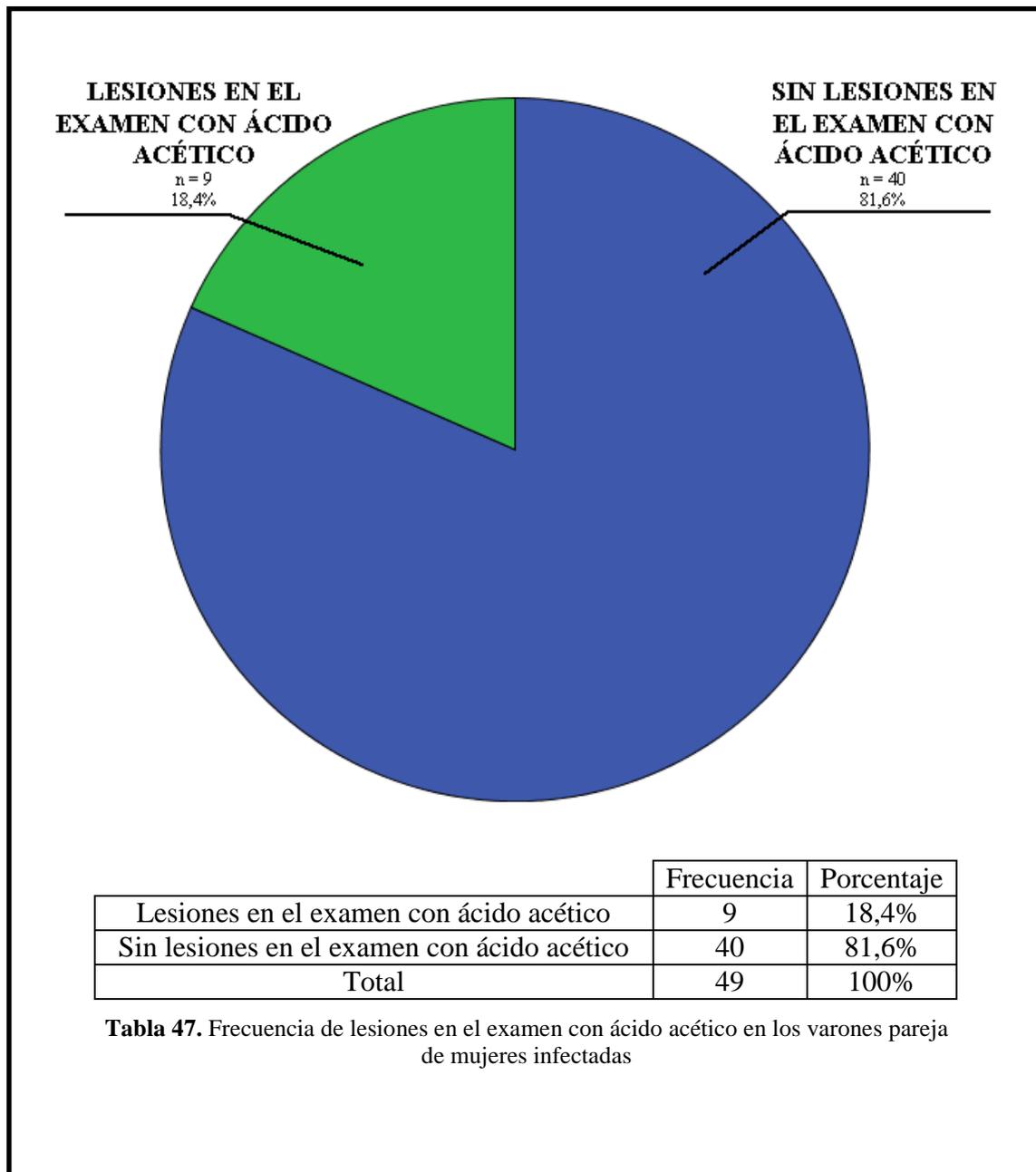
Tabla 45b. Frecuencia de circuncisión en los varones pareja de mujeres infectadas. Tabla de frecuencias

xi. Lesiones clínicamente evidenciables

De los sujetos atendidos, 7 (14,3%) tuvieron lesiones aparentemente provocadas por VPH a la inspección directa (tabla 46).



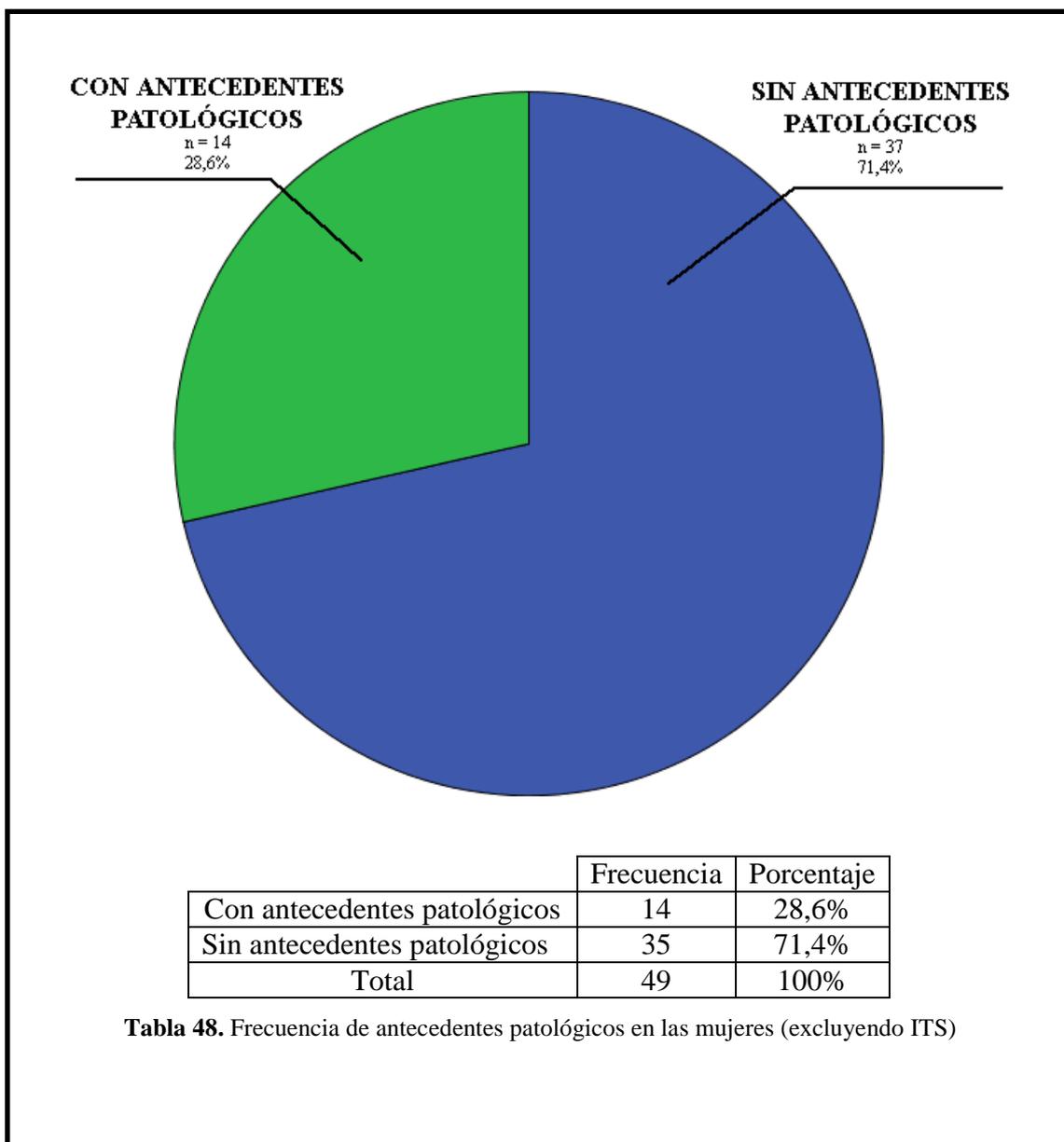
Por otro lado, 9 sujetos (18,4%) presentaron lesiones detectables con ácido acético (tabla 47).



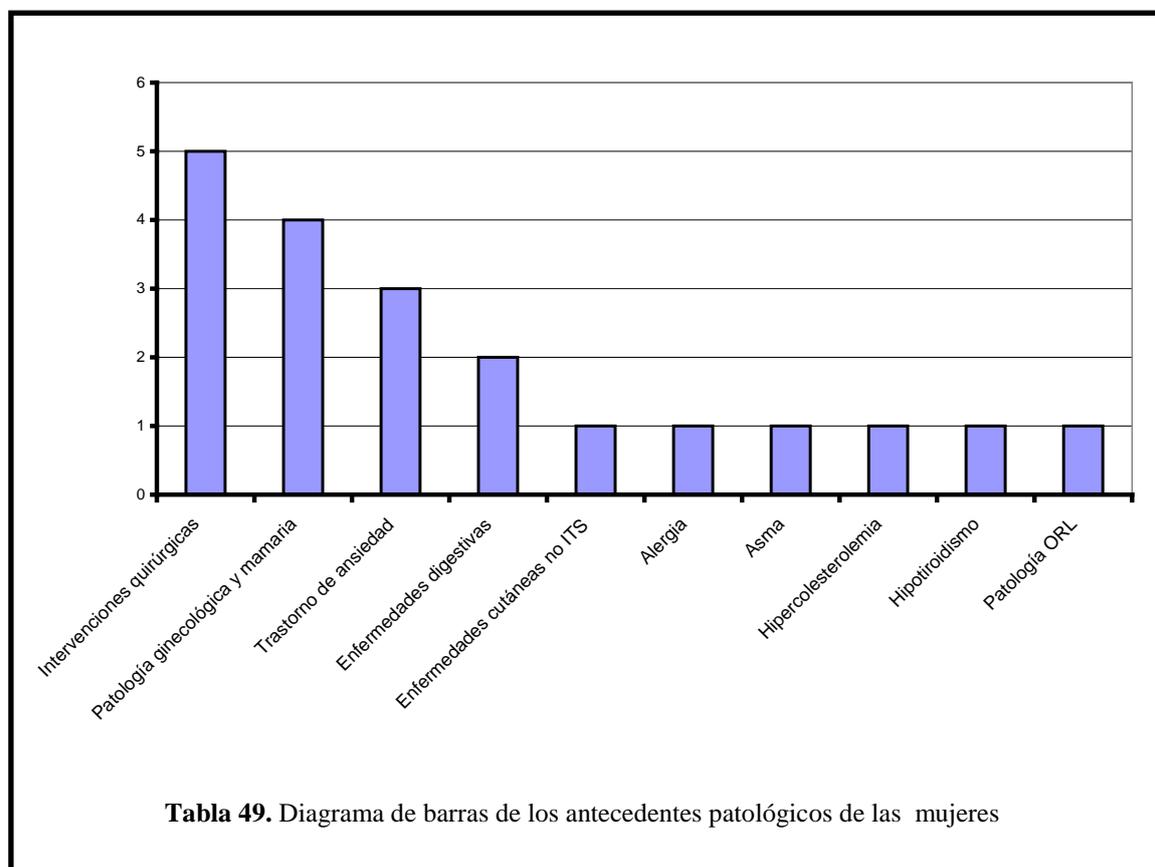
d) Aspectos epidemiológicos de las mujeres

i. Antecedentes patológicos

En cuanto a las mujeres, sus parejas masculinas refirieron que no tenían antecedentes patológicos (excluyendo infecciones de transmisión sexual) en un 71,4% (35 mujeres; tabla 48).



Los antecedentes patológicos que más frecuentemente se comentaron fueron las intervenciones quirúrgicas (5 mujeres). En las tablas 49 y 50 se expone la relación completa de los antecedentes patológicos de las mujeres

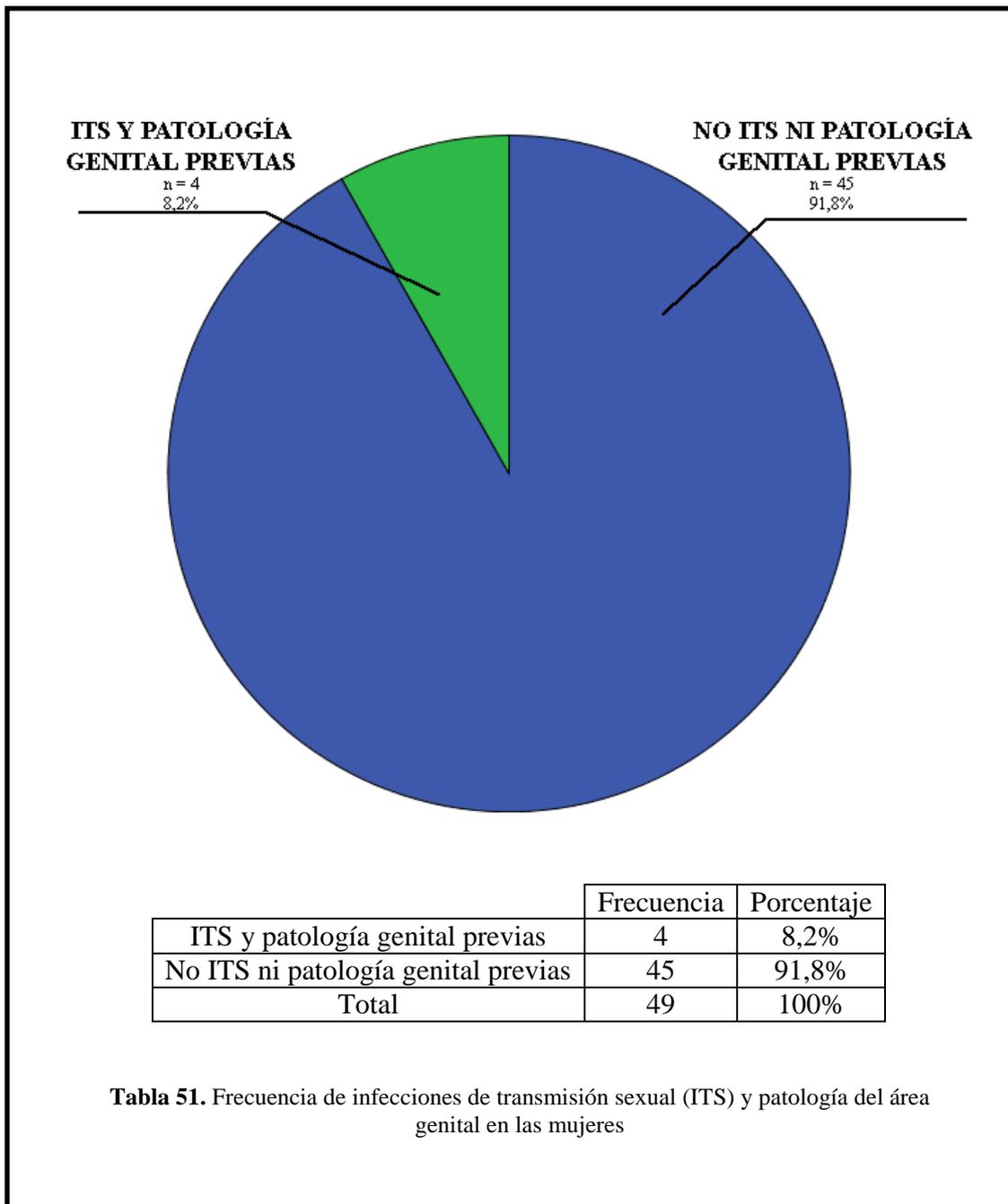


	Número de casos	Prevalencia
Intervenciones quirúrgicas	5	10,20%
Patología ginecológica y mamaria	4	8,16%
Trastornos de ansiedad	3	6,12%
Enfermedades digestivas	2	4,08%
Enfermedades cutáneas no ITS	1	2,04%
Alergia	1	2,04%
Asma	1	2,04%
Hipercolesterolemia	1	2,04%
Hipotiroidismo	1	2,04%
Patología otorrinolaringológica	1	2,04%

Tabla 50. Relación de los antecedentes patológicos de las mujeres
(ITS: infección de transmisión sexual)

ii. **Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital**

Un 8,2% de los varones (4 casos) refirieron que sus parejas femeninas habían tenido infecciones de transmisión sexual aparte de la infección de cuello uterino por VPH (tabla 51).



En concreto, la patología que refirieron consistió en dos casos de vulvovaginitis, un caso de verrugas genitales vulvares y un caso de herpes genital (tablas 52 y 53).

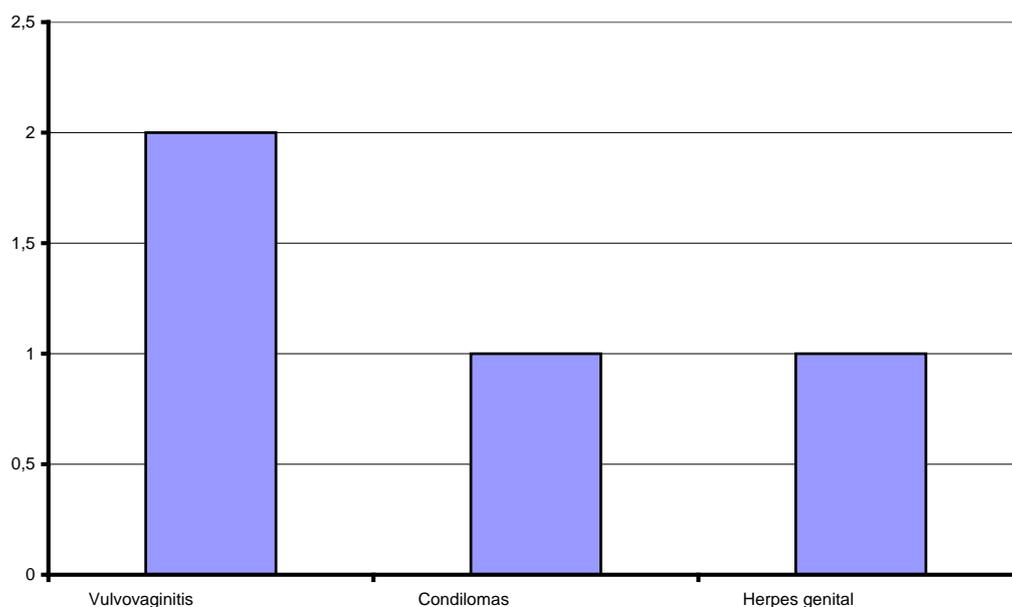


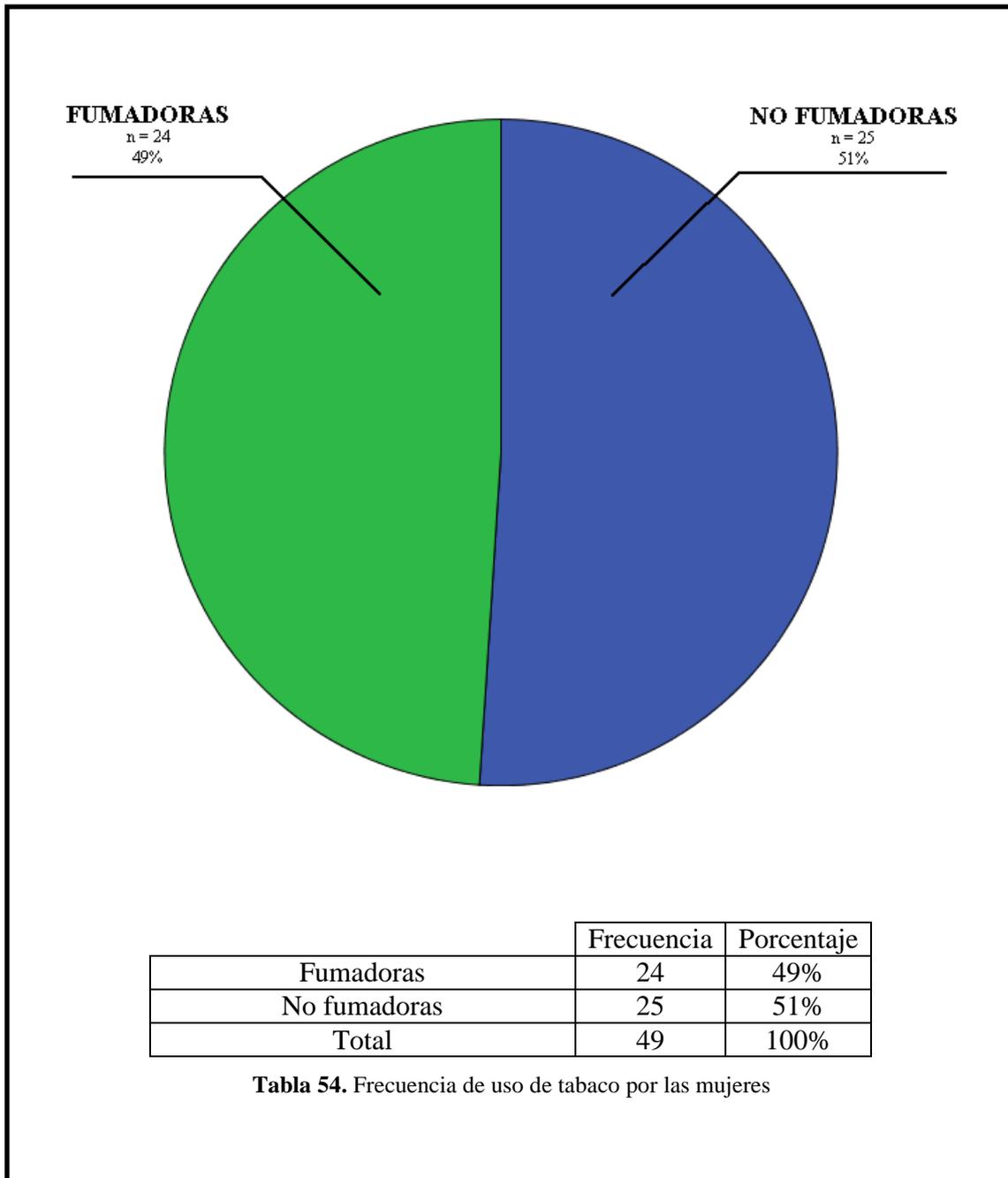
Tabla 52. Diagrama de barras de las infecciones de transmisión sexual y la patología del área genital en las mujeres

	Número de casos	Prevalencia
Vulvovaginitis	2	4,1%
Verrugas genitales vulgares	1	2,05%
Herpes genital	1	2,05%

Tabla 53. Relación de las infecciones de transmisión sexual y la patología genital en las mujeres

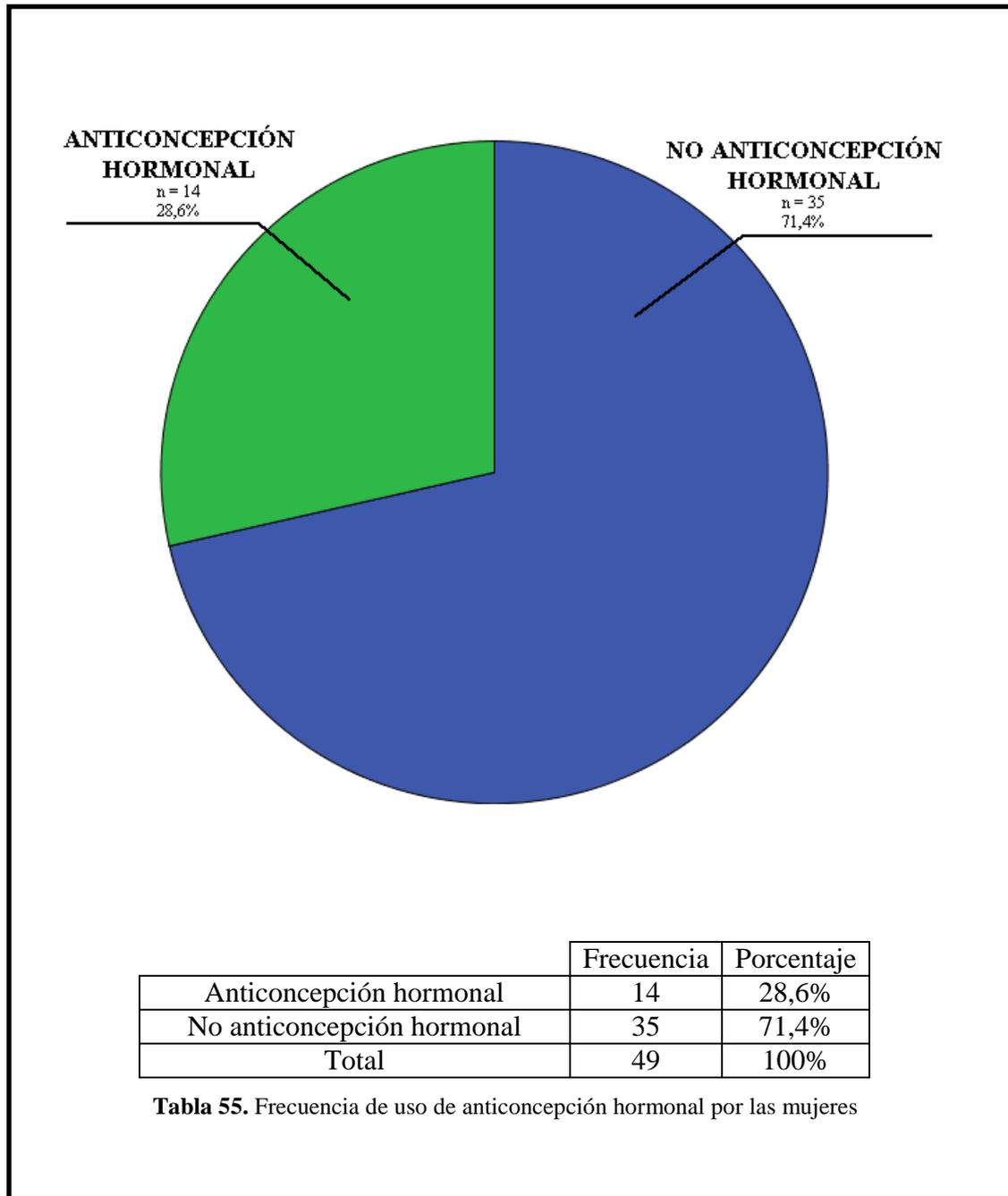
iii. Uso de tabaco

Un 49% de las mujeres fumaba (24 mujeres; tabla 54)



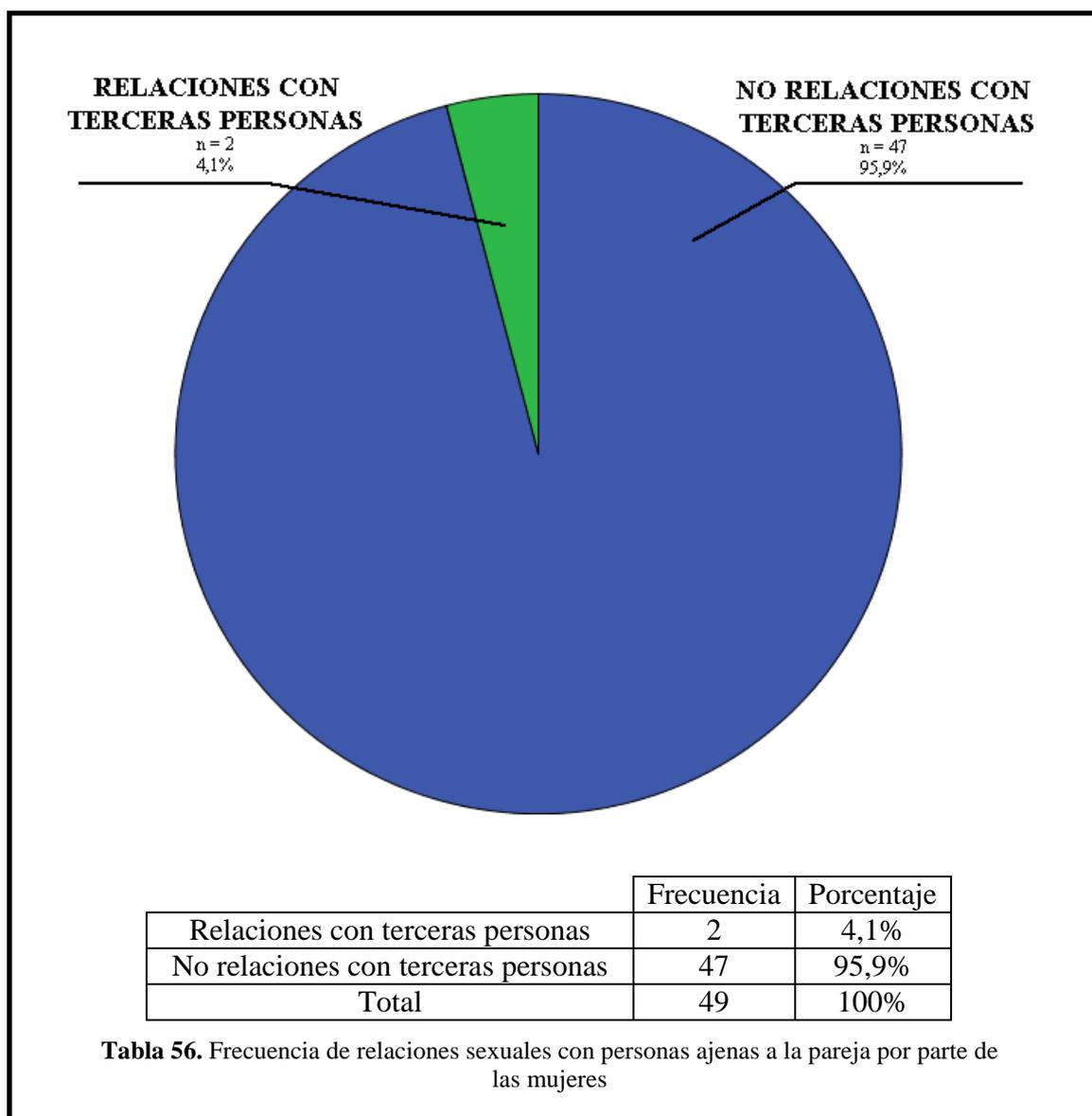
iv. Uso de anticoncepción hormonal

Un 28,6% (14 mujeres) utilizaba anticonceptivos hormonales (tabla 55)



v. **Relaciones sexuales de las mujeres con personas ajenas a la pareja**

Según lo referido por sus parejas masculinas, 2 de las mujeres tuvieron relaciones sexuales con personas ajenas a la pareja (tabla 56).



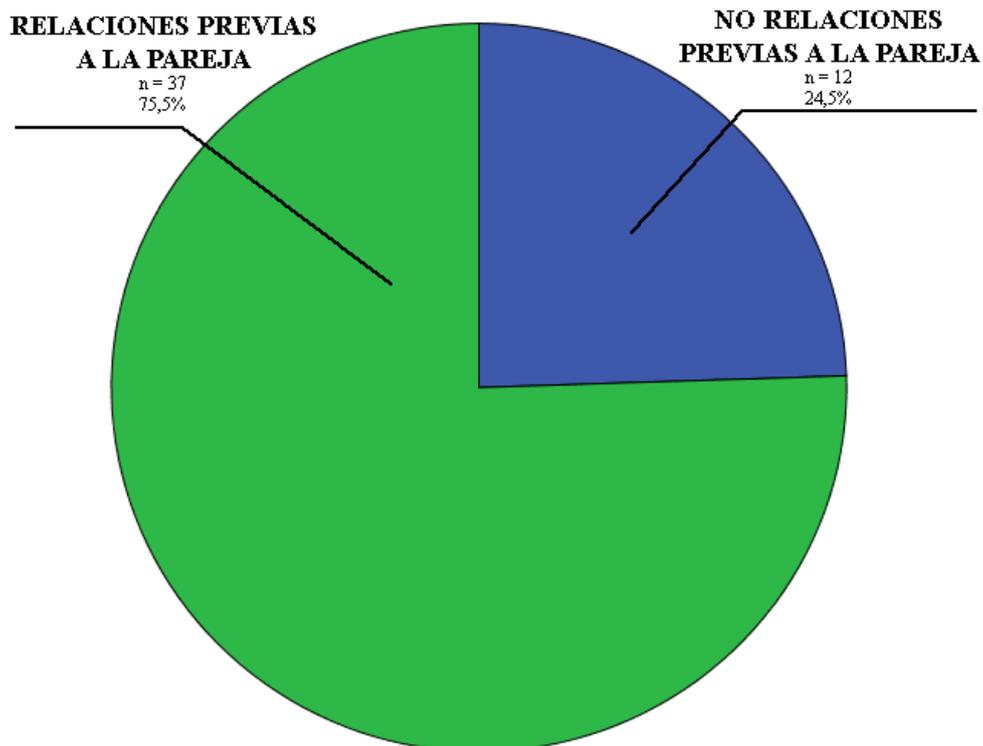
El tiempo mediano desde la última relación sexual con una persona ajena a la pareja habitual por parte de la mujer fue en un caso de 28 meses y en el otro de 60 meses (tabla 57).

	Tiempo	Media	Mediana	Desviación típica
Caso 48	28	44	44	22,62
Caso 49	60			

Tabla 57. Tiempo en meses desde la última relación sexual de la mujer con personas ajenas a la pareja

vi. **Relaciones sexuales de las mujeres previamente a la constitución de la pareja actual**

Además, 37 de las 49 mujeres (75,5%) tuvieron relaciones con otra persona previamente a tener la pareja actual (tabla 58).



	Frecuencia	Porcentaje
Relaciones previas a la pareja	37	75,5%
No relaciones previas a la pareja	12	24,5%
Total	49	100%

Tabla 58. Frecuencia de relaciones sexuales de las mujeres previamente a la constitución de la pareja actual

El tiempo mediano desde la última relación sexual de la mujer previa a la constitución de la pareja fu de 42 meses (rango 8-240; tabla 59).

Mín	Máx	Media	Mediana	Desviación típica	Percentiles		
					25	50	75
8	240	66,76	42	63,74	18	42	105

Tabla 59. Estadística descriptiva del tiempo en meses desde la última relación sexual de la mujer previa a la pareja actual y el inicio de esta

C. TIPOS VIRALES EN LAS MUJERES

Los tipos virales más frecuentemente aislados en las mujeres fueron el 16 (prevalencia 36,7% de las mujeres, 18 aislamientos), el 53 (20,4%, 10 aislamientos), el 58 (18,4%, 9 aislamientos), el 6 (14,3%, 7 aislamientos), el 51 (14,3%, 7 aislamientos), el 52 (12,2%, 6 aislamientos), el 18 (10,2%, 5 aislamientos) y el 82 (10,2%, 5 aislamientos). La distribución completa de los tipos virales en las mujeres se expone en las tablas 60 y 61.

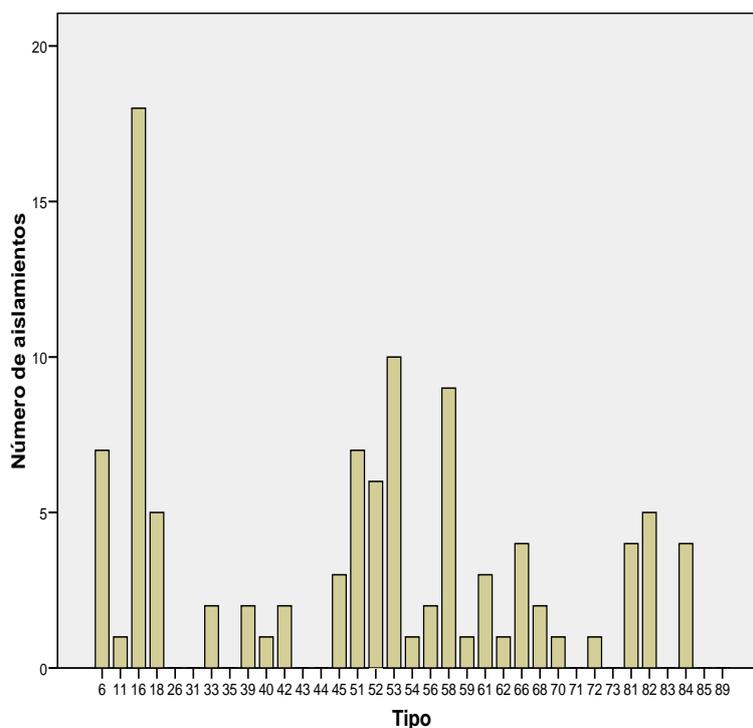


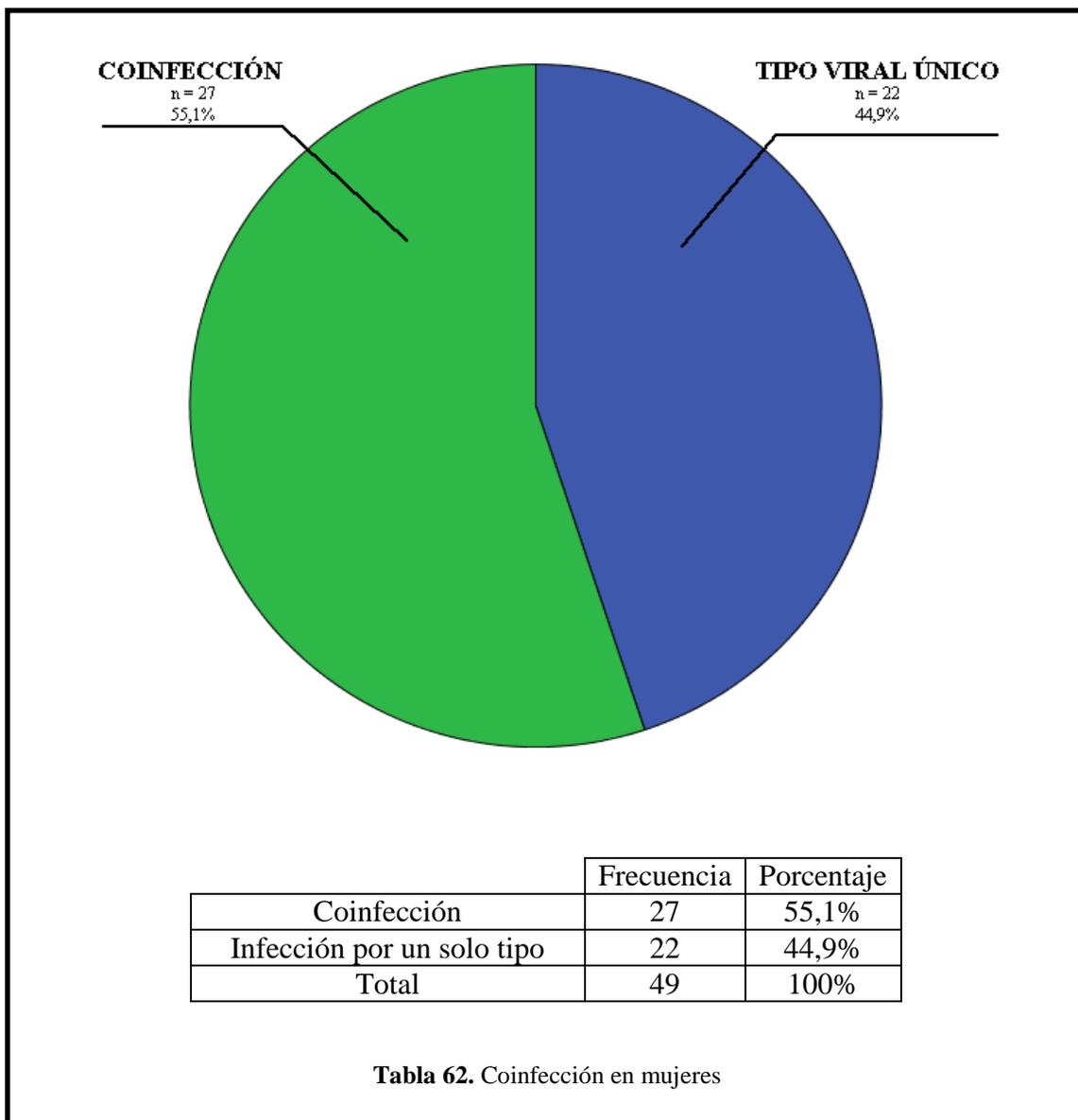
Tabla 60. Diagrama de barras de la distribución de tipos virales en las mujeres

Tipo viral	Número de aislamientos	Porcentaje de pacientes afectadas
6	7	14,3%
11	1	2,0%
16	18	36,7%
18	5	10,2%
26	0	0%
31	0	0%
33	2	4,1%
35	0	0%
39	2	4,1%
40	1	2,0%
42	2	4,1%
43	0	0%
44	0	0%
45	3	6,1%
51	7	14,3%
52	6	12,2%
53	10	20,4%
54	1	2,0%
56	1	2,0%
58	9	18,4%
59	1	2,0%
61	3	6,1%
62	1	2,0%
66	4	8,2%
68	2	4,1%
70	1	2%
71	0	0%
72	1	2,0%
73	0	0%
81	4	8,2%
82	5	10,2%
83	0	0%
84	4	8,2%
85	0	0%
89	0	0%

Tabla 61. Distribución de los tipos virales en mujeres

D. INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES EN MUJERES

Un 55,1% (27) de las mujeres tuvieron infección por más de un tipo viral, mientras que el resto (22; 44,9%), tuvieron solo uno (tabla 62).



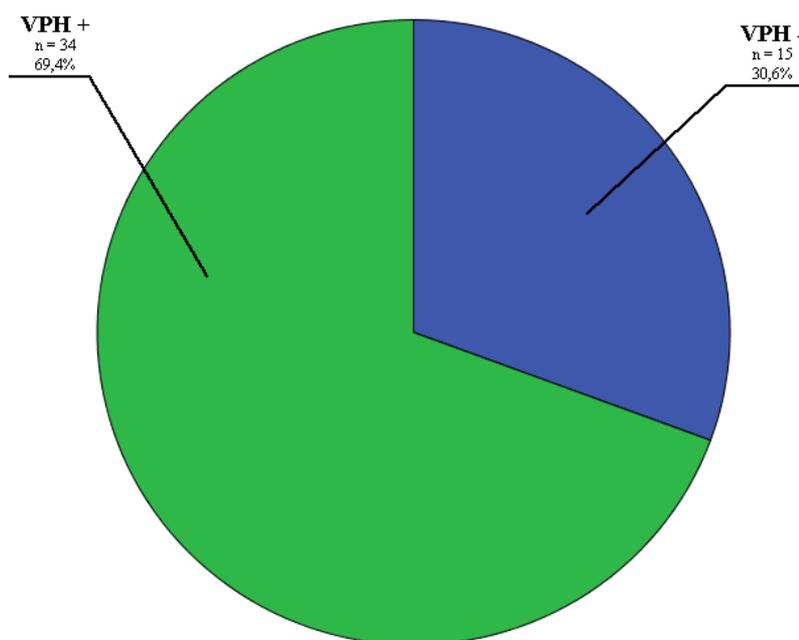
El promedio de tipos virales aislados en cada mujer fue de 2,06 (desviación típica = 1,197; mínimo = 1; máximo = 6; tabla 63).

N	Mín	Máx	Media	Mediana	Moda	Desviación típica	Percentiles		
							25	50	75
49	1	6	2,06	2	1	1,197	1	2	3

Tabla 63. Coinfección en varones de la muestra general. Estadística descriptiva

E. PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VPH EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS

En cuanto a los varones, observamos que había una alta prevalencia de portadores de VPH, de un 69,4% (34 sujetos infectados; tabla 64).



	Frecuencia	Porcentaje
VPH+	34	69,4%
VPH-	15	30,6%
Total	49	100%

Tabla 64. Prevalencia de infección por VPH basal de los varones pareja de mujeres infectadas

Se realizó un análisis estadístico de los diferentes factores de riesgo para que un varón esté infectado por VPH:

a) Edad

La edad del varón inferior o igual a la mediana (32 años) se asocia de manera estadísticamente significativa con su estado de infección por VPH ($p < 0,001$). La Odds Ratio de esta asociación es de 18,06 (tabla 65), por lo que se puede afirmar que los varones con una edad más joven que sean pareja de una mujer infectada tienen una mayor probabilidad de ser portadores del VPH que aquellos que también tengan una pareja infectada por VPH, pero que tengan una edad más avanzada (tabla 66).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Edad	≤32	25	2	27
	>32	9	13	22
	Total	34	15	49

$X^2 = 19,072$ ($p < 0,001$); estadístico exacto de Fisher: $p < 0,001$

OR = 18,06; IC 95% [3,39-100]

Tabla 65. Tabla de contingencia de la infección por VPH en el varón frente a la edad en años

(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza la 95%)

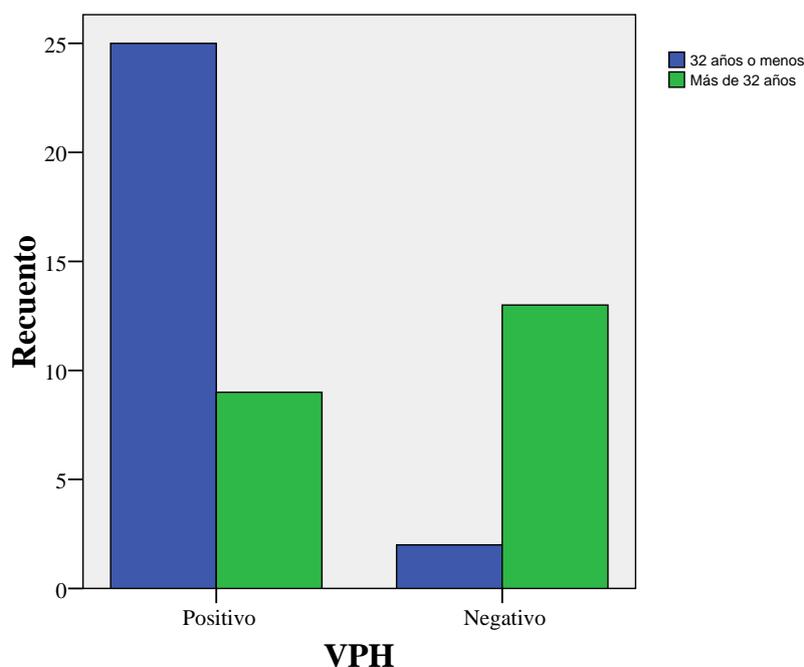


Tabla 66. Diagrama de barras de la prevalencia de infección por VPH en el varón en función de la edad

(los datos numéricos de las frecuencias se exponen en la tabla 65)

b) Antecedentes patológicos

El hecho de que el varón tuviera antecedentes patológicos no se asoció de manera estadísticamente significativa con su estado de infección por el VPH ($p = 0,17$; tabla 67).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Antecedentes patológicos	Sí	9	7	16
	No	25	8	33
	Total	34	15	49

$$X^2 = 1,93 (p = 0,17)$$

Tabla 67. Tabla de contingencia de la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada frente a sus antecedentes patológicos

c) Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital

Tampoco se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre que el varón pareja de una mujer infectada por VPH tenga antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología del área genital y que presente una infección por VPH él mismo ($p = 1,00$; tabla 68).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
ITS y PG varón	Sí	9	4	13
	No	25	11	36
	Total	34	15	49

$$X^2 = 0,00 (p = 0,99), \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 68. Tabla de contingencia de la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada frente a sus antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología genital

d) Tabaquismo en el varón

El uso de tabaco por parte de un varón pareja de una mujer infectada tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de infección por VPH en él ($p = 0,15$; tabla 69).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Tabaquismo varón	Sí	19	5	24
	No	15	10	25
	Total	34	15	49

$$X^2 = 2,12 \quad (p = 0,15)$$

Tabla 69. Tabla de contingencia de la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada frente al tabaquismo

e) Duración de la relación de pareja

La duración de la relación de pareja mantenida por el varón con una mujer infectada muestra una asociación estadísticamente significativa con su estado de infección por VPH ($p < 0,001$; tabla 70). Se ha elegido 48 meses como punto de corte por ser la duración mediana de las relaciones de las parejas de nuestra muestra. La Odds Ratio es de 18,18, indicando que aquellos varones con una duración de pareja con una mujer infectada menor o igual a 48 meses tienen un mayor riesgo de estar infectados por el VPH (tabla 71).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Tiempo pareja	≤48	25	2	22
	>48	9	13	27
	Total	34	15	49

$X^2 = 15,25$ ($p < 0,001$); estadístico exacto de Fisher: $p < 0,001$

Tabla 70. Tabla de contingencia de la infección por VPH el varón pareja de mujer infectada frente a la duración de la relación (meses)

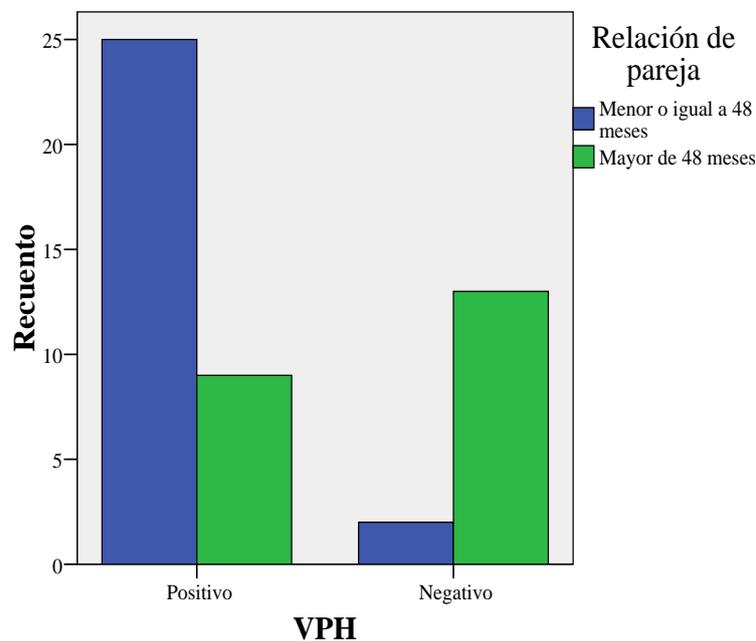


Tabla 71. Diagrama de barras de la prevalencia de infección por VPH en el varón en función de la duración de la relación de pareja

(los datos numéricos de las frecuencias se exponen en la tabla 71)

Si comparamos las dos tablas anteriores con las correspondientes al estudio de la relación de la infección por VPH con la edad del varón (tablas 65 y 66), observamos que son idénticas, lo que hace sospechar que edad está actuando como factor de confusión. Para comprobar la verdadera influencia de la duración de la relación de pareja sobre la probabilidad de que un varón cuya pareja femenina esté infectada por VPH sea portador

él mismo de VPH se realizó un análisis estratificado en función de la edad, no demostrándose asociación estadísticamente significativa en el grupo de menores de 32 años ($p = 0,34$; tabla 72) ni el de mayores ($p = 0,12$; tabla 73).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Tiempo pareja	≤ 48	21	1	22
	> 48	4	1	5
	Total	25	2	27

$X^2 = 1,42$ ($p < 0,23$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,34$

Tabla 72. Tabla de contingencia de la infección por VPH el varón de edad igual o menor de 32 años, pareja de mujer infectada, frente a la duración de la relación (meses)

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Tiempo pareja	≤ 48	4	1	5
	> 48	5	12	17
	Total	9	13	22

$X^2 = 4,090$ ($p = 0,043$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,12$

Tabla 73. Tabla de contingencia de la infección por VPH el varón de edad mayor de 32 años, pareja de mujer infectada, frente a la duración de la relación (meses)

f) Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual

La diferente periodicidad de las relaciones sexuales del varón pareja de mujer infectada con dicha pareja tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la infección por VPH en él ($p = 0,58$; tabla 74).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Periodicidad anual de relaciones sexuales	<52	6	5	11
	52-130	10	4	14
	130-195	9	2	11
	>195	9	4	13
	Total	34	15	49

$$X^2 = 1,97 \text{ (} p = 0,58 \text{)}$$

Tabla 74. Tabla de contingencia de la periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual (en número de relaciones sexuales al año) frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

g) Tiempo transcurrido desde la última relación sexual con la pareja habitual

No se ha demostrado una asociación significativa entre el intervalo de tiempo desde la última relación sexual con la pareja habitual del varón pareja de mujer infectada a la fecha de la consulta y la infección por VPH en dicho varón ($p = 0,212$; tabla 75).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Tiempo desde la última relación	<2	16	3	19
	2-4	3	4	7
	4-28	8	4	12
	>28	7	4	11
	Total	34	15	49

$$X^2 = 4,50 \text{ (} p = 0,212 \text{)}$$

Tabla 75. Tabla de contingencia del tiempo en días desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

h) Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual

El uso de preservativos por parte del varón pareja de mujer infectada por VPH tampoco se relacionó de manera estadísticamente significativa con la infección por VPH en el mismo ($p = 0,41$; tabla 76).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Preservativo	Sí	6	1	7
	No	28	14	42
	Total	34	15	49

$$X^2 = 1,025 \text{ (} p = 0,31\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 0,41$$

Tabla 76. Tabla de contingencia del uso de preservativos por el varón pareja de mujer infectada en las relaciones con la misma y la infección múltiple en él

i) Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón

El hecho de que el varón pareja de mujer infectada haya tenido contactos heterosexuales con personas diferentes de su compañera habitual simultáneamente a la relación de pareja con ésta no se asocia de manera estadísticamente significativa con la infección por VPH en él ($p = 0,18$; tabla 77).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Relaciones con terceras personas	Sí	7	6	13
	No	27	9	36
	Total	34	15	49

$$X^2 = 2,012 \text{ (} p = 0,16\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 0,18$$

Tabla 77. Tabla de contingencia de las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual y la infección por VPH en él

j) Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón

Las relaciones heterosexuales que haya mantenido el varón previamente a la formación de la pareja habitual no guardan una relación estadísticamente significativa con la presencia de infección VPH en él ($p = 0,66$; tabla 78).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Relaciones previas a la pareja	Sí	30	12	42
	No	4	3	7
	Total	34	15	49

$$X^2 = 0,58 \quad (p = 0,45); \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 0,66$$

Tabla 78. Tabla de contingencia de las relaciones heterosexuales del varón pareja de mujer infectada previas a la constitución de la pareja actual y la infección por VPH en él

k) Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre el número total de parejas sexuales acumulado a lo largo de la vida por un varón pareja de una mujer infectada por VPH y la presencia de una infección por VPH en él ($p = 1,00$; tabla 79).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Nº de parejas acumulado	<12	18	8	26
	>12	16	7	23
	Total	34	15	49

$$X^2 = 0,001 \quad (p = 0,98); \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 79. Tabla de contingencia del número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón pareja de mujer infectada y la infección por VPH en él

l) Circuncisión

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la circuncisión y la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada ($p = 0,69$; tabla 80).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Circuncisión	Sí	5	3	8
	No	29	12	41
	Total	34	15	49

$X^2 = 0,21$ ($p = 0,64$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,69$

Tabla 80. Tabla de contingencia de la circuncisión frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

m) Presencia de lesiones a la inspección directa

La presencia de lesiones sugerentes de infección por VPH evidentes a la inspección genital de forma directa no guarda una asociación estadísticamente significativa con la infección por VPH en el varón pareja de una mujer infectada ($p = 0,084$; tabla 81).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Lesiones a la inspección	Sí	7	0	7
	No	27	15	42
	Total	34	15	49

$X^2 = 3,60$ ($p = 0,058$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,084$

Tabla 81. Tabla de contingencia de las lesiones visibles a la inspección directa frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

Con esta mismos datos podemos calcular la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos para la inspección genital directa como medio para diagnosticar una infección por VPH en el varón (tabla 82).

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
20,59%	100%	100%	35,71%

Tabla 82. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo de la inspección genital directa como medio diagnóstico para la infección por VPH en el varón

n) Presencia de lesiones detectables con ácido acético

La presencia de lesiones sugerentes de infección por VPH en el examen con ácido acético no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada ($p = 0,24$; tabla 83).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Ácido acético	Positivo	8	1	9
	Negativo	26	14	40
	Total	34	15	49

$$X^2 = 1,97 (p = 0,16); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,24$$

Tabla 83. Tabla de contingencia de las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

Al igual que se ha hecho con la inspección directa se han calculado la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la inspección con ácido acético para diagnóstico de la infección por VPH en el varón (tabla 84).

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
23,52%	93,33%	88,89%	35%

Tabla 84. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo del examen genital con ácido acético como medio diagnóstico para la infección por VPH en el varón

o) Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer

Los antecedentes de infección de transmisión sexual o de patología del área genital en la mujer no se asocian de manera estadísticamente significativa con la presencia de una infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada ($p = 0,079$; tabla 85).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
ITS o PG mujer	Sí	1	3	4
	No	33	12	45
	Total	34	15	49

$X^2 = 4,040$ ($p = 0,044$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,079$

Tabla 85. Tabla de contingencia de los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer y la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

p) Tabaquismo en la mujer

El hábito tabáquico en la mujer no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la infección genital por VPH en el varón pareja de mujer infectada ($p = 0,54$; tabla 86).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Tabaquismo mujer	Sí	18	6	24
	No	16	9	25
	Total	34	15	49

$X^2 = 0,70$ ($p = 0,40$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,54$

Tabla 86. Tabla de contingencia del tabaquismo en la mujer frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

q) Uso de anticoncepción hormonal en la mujer

No existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de anticonceptivos hormonales en la mujer y la infección genital por VPH en el varón ($p = 0,17$; tabla 87).

		VPH		
		Sí	No	Total
Anticoncepción hormonal Mujer	Sí	12	2	14
	No	22	13	35
	Total	34	15	49

$X^2 = 0,002$ ($p = 0,966$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,17$

Tabla 87. Tabla de contingencia de la anticoncepción hormonal en la mujer frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

r) **Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual**

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre las relaciones sexuales con personas ajenas a la relación de pareja por parte de la mujer y la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada ($p = 1,00$; tabla 88).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Relaciones con terceras personas (mujer)	Sí	2	0	2
	No	32	15	47
	Total	34	15	49

$$X^2 = 0,92 \text{ (} p = 0,34\text{)}; \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 88. Tabla de contingencia de las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

s) **Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual**

El hecho de que la mujer haya mantenido relaciones sexuales previamente a la constitución de la pareja actual no se asocia de manera estadísticamente significativa a la infección por VPH en el varón ($p = 0,15$; tabla 89).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Relaciones previas a la pareja (mujer)	Sí	28	9	37
	No	6	6	12
	Total	34	15	49

$$X^2 = 2,81 \text{ (} p = 0,094\text{)}; \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 0,15$$

Tabla 89. Tabla de contingencia de las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

t) Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

La presencia de tipos virales de alto riesgo en la mujer no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de infección por VPH en el varón ($p = 1,00$; tabla 90).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Riesgo	Alto	30	13	43
	Bajo	4	2	6
	Total	34	15	49

$X^2 = 0,024$ ($p = 0,877$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 90. Tabla de contingencia de la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

u) Coinfección en la mujer

La infección por múltiples tipos virales en la mujer tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la infección por VPH en el varón ($p = 0,22$; tabla 91).

		VPH		
		Positivo	Negativo	Total
Infección múltiple mujer	Sí	21	6	27
	No	13	9	22
	Total	34	15	49

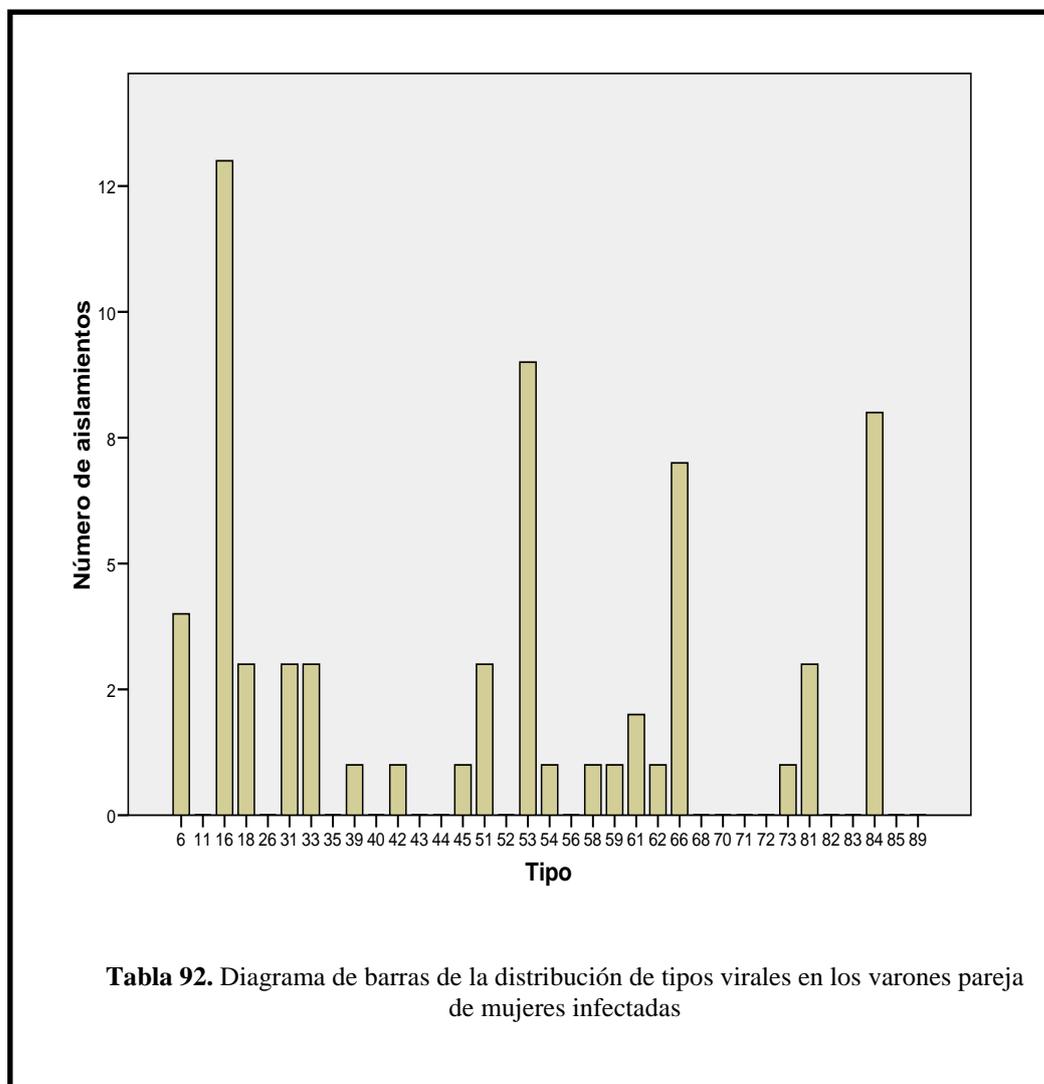
$X^2 = 1,99$ ($p = 0,16$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,22$

Tabla 91. Tabla de contingencia de la infección múltiple en la mujer frente a la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada

En resumen, sólo la edad menor o igual a 32 años se asocia a una mayor frecuencia de infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada.

F. TIPOS VIRALES EN LOS VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS

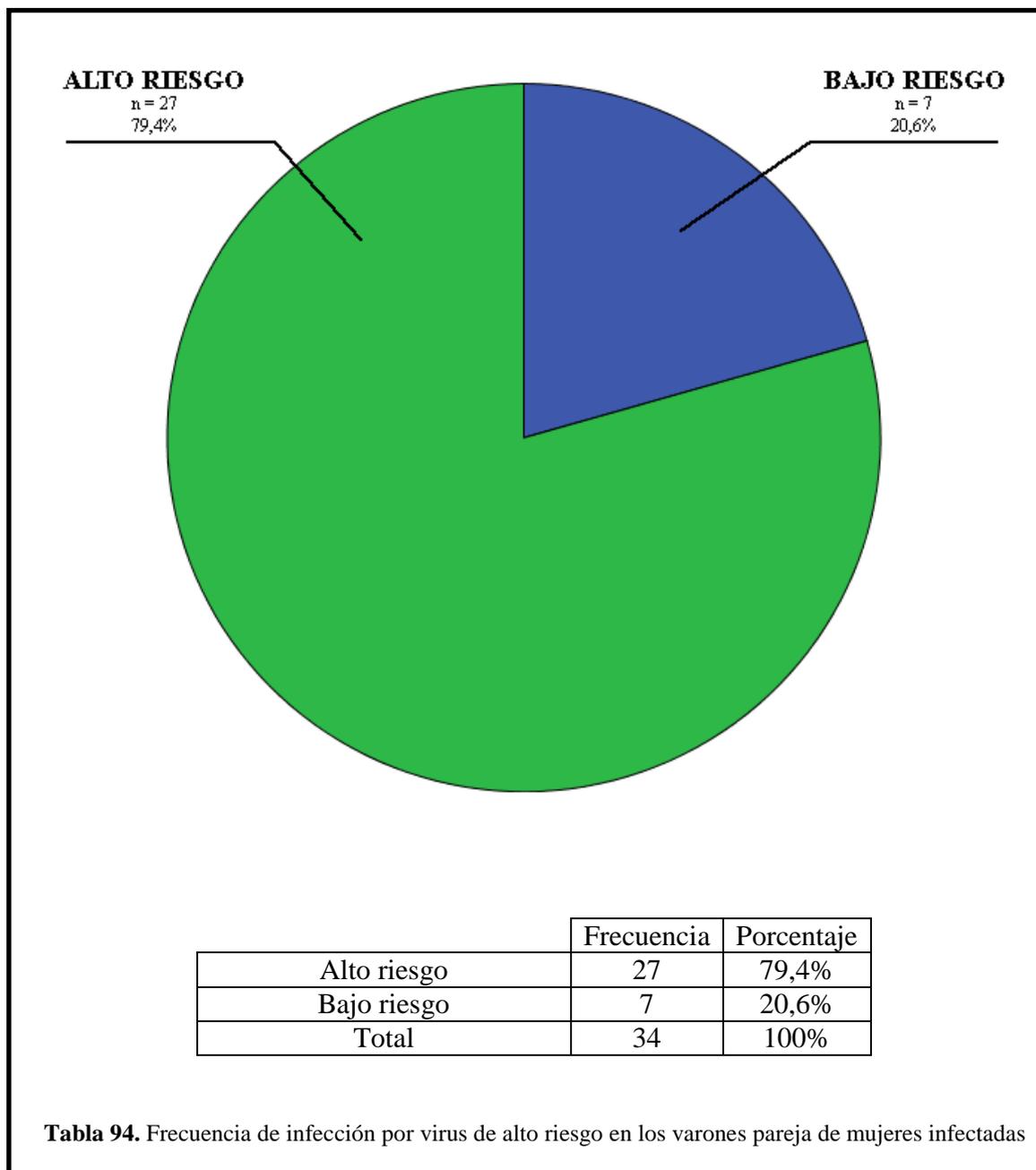
Los tipos virales más frecuentes en los varones pareja de mujeres infectadas fueron el 16 (prevalencia 26,2%, 13 aislamientos), 53 (18,4%, 9 aislamientos), 84 (16,3%, 8 aislamientos) y 66 (14,3%, 7 aislamientos). La distribución completa de los tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas se expone en las tablas 92 y 93.



Tipo viral	Número de aislamientos	Porcentaje de pacientes afectados
6	4	8,2%
11	0	0%
16	13	26,5%
18	3	6,1%
26	0	0%
31	3	6,1%
33	3	6,1%
35	0	0%
39	1	2,0%
40	0	0%
42	1	2%
43	0	0%
44	0	0%
45	1	2,0%
51	3	6,1%
52	0	0%
53	9	18,4%
54	1	2,0%
56	0	0%
58	1	2,0%
59	1	2,0%
61	2	4,1%
62	1	2,0%
66	7	14,3%
68	0	0%
70	0	0%
71	0	0%
72	0	0%
73	1	2,0%
81	3	6,1%
82	0	0%
83	0	0%
84	8	16,3%
85	0	0%
89	0	0%

Tabla 93. Distribución de los tipos virales en varones pareja de mujeres infectadas

Como podemos observar en las tablas anteriores, los tipos de alto riesgo son los más frecuentes, afectando concretamente a un 79,4% de los varones que constituían nuestra muestra (tabla 94).

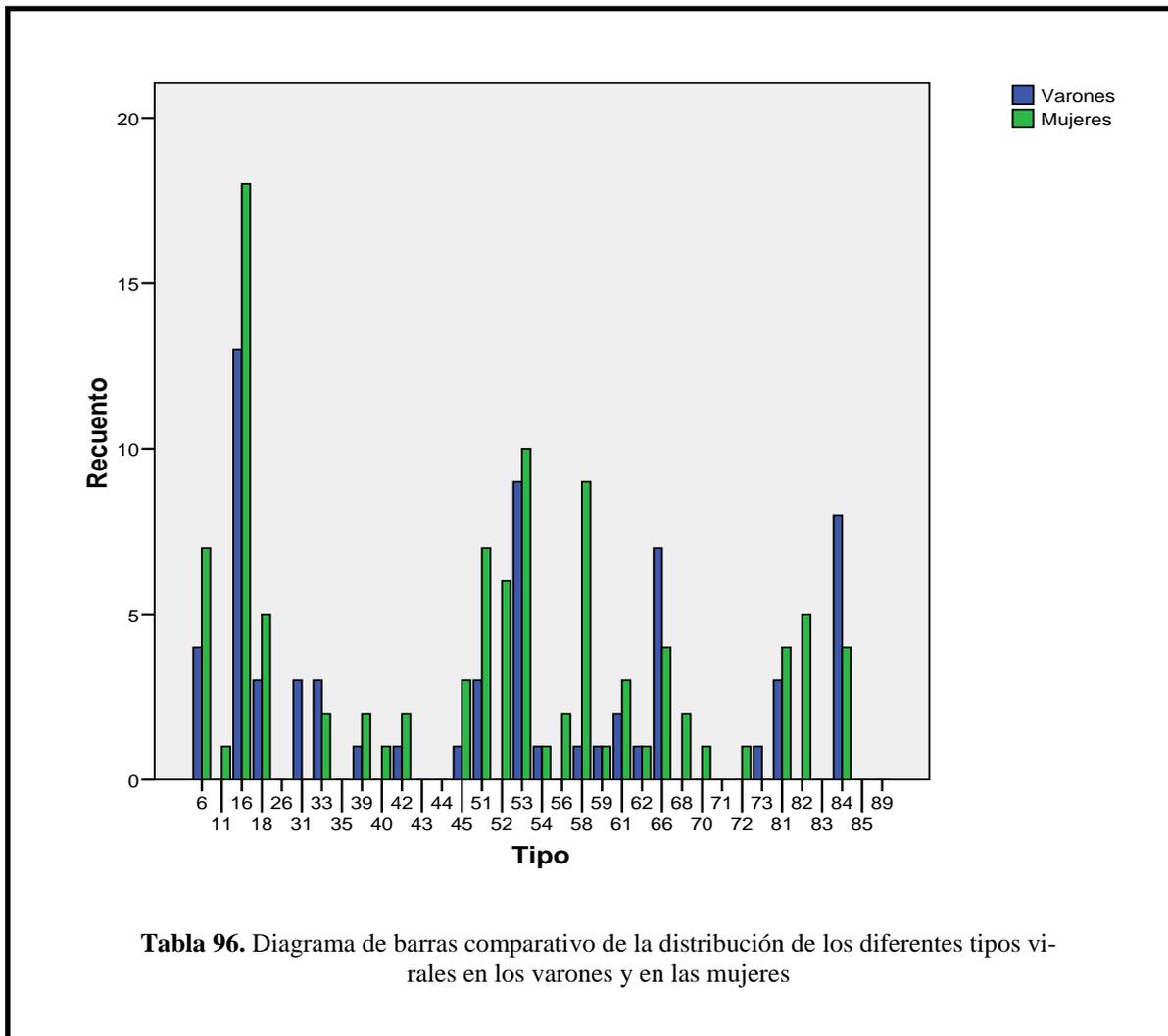


Si comparamos la distribución de tipos de los varones con la de las mujeres observamos que los tipos más frecuentes son en parte superponibles (los tipos 16 y 53 son los más frecuentes en ambos casos), existiendo sin embargo diferencias en cuanto a los números absolutos de esos dos tipos virales. Por otro lado, existe asimismo una gran

discordancia en la frecuencia del resto de tipos virales entre ambos sexos (tablas 95 y 96).

Tipo viral	VARONES		MUJERES	
	Número de aislamientos	%	Número de aislamientos	%
6	4	8,2%	7	14,3%
11	0	0%	1	2,0%
16	13	26,5%	18	36,7%
18	3	6,1%	5	10,2%
26	0	0%	0	0%
31	3	6,1%	0	0%
33	3	6,1%	2	4,1%
35	0	0%	0	0%
39	1	2,0%	2	4,1%
40	0	0%	1	2,0%
42	1	2%	2	4,1%
43	0	0%	0	0%
44	0	0%	0	0%
45	1	2,0%	3	6,1%
51	3	6,1%	7	14,3%
52	0	0%	6	12,2%
53	9	18,4%	10	20,4%
54	1	2,0%	1	2,0%
56	0	0%	1	2,0%
58	1	2,0%	9	18,4%
59	1	2,0%	1	2,0%
61	2	4,1%	3	6,1%
62	1	2,0%	1	2,0%
66	7	14,3%	4	8,2%
68	0	0%	2	4,1%
70	0	0%	1	2%
71	0	0%	0	0%
72	0	0%	1	2,0%
73	1	2,0%	0	0%
81	3	6,1%	4	8,2%
82	0	0%	5	10,2%
83	0	0%	0	0%
84	8	16,3%	4	8,2%
85	0	0%	0	0%
89	0	0%	0	0%

Tabla 95. Distribución comparada de los tipos virales en los varones y en las sus parejas femeninas



Estas diferencias son estadísticamente significativas en el caso de los tipos 52, 58 y 82, que son más frecuentes en las mujeres (tablas 97, 98 y 99).

		VPH 52		
		Positivo	Negativo	Total
Sexo	Varón	0	49	49
	Mujer	6	43	49
	Total	6	92	98

$X^2 = 6,39$ ($p = 0,011$)

Tabla 97. Diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infección por VPH 52 entre los varones y las mujeres

		VPH 58		
		Positivo	Negativo	Total
Sexo	Varón	1	48	49
	Mujer	9	40	49
	Total	10	88	98

$$X^2 = 7,13 \text{ (p} = 0,008)$$

Tabla 98. Diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infección por VPH 58 entre los varones y las mujeres

		VPH 82		
		Positivo	Negativo	Total
Sexo	Varón	0	49	49
	Mujer	5	44	49
	Total	5	93	98

$$X^2 = 5,27 \text{ (p} = 0,022)$$

Tabla 99. Diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infección por VPH 82 entre los varones y las mujeres

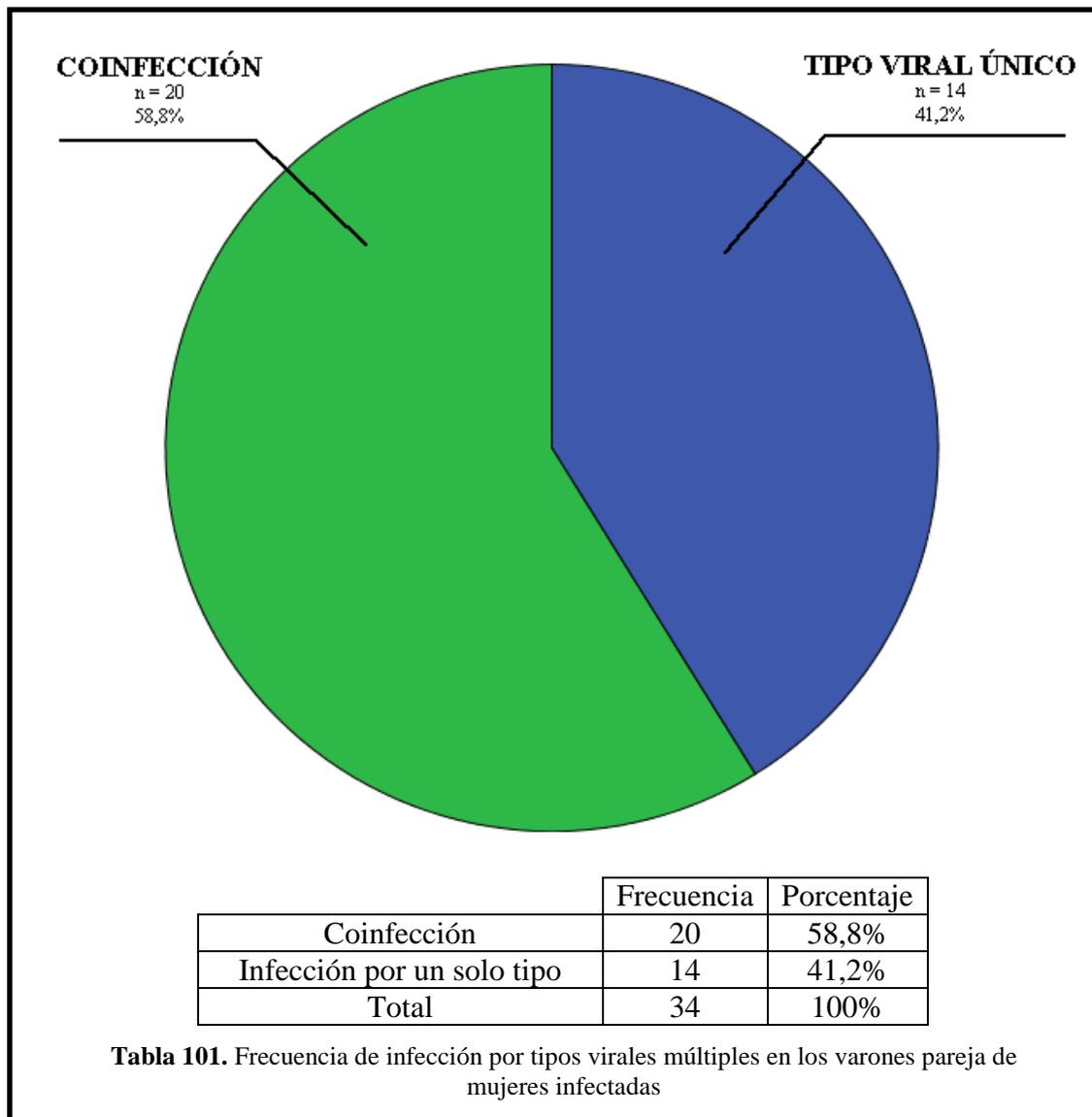
G. INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS

De los 34 varones portadores de VPH, observamos que catorce de ellos lo eran de un único tipo viral, trece de dos tipos, cuatro de tres tipos, dos de cuatro tipos y uno de seis tipos (tabla 100).

Número de tipos	Frecuencia	Porcentaje
1	14	41,2%
2	13	38,2%
3	4	11,8%
4	2	5,9%
6	1	2,9%
Total	34	100%

Tabla 100. Tabla de frecuencias del número de tipos virales aislados en los varones pareja de mujeres infectadas

De esta manera observamos que más de la mitad (58,82%) de los varones estudiados eran portadores de más de un tipo viral (tabla 101).



A continuación se expone el estudio de asociación de la infección por múltiples tipos y diferentes factores de riesgo:

a) Edad

La edad del varón no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de infección por múltiples tipos de VPH ($p = 0,44$; tabla 102).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Rangos de edad	≤ 32	16	9	25
	> 32	4	5	9
	Total	20	14	34

$$X^2 = 1,05 (p = 0,31); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,44$$

Tabla 102. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y los rangos de edad

b) Antecedentes patológicos

El hecho de que el varón tuviera antecedentes patológicos no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de infección por múltiples tipos de VPH ($p = 0,577$; tabla 103).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Antecedentes patológicos	Sí	6	3	9
	No	14	11	25
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,31 (p = 0,577)$$

Tabla 103. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y sus antecedentes patológicos

c) Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital

Tampoco se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre que el varón tenga antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología del área genital y que presente una infección por múltiples tipos de VPH ($p = 0,82$; tabla 104).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
ITS y PG varón	Sí	5	4	9
	No	15	10	25
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,054 (p = 0,82)$$

Tabla 104. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y sus antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología genital

d) Tabaquismo en el varón

El uso de tabaco por parte del varón tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de una infección por múltiples tipos de VPH en el mismo ($p = 0,20$; tabla 105).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Tabaquismo varón	Sí	13	6	19
	No	7	8	15
	Total	20	14	34

$$X^2 = 1,64 (p = 0,20)$$

Tabla 105. Tabla de contingencia de la infección múltiple y el tabaquismo en el varón

e) Duración de la relación de pareja

La duración de la relación de pareja mantenida por el varón no guarda tampoco una relación estadísticamente significativa con la infección por múltiples tipos virales ($p = 0,12$; tabla 106).

		Infección múltiple		
		Sí	No	Total
Tiempo pareja	≤ 48	17	8	25
	> 48	3	6	9
	Total	20	14	34

$$X^2 = 3,28 (p = 0,07); \text{ estadístico exacto de Fisher: } 0,12$$

Tabla 106. Tabla de contingencia de la infección por múltiples en el varón y la duración de su relación de pareja (meses)

f) Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual

La diferente periodicidad de las relaciones sexuales del varón con su pareja habitual tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de múltiples tipos virales en el varón ($p = 0,93$; tabla 107).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Periodicidad anual de relaciones sexuales	<52	3	3	6
	52-130	6	4	10
	130-195	5	4	9
	>195	6	3	9
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,47 (p = 0,93)$$

Tabla 107. Tabla de contingencia de la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año) y la infección múltiple en el varón

g) Tiempo transcurrido desde la última relación sexual con la pareja habitual

El intervalo de tiempo desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual y la fecha de la consulta y la infección por múltiples tipos de VPH en el varón tampoco guardan una relación estadísticamente significativa ($p = 0,091$; tabla 108).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Tiempo desde la última relación	<2	8	8	16
	2-4	1	2	3
	4-28	4	4	8
	>28	7	0	7
	Total	20	14	34

$$X^2 = 6,47 \text{ (} p = 0,091 \text{)}$$

Tabla 108. Tabla de contingencia del tiempo en días desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual y la infección múltiple en el varón

h) Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual

El uso de preservativos por parte del varón tampoco se relacionó de manera estadísticamente significativa con la presencia de una infección por más de un tipo viral en el mismo ($p = 0,63$; tabla 109).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Preservativo	Sí	3	3	6
	No	17	11	28
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,23 \text{ (} p = 0,63 \text{)}$$

Tabla 109. Tabla de contingencia del uso de preservativos por el varón en las relaciones con su pareja habitual y la infección múltiple en el mismo

i) Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón

El hecho de que el varón haya mantenido relaciones sexuales con personas ajenas a su pareja habitual se asocia de manera estadísticamente significativa con la infección por múltiples tipos de VPH en el mismo ($p = 0,014$). No se puede calcular directamente la Odds Ratio (OR) porque una casilla tiene un valor de 0, pero se puede estimar en 2,077 (tabla 110). La asociación entre las relaciones con personas ajenas a la pareja por parte del varón y la infección por múltiples tipos virales se expone también en la tabla 111.

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas	Sí	7	0	7
	No	13	14	27
	Total	20	14	34

$X^2 = 6,17$ ($p = 0,013$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,014$

OR = 2,077; IC 95% [1,404-3,072]

Tabla 110. Tabla de contingencia de las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual y la infección múltiple en él

(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%)

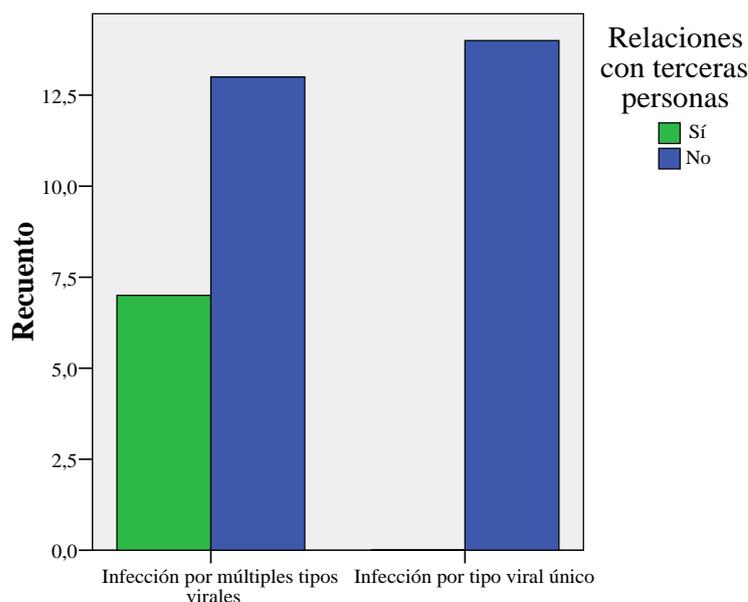


Tabla 111. Diagrama de barras de la asociación entre la infección por múltiples tipos virales y las relaciones sexuales con terceras personas

j) Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón

Las relaciones heterosexuales que haya mantenido el varón previamente a la formación de la pareja habitual no guardan una relación estadísticamente significativa con la presencia de múltiples tipos de VPH en él ($p = 0,70$; tabla 112).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja	Sí	18	12	30
	No	2	2	4
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,15 \quad (p = 0,70)$$

Tabla 112. Tabla de contingencia de las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual y la infección múltiple en él

k) Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón

El número total de parejas acumulado a lo largo de la vida de los varones se asocia de manera estadísticamente significativa con la presencia de una infección por múltiples tipos virales ($p = 0,012$). La estimación de la Odds Ratio de Mantel-Haenszel es de 6,81. El punto de corte se ha establecido en 12 porque corresponde con la mediana de esta variable (tabla 113). La asociación entre el número total de parejas acumulado a lo largo de la vida y la infección por múltiples tipos virales se expone gráficamente en la tabla 114.

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
N° de parejas acumulado	<12	13	3	16
	>12	7	11	18
	Total	20	14	34

$$X^2 = 6,28 \text{ (p = 0,012)}$$

$$\text{OR} = 6,81 \text{ IC } 95\% [1,41-32,83]$$

Tabla 113. Tabla de contingencia del número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón y la infección múltiple en él

(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%)

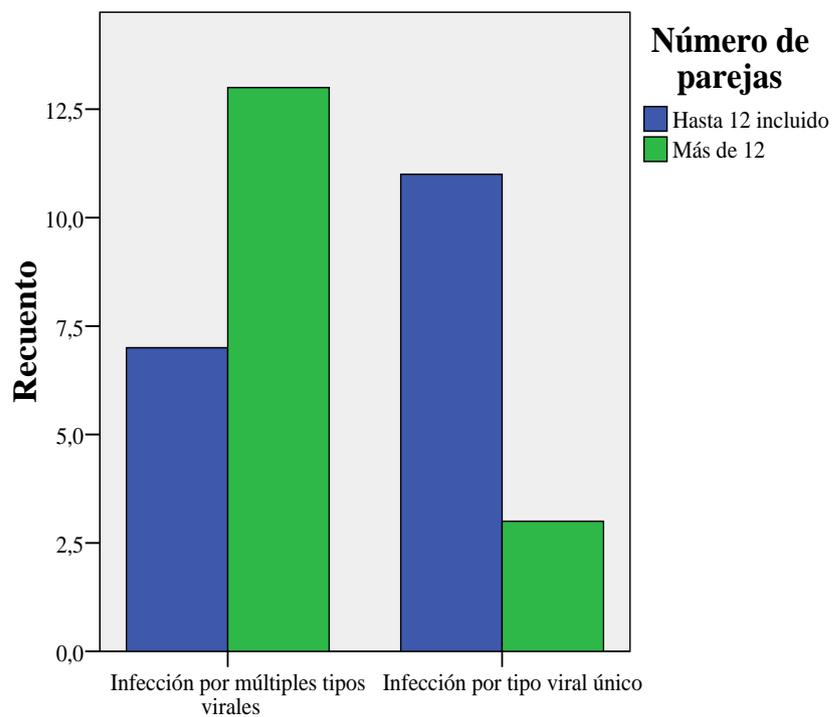


Tabla 114. Diagrama de barras de la asociación entre la infección por múltiples tipos virales y el número total de parejas a lo largo de la vida

l) Circuncisión

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la circuncisión y la infección por múltiples tipos de VPH en el varón ($p = 0,30$; tabla 115).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Circuncisión	Sí	4	1	5
	No	16	13	29
	Total	20	14	34

$$X^2 = 1,09 (p = 0,30)$$

Tabla 115. Tabla de contingencia de la circuncisión y la infección múltiple en el varón

m) Presencia de lesiones a la inspección directa

La presencia de lesiones visibles a la inspección genital de forma directa no tiene una asociación estadísticamente significativa con la infección por múltiple tipos de VPH ($p = 0,015$; tabla 116).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Lesiones a la inspección	Sí	6	1	7
	No	14	13	27
	Total	20	14	34

$$X^2 = 2,63 (p = 0,105)$$

Tabla 116. Tabla de contingencia de las lesiones visibles a la inspección directa y la infección por múltiples tipos virales en el varón

n) Presencia de lesiones detectables con ácido acético

La presencia de lesiones sugerentes de infección por VPH en el examen con ácido acético no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la infección por múltiples tipos virales en el varón ($p = 0,059$; tabla 117).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Ácido acético	Positivo	7	1	8
	Negativo	13	13	26
	Total	20	14	34

$$X^2 = 3,55 (p = 0,059)$$

Tabla 117. Tabla de contingencia de las lesiones evidenciadas mediante el examen con ácido acético y la infección por múltiples tipos de VPH en el varón

o) Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer

Los antecedentes de infección de transmisión sexual o de patología del área genital en la mujer no se asocian de manera estadísticamente significativa con la presencia de una infección por múltiples tipos de VPH en el varón ($p = 0,41$; tabla 118).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
ITS o PG mujer	Sí	0	1	1
	No	20	13	33
	Total	20	14	34

$$X^2 = 1,47 (p = 0,23); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,41$$

Tabla 118. Tabla de contingencia de los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer y la infección múltiple en el varón

p) Tabaquismo en la mujer

El hábito tabáquico en la mujer no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la infección genital por múltiples tipos de VPH en el varón ($p = 0,092$; tabla 119).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Tabaquismo mujer	Sí	13	5	18
	No	7	9	16
	Total	20	14	34

$$X^2 = 2,83 \text{ (} p = 0,092 \text{)}$$

Tabla 119. Tabla de contingencia del tabaquismo en la mujer y la infección múltiple en el varón

q) Uso de anticoncepción hormonal en la mujer

No existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de anticonceptivos hormonales en la mujer y la infección genital por múltiples tipos virales en el varón ($p = 0,966$; tabla 120).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Anticoncepción hormonal Mujer	Sí	7	5	12
	No	13	9	22
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,002 \text{ (} p = 0,966 \text{)}$$

Tabla 120. Tabla de contingencia de la anticoncepción hormonal en la mujer frente a la infección múltiple en el varón

r) **Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual**

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre las relaciones sexuales con personas ajenas a la relación de pareja por parte de la mujer y la infección por múltiples tipos virales en el varón ($p = 0,79$; tabla 121).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas (mujer)	Sí	1	1	2
	No	19	13	32
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,068 \quad (p = 0,79)$$

Tabla 121. Tabla de contingencia de las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja frente a la infección múltiple en el varón

s) **Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual**

El hecho de que la mujer haya mantenido relaciones sexuales previamente a la constitución de la pareja actual no se asocia de manera estadísticamente significativa a la infección por múltiples tipos de VPH en el varón ($p = 0,63$; tabla 122).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja (mujer)	Sí	17	11	28
	No	3	3	6
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,23 \quad (p = 0,63)$$

Tabla 122. Tabla de contingencia de las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual frente a la infección múltiple en el varón

t) Presencia de tipos de alto riesgo en el varón

La presencia de tipos virales de alto riesgo en el varón no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de infección por múltiples tipos de VPH ($p = 0,335$; tabla 123).

		Infección múltiple varón		
		Sí	No	Total
Riesgo	Alto	17	10	27
	Bajo	3	4	7
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,93 (p = 0,335)$$

Tabla 123. Tabla de contingencia de la infección múltiple y la presencia de tipos de alto riesgo en el varón

u) Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

La presencia de tipos virales de alto riesgo en la mujer, al igual que ocurrió en el caso de los varones, tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de infección por múltiples tipos de VPH en el varón ($p = 0,703$; tabla 124).

		Infección múltiple		
		Sí	No	Total
Riesgo	Alto	18	12	30
	Bajo	2	2	4
	Total	20	14	34

$$X^2 = 0,16 (p = 0,703)$$

Tabla 124. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

v) Coinfección en la mujer

La infección por múltiples tipos virales en la mujer tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de infección por múltiples tipos de VPH en el varón ($p = 0,58$; tabla 125).

		Infección múltiple varón		
		Sí	No	Total
Infección múltiple mujer	Sí	15	6	21
	No	5	8	13
	Total	20	14	34

$$X^2 = 3,60 \text{ (} p = 0,58 \text{)}$$

Tabla 125. Tabla de contingencia de la infección múltiple en el varón y la infección múltiple en la mujer

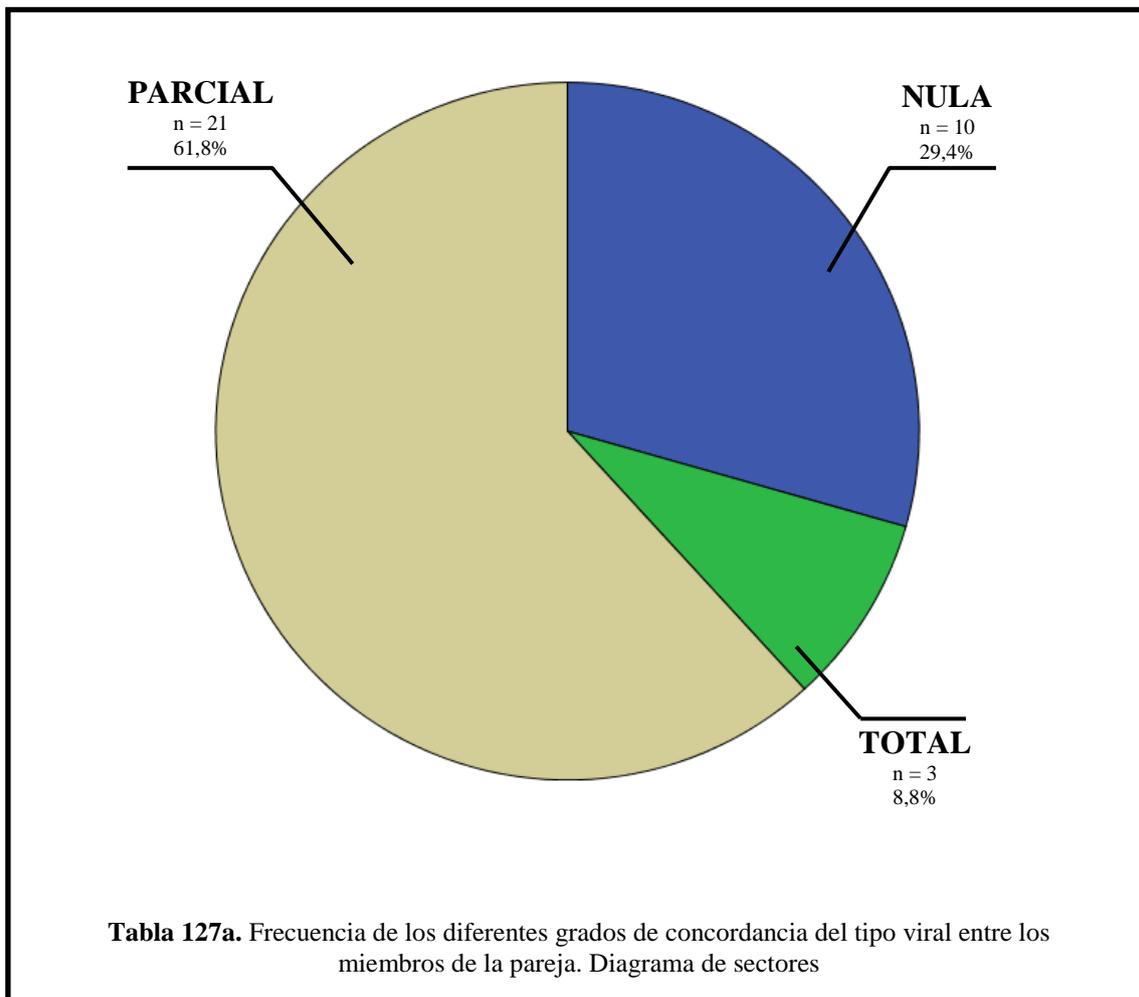
Los factores de riesgo que se asocian a una mayor frecuencia de infección por múltiples tipos virales en el varón se resumen en la tabla 126.

- Relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja
- Número elevado de parejas sexuales a lo largo de la vida

Tabla 126. Resumen de los factores de riesgo para infección por múltiples tipos de VPH en el varón

H. CONCORDANCIA DEL TIPO VIRAL

En cuanto a la concordancia de los tipos virales aislados en la pareja, hemos dividido a los sujetos en 3 grupos, a saber, *concordancia total*, que incluye aquellas parejas en que coinciden todos los tipos aislados en los dos miembros; *concordancia parcial*, que indica que al menos un tipo viral, pero no todos, coexiste en ambos miembros de la pareja; y *no concordancia*, que engloba los casos en que no coincide ninguno de los tipos aislados. Tomando como base esta clasificación de los resultados, observamos que la concordancia total es un hecho poco frecuente en nuestra serie (3 casos, 8,8%). En cambio, observamos que la situación más frecuente es la concordancia parcial (21 casos, 61,8%). Finalmente, la no concordancia ocupa una posición intermedia (10 casos, 29,4%) (Tabla 127).



	Frecuencia	Porcentaje
Concordancia total	3	8,8%
Concordancia parcial	21	61,8%
Nula concordancia	10	29,4%
Total	34	100%

Tabla 127b. Frecuencia de los diferentes grados de concordancia del tipo viral entre los miembros de la pareja. Tabla de frecuencias

Al igual que con la infección por tipos virales múltiples, se ha realizado un estudio de los factores de riesgo que podrían influir en la concordancia de los tipos virales entre los miembros de la pareja:

a) Edad

No se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la edad del varón y la concordancia total ($p = 0,16$) ni parcial ($p = 1,00$) de los tipos virales en la pareja (tablas 128 y 129).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Edad	≤ 32	1	24	25
	> 32	2	7	9
	Total	3	31	34

$$X^2 = 2,73 (p = 0,098); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,16$$

Tabla 128. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la edad en el varón

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Edad	≤ 32	18	7	25
	> 32	6	3	9
	Total	24	10	34

$$X^2 = 0,091 (p = 0,76); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 129. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la edad en el varón

b) Antecedentes patológicos en el varón

Los antecedentes patológicos en el varón no se asociaron de manera estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,40$) de los tipos virales en la pareja (tablas 130 y 131).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Antecedentes patológicos	Sí	1	8	9
	No	2	23	25
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,080$ ($p = 0,778$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 130. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a los antecedentes patológicos del varón

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Antecedentes patológicos	Sí	5	4	9
	No	19	6	25
	Total	24	10	34

$X^2 = 1,33$ ($p = 0,25$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,40$

Tabla 131. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a los antecedentes patológicos del varón

c) Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital en el varón

No se ha hallado una asociación estadísticamente significativa entre que el varón tenga antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología del área genital y la concordancia total ($p = 0,55$) ni parcial ($p = 0,40$) de los tipos de VPH aislados en los dos miembros de la pareja (tablas 132 y 133).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
ITS y PG varón	Sí	0	9	9
	No	3	22	25
	Total	3	31	34

$X^2 = 1,19$ ($p = 0,28$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,55$

Tabla 132. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y patología genital del varón

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
ITS y PG varón	Sí	5	4	9
	No	19	6	25
	Total	24	10	34

$X^2 = 1,33$ ($p = 0,25$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,40$

Tabla 133. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y patología genital del varón

d) Tabaquismo en el varón

No se ha demostrado que exista una relación estadísticamente significativa entre el uso de tabaco por parte del varón u la concordancia total ($p = 0,57$) ni parcial ($p = 1,00$) de los tipos virales aislados en los dos miembros de la pareja (tablas 134 y 135).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Tabaquismo varón	Sí	1	18	19
	No	2	13	15
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,68$ ($p = 0,41$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,57$

Tabla 134. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al tabaquismo en el varón

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Tabaquismo varón	Sí	13	6	19
	No	11	4	15
	Total	24	10	34

$$X^2 = 0,097 \text{ (} p = 0,76\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 135. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al tabaquismo en el varón

e) Duración de la relación de pareja

La duración de la relación de pareja mantenida no guarda tampoco una relación estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,40$) en los tipos virales (tablas 136 y 137).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Tiempo pareja	≤ 48	2	23	25
	> 48	1	8	9
	Total	3	31	34

$$X^2 = 0,80 \text{ (} p = 0,78\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 136. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la duración de la relación de pareja (meses)

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Tiempo pareja	≤ 48	5	4	9
	> 48	19	6	25
	Total	24	10	34

$$X^2 = 1,33 \text{ (} p = 0,25\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 0,40$$

Tabla 137. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la duración de la relación de pareja (meses)

f) Periodicidad de las relaciones con la pareja habitual

No se ha demostrado que exista una relación estadísticamente significativa entre la periodicidad de las relaciones sexuales del varón con su pareja habitual y la concordancia de los tipos virales en la pareja de manera total ($p = 0,31$) ni parcial ($p = 0,90$), como se expone en las tablas 138 y 139.

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Periodicidad anual de relaciones sexuales	<52	0	6	6
	52-130	0	10	10
	130-195	1	8	9
	>195	2	7	9
	Total	3	31	34

$$X^2 = 3,62 (p = 0,31)$$

Tabla 138. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año)

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Periodicidad anual de relaciones sexuales	<52	4	2	6
	52-130	8	2	10
	130-195	6	3	9
	>195	6	3	9
	Total	24	10	34

$$X^2 = 0,60 (p = 0,90)$$

Tabla 139. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año)

g) Tiempo transcurrido desde la última relación sexual con la pareja habitual

No se ha demostrado que existan diferencias estadísticamente significativas en la concordancia total ($p = 0,27$) ni parcial ($p = 0,45$) en relación con el tiempo transcurrido desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual (tablas 140 y 141).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Tiempo desde la última relación	<2	2	14	16
	2-4	1	2	3
	4-28	0	8	8
	>28	0	7	7
	Total	3	31	34

$$X^2 = 3,96 (p = 0,27)$$

Tabla 140. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al tiempo en días desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Tiempo desde la última relación	<2	9	3	12
	2-4	10	3	13
	4-28	2	3	5
	>28	3	1	4
	Total	24	10	34

$$X^2 = 2,66 (p = 0,45)$$

Tabla 141. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al tiempo en días desde la última relación sexual del varón con su pareja habitual

h) Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual

El uso de preservativos por parte del varón tampoco se relacionó de manera estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,33$) de los tipos virales aislados en los dos miembros de la pareja (tablas 142 y 143).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Preservativo	Sí	0	6	6
	No	3	25	28
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,71$ ($p = 0,40$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 142. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al uso de preservativos por el varón en las relaciones con su pareja habitual

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Preservativo	Sí	3	3	6
	No	21	7	28
	Total	24	10	34

$X^2 = 1,48$ ($p = 0,22$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,33$

Tabla 143. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al uso de preservativos por el varón en las relaciones con su pareja habitual

i) Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre las relaciones sexuales por parte del varón con personas ajenas a su pareja habitual y la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,64$) en los tipos virales aislados en ambos miembros de la pareja (tablas 144 y 145).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas	Sí	0	7	7
	No	3	24	37
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,85$ ($p = 0,36$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 144. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas	Sí	6	1	7
	No	18	9	27
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,97$ ($p = 0,32$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,64$

Tabla 145. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual

j) Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón

Las relaciones heterosexuales del varón previamente a la formación de la pareja actual no se asocian de manera estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 1,00$) en los tipos virales aislados en la pareja (tablas 146 y 147).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja	Sí	3	27	30
	No	0	4	4
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,44$ ($p = 0,51$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 146. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja	Sí	21	9	30
	No	3	1	4
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,043$ ($p = 0,84$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 147. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual

k) Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón

No se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el número de parejas sexuales acumulado a lo largo de la vida de los varones y la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,72$) en los tipos virales de la pareja (tablas 148 y 149).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Nº de parejas acumulado	<12	1	15	16
	>12	3	16	18
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,25$ ($p = 0,62$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 148. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Nº de parejas acumulado	<12	12	6	18
	>12	12	4	16
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,28$ ($p = 0,60$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,72$

Tabla 149. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón

l) Circuncisión

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la circuncisión y la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,62$) en los tipos virales aislados en los dos miembros de la pareja (tablas 150 y 151).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Circuncisión	Sí	0	5	5
	No	3	26	29
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,58$ ($p = 0,45$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 150. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la circuncisión

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Circuncisión	Sí	3	2	5
	No	21	8	29
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,32$ ($p = 0,57$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,62$

Tabla 151. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la circuncisión

m) Presencia de lesiones a la inspección directa

La presencia de lesiones visibles a la inspección genital de forma directa no guarda una asociación estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,39$) en los tipos virales de la pareja (tablas 152 y 153).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Lesiones a la inspección	Sí	0	7	7
	No	3	24	27
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,85$ ($p = 0,36$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 152. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las lesiones visibles a la inspección directa

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Lesiones a la inspección	Sí	4	3	7
	No	20	7	27
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,77$ ($p = 0,38$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,39$

Tabla 153. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las lesiones visibles a la inspección directa

n) Presencia de lesiones detectables con ácido acético

No se ha podido demostrar que la presencia de lesiones sugerentes de infección por VPH en el examen con ácido acético tenga una asociación estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,67$) en los tipos virales que presenten los miembros de la pareja (tablas 154 y 155).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Ácido acético	Positivo	0	8	8
	Negativo	3	23	26
	Total	3	31	34

$X^2 = 1,012$ ($p = 0,31$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 154. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Ácido acético	Positivo	5	3	8
	Negativo	19	7	26
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,33$ ($p = 0,57$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,67$

Tabla 155. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético

o) Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer

Los antecedentes de infección de transmisión sexual o de patología del área genital en la mujer no se asocian de manera estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,29$) de los tipos virales en la pareja (tablas 156 y 157).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
ITS o PG mujer	Sí	0	1	1
	No	3	30	33
	Total	3	31	34

$$X^2 = 0,10 (p = 0,75); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 156. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
ITS o PG mujer	Sí	0	1	1
	No	24	9	33
	Total	24	10	34

$$X^2 = 2,47 (p = 0,11); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,29$$

Tabla 157. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer

p) Tabaquismo en la mujer

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre el hábito tabáquico en la mujer y la concordancia total ($p = 0,59$) o parcial ($p = 0,46$) de los tipos virales en los dos miembros de la pareja (tablas 158 y 159).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Tabaquismo mujer	Sí	1	17	18
	No	2	14	16
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,51$ ($p = 0,48$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,59$

Tabla 158. Tabla de contingencia de la concordancia total frente al tabaquismo en la mujer

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Tabaquismo mujer	Sí	14	4	18
	No	10	6	16
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,95$ ($p = 0,33$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,46$

Tabla 159. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente al tabaquismo en la mujer

q) Uso de anticoncepción hormonal en la mujer

El uso de anticoncepción hormonal por la mujer no se asocia de manera estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 0,28$) ni parcial ($p = 0,43$) de los tipos virales aislados en los dos miembros de la pareja (tablas 160 y 161).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Anticoncepción hormonal Mujer	Sí	2	10	12
	No	1	21	22
	Total	3	31	34

$X^2 = 1,42$ ($p = 0,23$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,28$

Tabla 160. Tabla de contingencia de concordancia total frente a la anticoncepción hormonal en la mujer

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Anticoncepción hormonal Mujer	Sí	10	2	12
	No	14	8	22
	Total	24	10	34

$X^2 = 1,45$ ($p = 0,23$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,43$

Tabla 161. Tabla de contingencia de concordancia parcial frente a la anticoncepción hormonal en la mujer

r) **Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual**

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre las relaciones sexuales con personas ajenas a la relación de pareja por parte de la mujer y la concordancia total ($p = 0,17$) ni parcial ($p = 1,00$) de los tipos virales en la pareja (tablas 162 y 163).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas (mujer)	Sí	1	1	2
	No	2	30	32
	Total	3	31	34

$X^2 = 4,48$ ($p = 0,034$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,17$

Tabla 162. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas (mujer)	Sí	2	0	2
	No	22	10	32
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,89$ ($p = 0,35$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 163. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja

s) **Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual**

El hecho de que la mujer haya mantenido relaciones sexuales previamente a la constitución de la pareja actual no se asocia de manera estadísticamente significativa a la concordancia total ($p = 1,00$) ni parcial ($p = 0,64$) de los tipos virales entre los miembros de la pareja (tablas 164 y 165).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja (mujer)	Sí	3	25	28
	No	0	6	6
	Total	3	31	34

$X^2 = 0,71$ ($p = 0,40$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 164. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja (mujer)	Sí	19	9	28
	No	5	1	6
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,57$ ($p = 0,45$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,64$

Tabla 165. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual

t) **Presencia de tipos de alto riesgo en el varón**

La presencia de tipos virales de alto riesgo en el varón no se asoció de manera estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 0,10$) ni parcial ($p = 0,39$) de los tipos virales existentes en la pareja (tablas 166 y 167).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Riesgo	Alto	1	26	27
	Bajo	2	5	7
	Total	3	31	34

$X^2 = 4,27$ ($p = 0,039$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,10$

Tabla 166. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la presencia de tipos de alto riesgo en el varón

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Riesgo	Alto	20	7	27
	Bajo	4	3	7
	Total	24	10	34

$X^2 = 0,77$ ($p = 0,38$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,39$

Tabla 167. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la presencia de tipos de alto riesgo en el varón

u) Infección por múltiples tipos virales en el varón

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la infección por múltiples tipos virales en el varón y la concordancia total ($p = 0,061$) ni parcial ($p = 0,054$) en los tipos virales aislados en los dos miembros de la pareja (tablas 168 y 169).

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Infección múltiple varón	Sí	0	20	20
	No	3	11	14
	Total	3	31	34

$X^2 = 4,70$ ($p = 0,030$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,061$

Tabla 168. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la infección por múltiples tipos virales en el varón

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Infección múltiple varón	Sí	17	3	20
	No	7	7	14
	Total	24	10	34

$X^2 = 4,86$ ($p = 0,027$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,054$

Tabla 169. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la infección por múltiples tipos virales en el varón

v) Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

Existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de tipos virales de alto riesgo en la mujer y la concordancia total de los tipos virales en la pareja ($p = 0,031$; tabla 170). Esta asociación tiene una Odds Ratio (OR) de 0,034, que al ser menor de 1 nos indica que existe una relación inversa entre que la mujer sea portadora de tipos de alto riesgo y que exista concordancia en los tipos virales en la pareja (tabla 171). Por lo tanto, podemos afirmar que es el hecho de que la mujer sea portadora exclusivamente de tipos de bajo riesgo el que se asocia a una mayor frecuencia de concordancia total (tabla 172), con una OR de 29.

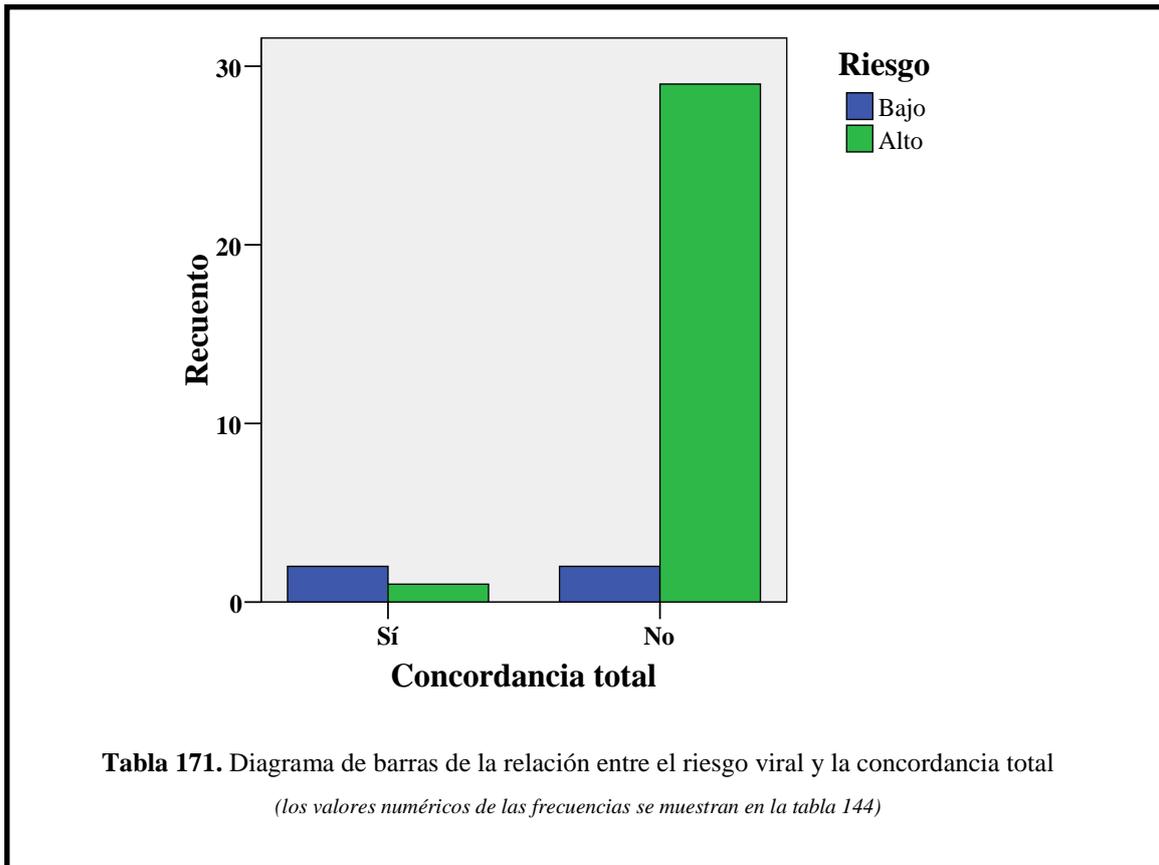
		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Riesgo mujer	Alto	1	29	30
	Bajo	2	2	4
	Total	3	31	34

$X^2 = 9,55$ ($p = 0,002$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,031$

OR = 0,034; IC 95% [0,02-0,57]

Tabla 170. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%)



		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Riesgo mujer	Bajo	2	2	4
	Alto	1	29	30
	Total	3	31	34

$X^2 = 9,55$ ($p = 0,002$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,031$

OR = 29; IC 95% [1,75-50]

Tabla 172. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la presencia de tipos de bajo riesgo en la mujer
(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%)

Por otro lado, a diferencia de lo ocurrido con la concordancia total, el riesgo de los tipos virales presentes en la mujer no se asoció de manera estadísticamente significativa con la concordancia parcial ($p = 0,30$; tabla 173).

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Riesgo mujer	Alto	20	10	30
	Bajo	4	0	4
	Total	24	10	34

$$X^2 = 1,89 (p = 0,17); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,30$$

Tabla 173. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

La concordancia también se estudió para cada tipo viral, calculando la proporción de parejas con infección de ambos miembros por un tipo determinado sobre el total de parejas con infección por ese tipo de al menos uno de los miembros. Los tipos virales con mayor proporción de parejas concordantes (entre aquellos con una frecuencia más alta de infecciones) fueron el 53 (6 parejas concordantes de 13 positivas, 46%), el 84 (3 parejas concordantes de 9 parejas positivas, 33%) y el 16 (7 parejas concordantes de 25 positivas, 28%). La relación completa de las proporciones de parejas concordantes para los diferentes tipos virales se expone en la tabla 174.

Tipo viral	Número de parejas positivas	Número de parejas concordantes	Porcentaje de parejas concordantes
6	10	1	10%
11	1	0	0%
16	25	7	28%
18	7	1	14%
26	0	0	-
31	3	0	0%
33	4	1	25%
35	0	0	-
39	2	1	50%
40	1	0	0%
42	2	1	50%
43	0	0	-
44	0	0	-
45	3	1	33%
51	8	2	25%
52	6	0	0%
53	13	6	46%
54	2	0	0%
56	1	0	0%
58	9	1	11%
59	2	0	0%
61	4	1	25%
62	1	1	100%
66	9	2	22%
68	2	0	0%
70	1	0	0%
71	0	0	-
72	1	0	0%
73	1	0	0%
81	5	2	40%
82	5	0	0%
83	0	0	-
84	9	3	33%
85	0	0	-
89	0	0	-

Tabla 174. Relación de la proporción de parejas concordantes para cada tipo viral

w) Infección por múltiples tipos virales en la mujer

La infección por múltiples tipos virales en la mujer se asoció de manera estadísticamente significativa con la concordancia total ($p = 0,048$; tabla 175). Esta asociación tiene una OR de 0,769. Como ya se ha expuesto más arriba, al ser menor de 1, indica que la relación entre la infección múltiple y la concordancia es inversa, como también podemos observar en la tabla 176, por lo que se puede afirmar que la infección por un único tipo viral se asocia a una mayor concordancia en los tipos virales de la pareja (tabla 177). De cualquier forma, el intervalo de confianza de la OR al 95% incluye el 1, por lo que la relación causal es de dudosa significación.

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Infección múltiple mujer	Sí	0	21	21
	No	3	10	13
	Total	3	31	34

$X^2 = 5,32$ ($p = 0,021$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,048$

OR = 0,769; IC 95% [0,57-1,04]

Tabla 175. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la infección múltiple en la mujer

(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%)

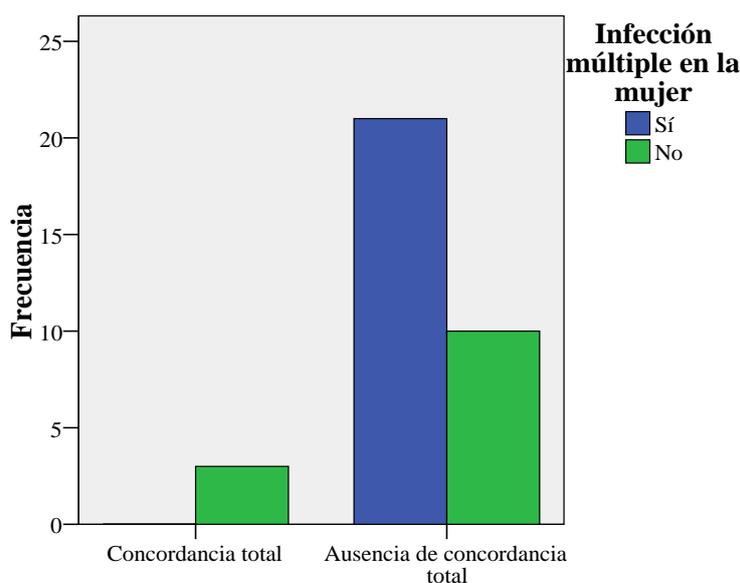


Tabla 176. Diagrama de barras de la relación entre la infección múltiple y la concordancia total

(valores numéricos en tabla 177)

		Concordancia total		
		Sí	No	Total
Infección única mujer	Sí	3	10	13
	No	0	21	21
	Total	3	31	34

$X^2 = 5,32$ ($p = 0,021$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,048$

OR = 1,30; IC 95% [0,96-1,75]

Tabla 177. Tabla de contingencia de la concordancia total frente a la infección por un único tipo viral en la mujer

(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%)

No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre la infección en la mujer por múltiples tipo y la concordancia parcial ($p = 0,13$; tabla 178).

		Concordancia parcial		
		Sí	No	Total
Infección múltiple mujer	Sí	7	6	13
	No	17	4	21
	Total	24	10	34

$X^2 = 2,84$ ($p = 0,092$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,13$

Tabla 178. Tabla de contingencia de la concordancia parcial frente a la infección múltiple en la mujer

(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%)

Los factores de riesgo que se asocian a una mayor frecuencia de concordancia total se resumen en la tabla 179. La concordancia parcial no se asoció a ninguno de los factores de riesgo estudiados.

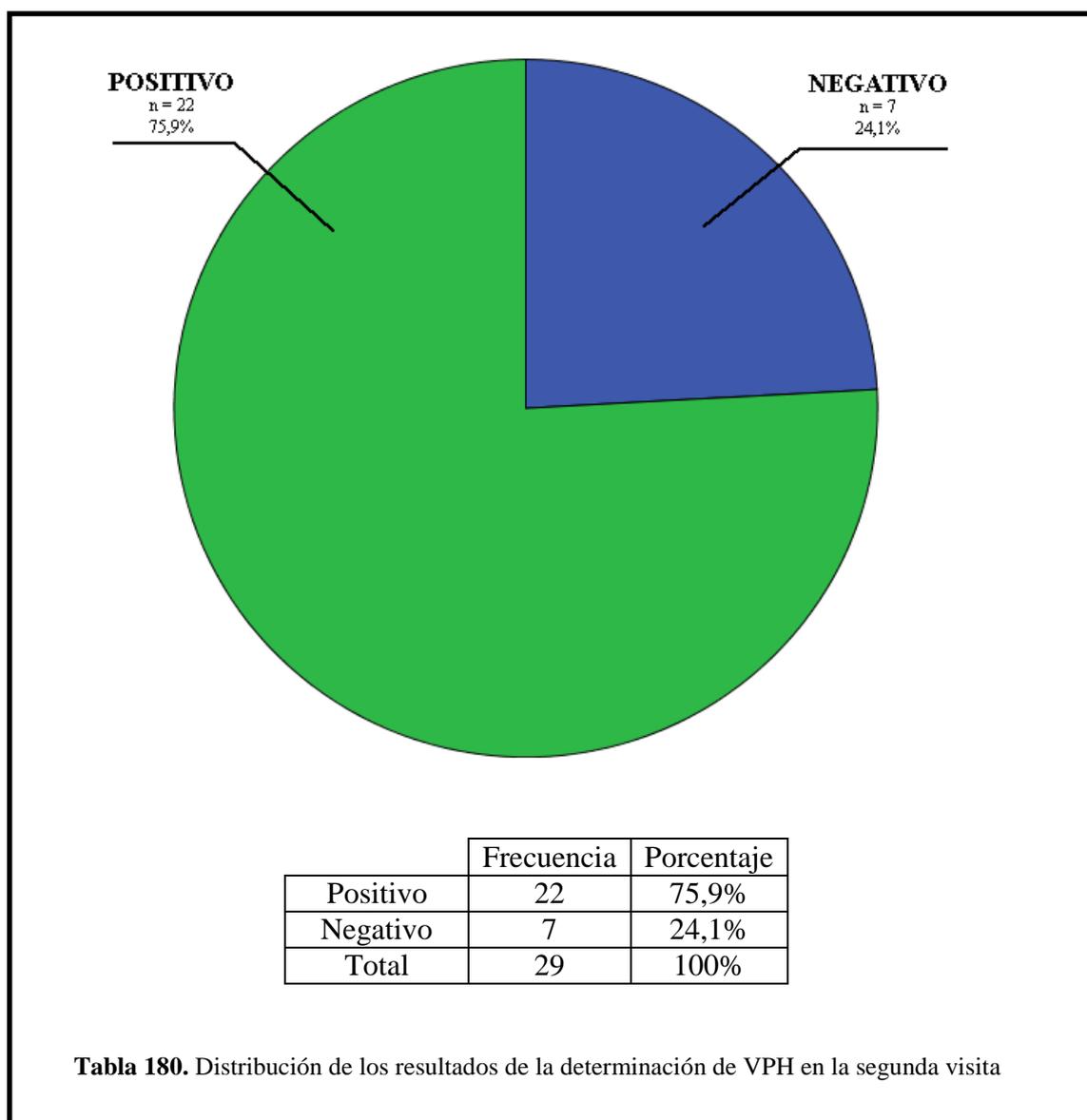
- Infección en la mujer por tipos de bajo riesgo exclusivamente
- Infección por un único tipo viral en la mujer

Tabla 179. Resumen de los factores de riesgo para la concordancia total de los tipos virales

I. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO A 4 MESES

a) Prevalencia

De los 49 varones iniciales, 29 acudieron a una segunda visita a los 4 meses. De ellos, 22 (75,9%) tuvieron un resultado positivo en la determinación de VPH por PCR (tabla 180).



La diferencia con la prevalencia de infección por VPH en la primera visita (69,4%) no fue significativa ($p = 1,00$; tabla 181).

		Primera visita		
		Positivo	Negativo	Total
Segunda visita	Positivo	20	2	22
	Negativo	2	5	7
	Total	22	7	29

Prueba de McNemar: $p = 1,00$

Tabla 181. Tabla de contingencia de la prevalencia de infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la primera visita

b) Tipos virales

Los tipos aislados con más frecuencia fueron el 84 (7 casos, 24,1%), el 66 (5 casos, 17,2%), el 6 (4 casos, 13,8%), el 51 (4 casos, 13,8%) y el 54 (4 casos, 13,8%). La distribución de todos los tipos se expone en las tablas 182 y 183.

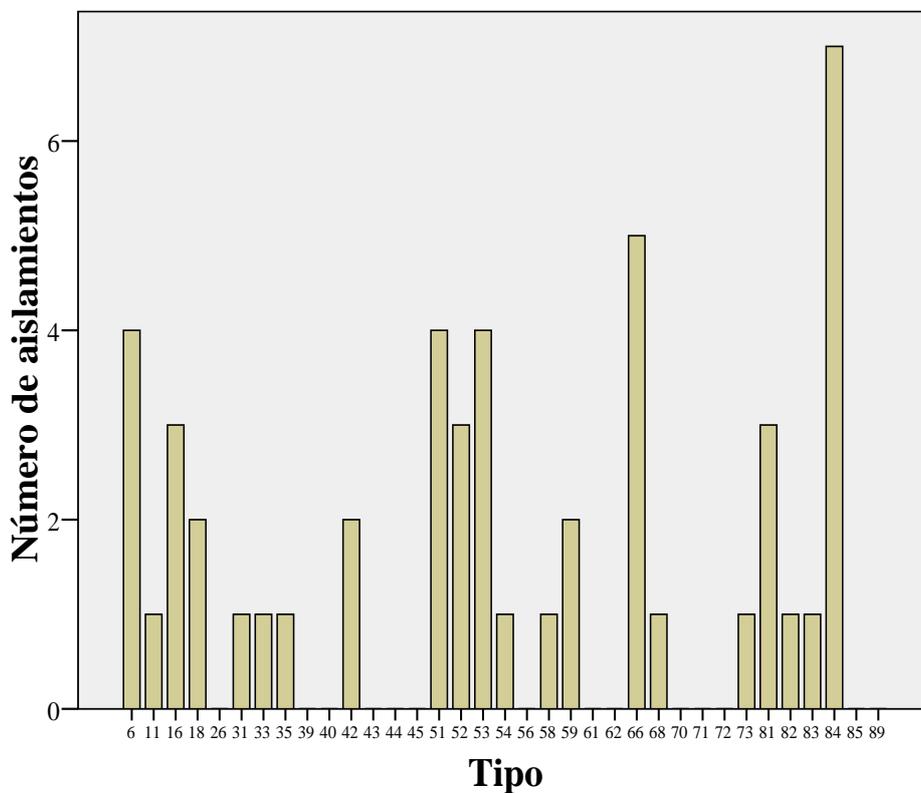


Tabla 182. Distribución de tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita: Diagrama de barras

Tipo viral	Número de aislamientos	Porcentaje de pacientes afectados
6	4	13,8%
11	1	3,4%
16	3	10,3%
18	2	6,9%
26	0	0%
31	1	3,4%
33	1	3,4%
35	1	3,4%
39	0	0%
40	0	0%
42	2	6,9%
43	0	0%
44	0	0%
45	0	0%
51	4	13,8%
52	3	10,3%
53	4	13,8%
54	1	3,4%
56	0	0%
58	1	3,4%
59	2	6,9%
61	0	0%
62	0	0%
66	5	17,2%
68	1	3,4%
70	0	0%
71	0	0%
72	0	0%
73	1	3,4%
81	3	10,3%
82	1	3,4%
83	1	3,4%
84	7	24,1%
85	0	0%
89	0	0%

Tabla 183. Distribución de los tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita: Tabla de frecuencias

Observamos que la frecuencia de los diferentes tipos virales ha cambiado con respecto a lo observado en la primera visita, fundamentalmente debido a que han disminuido ostensiblemente las frecuencias de los tipos 16 y 53. En menor medida se ha reducido la frecuencia de otros tipos. En cambio, se han aislado con mayor frecuencia los tipos 11, 42, 51 y 59 (tablas 184 y 185).

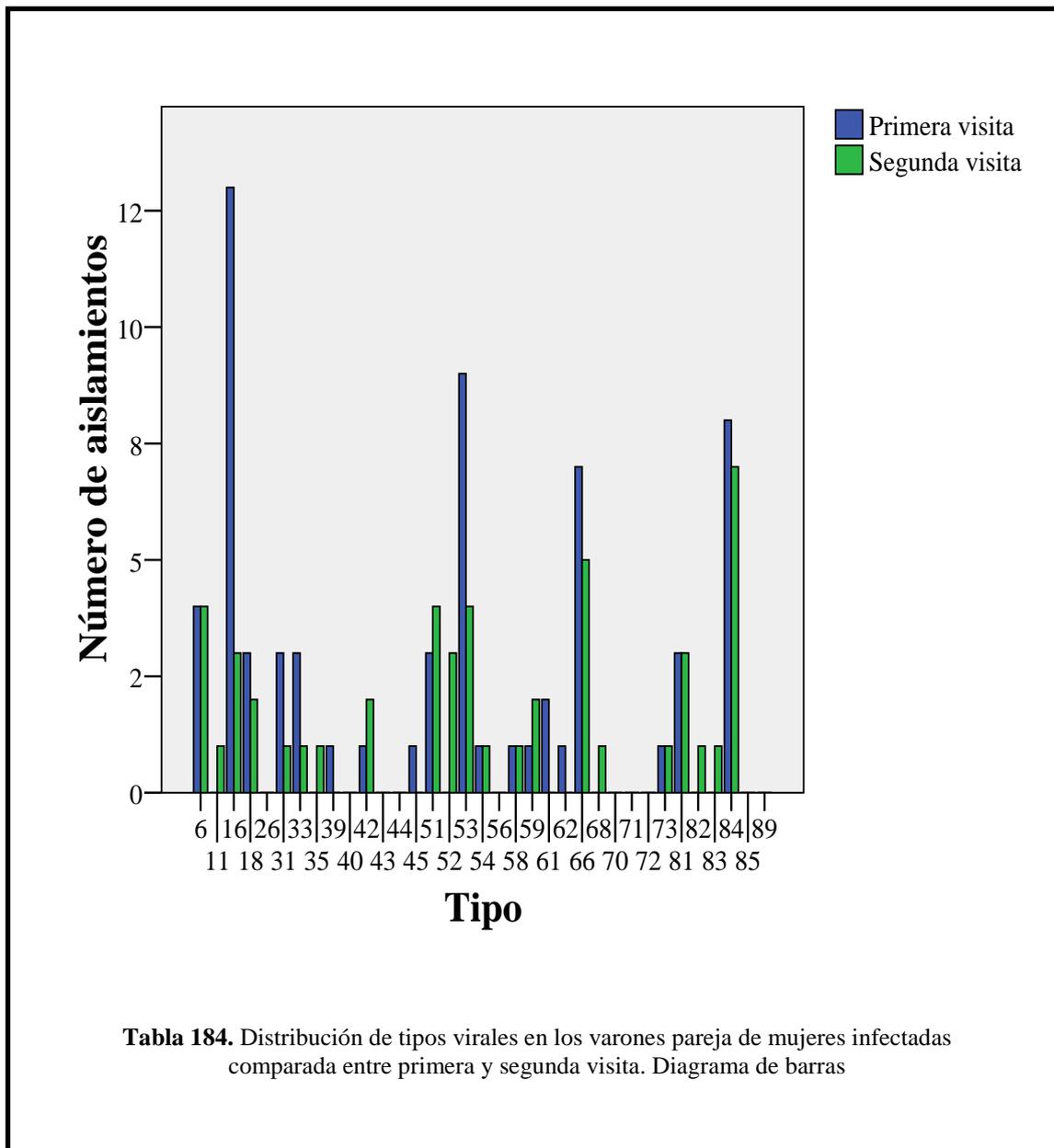


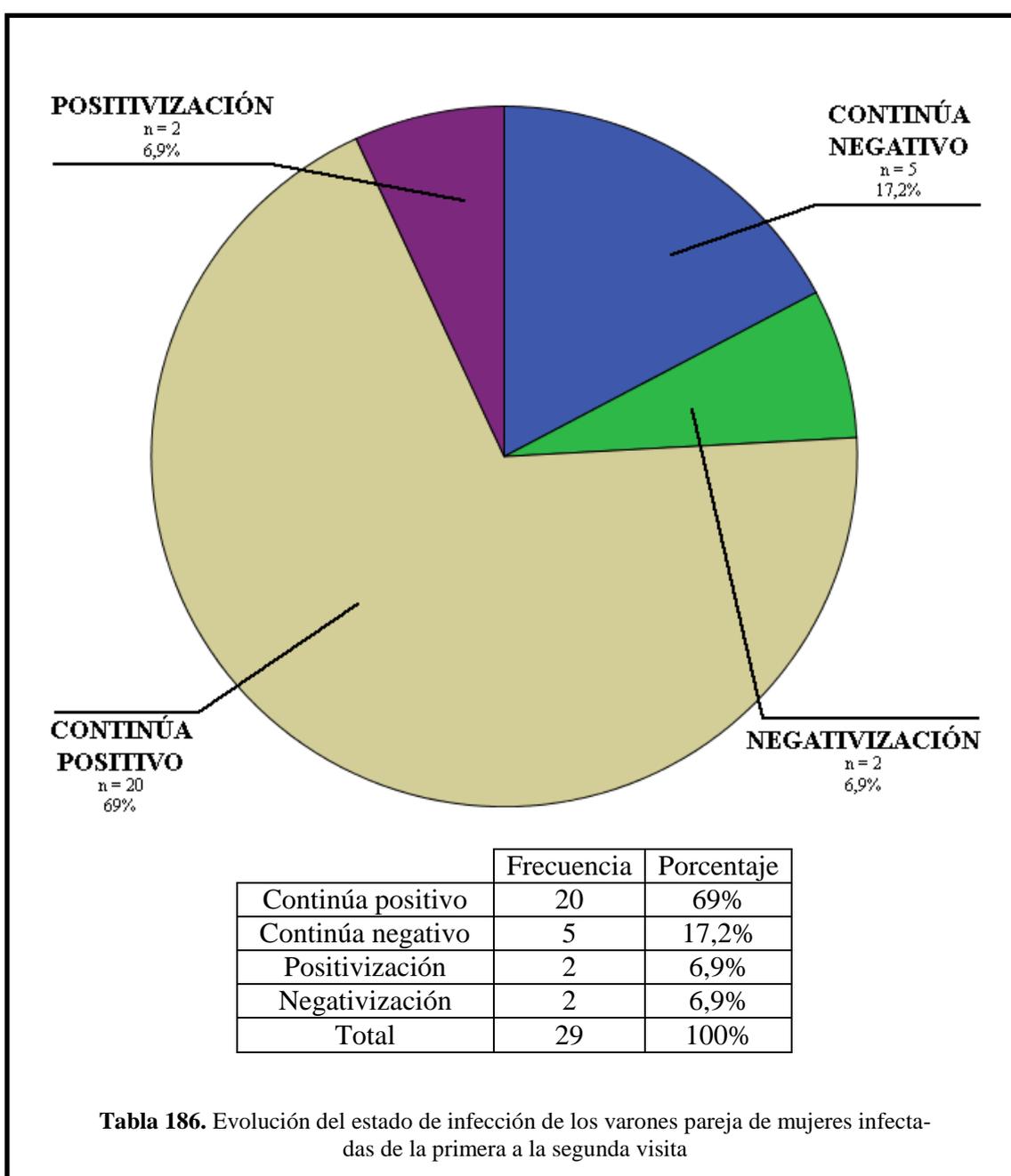
Tabla 184. Distribución de tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas comparada entre primera y segunda visita. Diagrama de barras

Tipo viral	PRIMERA VISITA		SEGUNDA VISITA	
	Número de aislamientos	%	Número de aislamientos	%
6	4	8,2%	4	13,8%
11	0	0%	1	3,4%
16	13	26,5%	3	10,3%
18	3	6,1%	2	6,9%
26	0	0%	0	0%
31	3	6,1%	1	3,4%
33	3	6,1%	1	3,4%
35	0	0%	1	3,4%
39	1	2,0%	0	0%
40	0	0%	0	0%
42	1	2%	2	6,9%
43	0	0%	0	0%
44	0	0%	0	0%
45	1	2,0%	0	0%
51	3	6,1%	4	13,8%
52	0	0%	3	10,3%
53	9	18,4%	4	13,8%
54	1	2,0%	1	3,4%
56	0	0%	0	0%
58	1	2,0%	1	3,4%
59	1	2,0%	2	6,9%
61	2	4,1%	0	0%
62	1	2,0%	0	0%
66	7	14,3%	5	17,2%
68	0	0%	1	3,4%
70	0	0%	0	0%
71	0	0%	0	0%
72	0	0%	0	0%
73	1	2,0%	1	3,4%
81	3	6,1%	3	10,3%
82	0	0%	1	3,4%
83	0	0%	1	3,4%
84	8	16,3%	7	24,1%
85	0	0%	0	0%
89	0	0%	0	0%

Tabla 185. Distribución de tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas comparada entre primera y segunda visita. Tabla de frecuencias

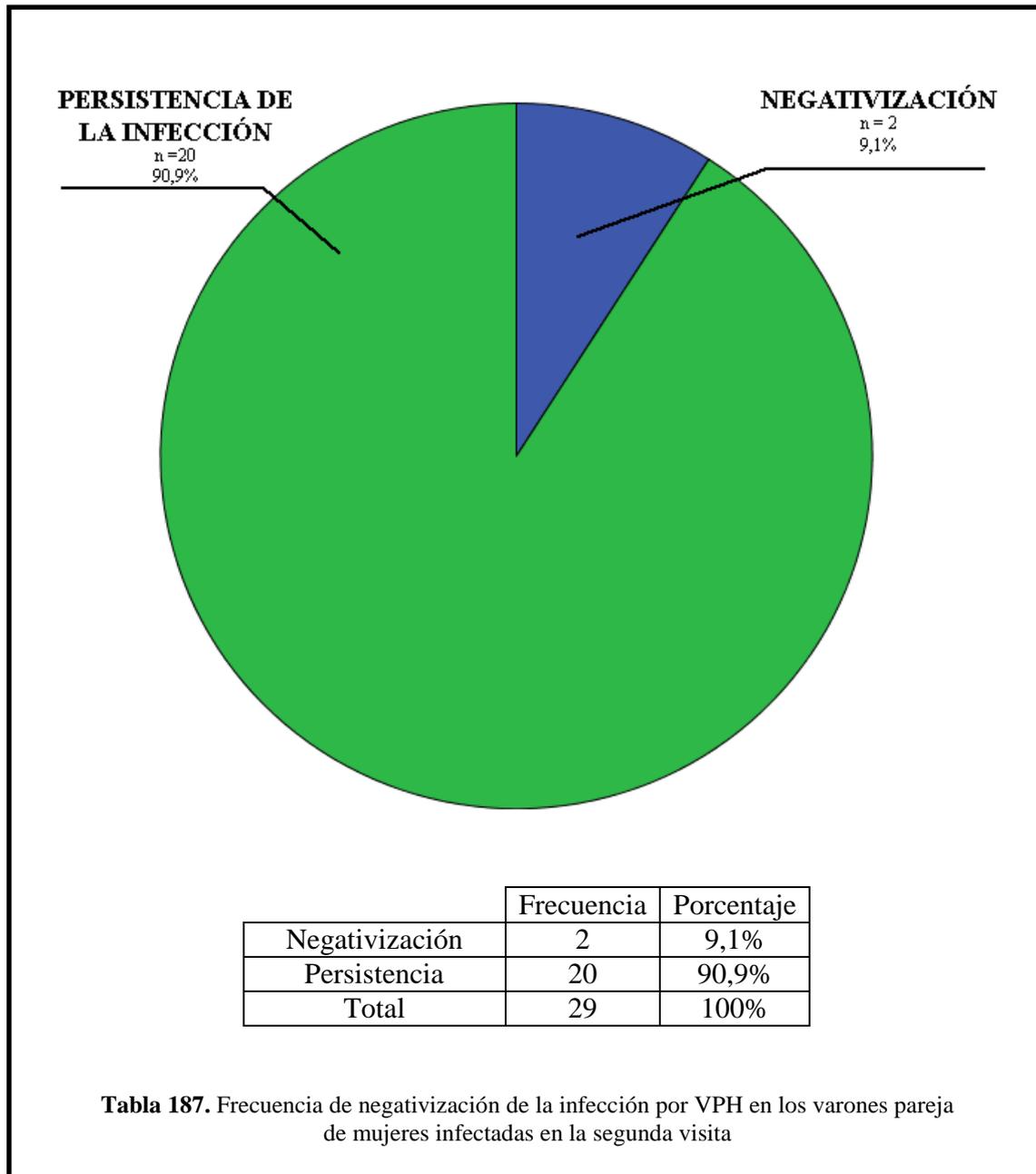
c) **Evolución del estado de infección de los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita con respecto a la primera**

El 69,0% de los varones pareja de mujeres infectadas que acudieron a la segunda visita continuaron siendo positivos para el VPH, el 17,2% continuaron siendo negativos, el 6,9% desarrolló una infección por VPH nueva y el 6,9% restante eliminó la infección detectada en la primera visita (tabla 186).



d) Negativización total de la infección por VPH en varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita

Únicamente un 9,1% de los pacientes positivos en la primera visita no presentaban infección por VPH en la segunda visita (tabla 187).



Se realizó un estudio acerca de la asociación entre la negativización de la infección de todos los tipos de VPH presentes en la primera visita a los 4 meses y los diferentes datos de la pareja (edad, duración de su relación, frecuencia de las relaciones se-

xuales), datos de la infección (presencia de tipos de alto o bajo riesgo, coinfección, lesión histológica en la mujer), factores de riesgo (uso de preservativos, circuncisión, relaciones sexuales con otras personas de manera previa o concurrente con la pareja actual, uso de tabaco por alguno de los miembros de la pareja, uso de anticonceptivos hormonales por la mujer, antecedentes de infecciones de transmisión sexual en alguno de los miembros de la pareja) y datos de la exploración (presencia de lesiones por VPH detectables a simple vista o de lesiones acetoblancas). No se demostró una asociación estadísticamente significativa en ninguno de los casos. Los resultados se detallan a continuación para cada uno de los factores de riesgo mencionados.

i. Edad

La edad del varón no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de negativización de la infección por VPH ($p = 1,00$; tabla 188).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Edad	≤ 32	2	15	17
	> 32	0	5	5
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,65$ ($p = 0,42$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 188. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la edad

ii. Presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita y la presencia de tipos de alto riesgo en la primera visita ($p = 1,00$; tabla 189).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Riesgo viral	Alto	2	18	20
	Bajo	0	2	2
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,22$ ($p = 0,64$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 189. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la presencia de tipos virales de alto riesgo

iii. Infección por múltiples tipos en la primera visita

La presencia de una infección por múltiples tipos virales en la primera visita no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de negativización de la infección por VPH ($p = 1,00$; tabla 190).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Infección múltiple	Sí	1	13	14
	No	1	7	8
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,18$ ($p = 0,67$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 190. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la presencia de una infección por múltiples tipos virales en la primera visita

iv. Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital

Tampoco se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre que el varón tenga antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología del área genital y la negativización de la infección por VPH en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 191).

		Negativización		
		Sí	No	Total
ITS y PG varón	Sí	1	6	7
	No	1	14	15
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,34$ ($p = 0,56$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 191. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a sus antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología genital

v. **Tabaquismo en el varón**

El uso de tabaco por parte del varón pareja de mujer infectada tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la negativización de la infección por VPH en el mismo en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 192).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Tabaquismo varón	Sí	1	12	13
	No	1	8	9
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,075$ ($p = 0,78$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 192. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente al tabaquismo

vi. **Duración de la relación de pareja**

La duración de la relación de pareja mantenida por el varón no guarda tampoco una relación estadísticamente significativa con la eliminación de la infección por VPH en la segunda visita en el varón pareja de mujer infectada ($p = 1,00$; tabla 193).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Tiempo pareja	≤ 48	2	13	15
	> 48	0	7	7
	Total	2	20	22

$X^2 = 1,027$ ($p = 0,31$); estadístico exacto de Fisher: 1,00

Tabla 193. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la duración de su relación de pareja (meses)

vii. Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual

La diferente periodicidad de las relaciones sexuales del varón con su pareja habitual tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la negativización de la infección por VPH en la segunda visita ($p = 0,12$; tabla 194).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Periodicidad anual de relaciones sexuales	<52	0	6	6
	52-130	2	4	6
	130-195	0	6	6
	>195	0	4	4
	Total	2	20	22

$X^2 = 5,87$ ($p = 0,12$)

Tabla 194. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año)

viii. Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual

El uso de preservativos tampoco se relacionó de manera estadísticamente significativa con la negativización de la infección por VPH en el varón pareja de mujer infectada en la segunda visita ($p = 0,41$; tabla 195).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Preservativo	Sí	1	4	5
	No	1	16	17
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,93$ ($p = 0,33$) estadístico exacto de Fisher: $p = 0,41$

Tabla 195. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente al uso de preservativos por el varón en las relaciones con su pareja habitual

ix. Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la negativización de la infección por VPH por los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita y el hecho de que el varón haya mantenido relaciones sexuales con personas ajenas a su pareja habitual ($p = 1,00$; tabla 196).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas	Sí	0	5	5
	No	2	15	17
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,65$ ($p = 0,42$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 196. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual

x. Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón

Las relaciones heterosexuales que haya mantenido el varón previamente a la formación de la pareja habitual no guardan una relación estadísticamente significativa con

la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 197).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja	Sí	2	16	18
	No	0	4	4
	Total	2	20	22

$$X^2 = 0,49 \quad (p = 0,48); \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 197. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual

xi. Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita y el número total de parejas acumulado a lo largo de la vida. ($p = 1,00$; tabla 198).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Nº de parejas acumulado	<12	1	11	12
	>12	1	9	10
	Total	2	20	22

$$X^2 = 0,018 \quad (p = 0,89); \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 198. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón

xii. Circuncisión

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la circuncisión y la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 199).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Circuncisión	Sí	0	3	3
	No	2	17	19
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,35$ ($p = 0,56$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 199. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la circuncisión

xiii. Presencia de lesiones a la inspección directa

La presencia de lesiones visibles a la inspección genital de forma directa no tiene una asociación estadísticamente significativa con la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 200).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Lesiones a la inspección	Sí	0	5	5
	No	2	15	17
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,65$ ($p = 0,42$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 200. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las lesiones visibles a la inspección directa

xiv. Presencia de lesiones detectables con ácido acético

La presencia de lesiones sugerentes de infección por VPH en el examen con ácido acético no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 201).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Ácido acético	Positivo	0	4	4
	Negativo	2	16	18
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,49$ ($p = 0,48$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 201. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético

xv. Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer

Los antecedentes de infección de transmisión sexual o de patología del área genital en la mujer no se asocian de manera estadísticamente significativa con la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 202).

		Negativización		
		Sí	No	Total
ITS o PG mujer	Sí	0	1	1
	No	2	19	21
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,11$ ($p = 0,75$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 202. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer

xvi. Tabaquismo en la mujer

El hábito tabáquico en la mujer no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 203).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Tabaquismo mujer	Sí	1	9	10
	No	1	11	12
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,018$ ($p = 0,89$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 203. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente al tabaquismo en la mujer

xvii. Uso de anticoncepción hormonal en la mujer

No existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de anticonceptivos hormonales en la mujer y la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 204).

		Infección múltiple en el varón		
		Sí	No	Total
Anticoncepción hormonal Mujer	Sí	1	8	9
	No	1	12	13
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,075$ ($p = 0,78$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 204. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la anticoncepción hormonal en la mujer

xviii. Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual

No se ha demostrado una asociación significativa entre las relaciones con personas ajenas a la relación de pareja por parte de la mujer y la negativización de la infección por VPH en los varones en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 205).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras per- sonas (mujer)	Sí	0	1	1
	No	2	19	21
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,11$ ($p = 0,75$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 205. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja

xix. Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual

El hecho de que la mujer haya mantenido relaciones sexuales previamente a la constitución de la pareja actual no se asocia de manera estadísticamente significativa a la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 206).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Relaciones pre- vias a la pareja (mujer)	Sí	2	14	16
	No	0	6	6
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,83$ ($p = 0,36$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 206. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual

xx. Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

La presencia de tipos virales de alto riesgo en la mujer tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 207).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Riesgo	Alto	2	18	20
	Bajo	0	2	2
	Total	2	20	22

$X^2 = 0,22$ ($p = 0,64$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 207. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

xxi. Coinfección en la mujer

La infección por múltiples tipos virales en la mujer tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 208).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Infección múltiple mujer	Sí	2	12	14
	No	0	8	8
	Total	2	20	22

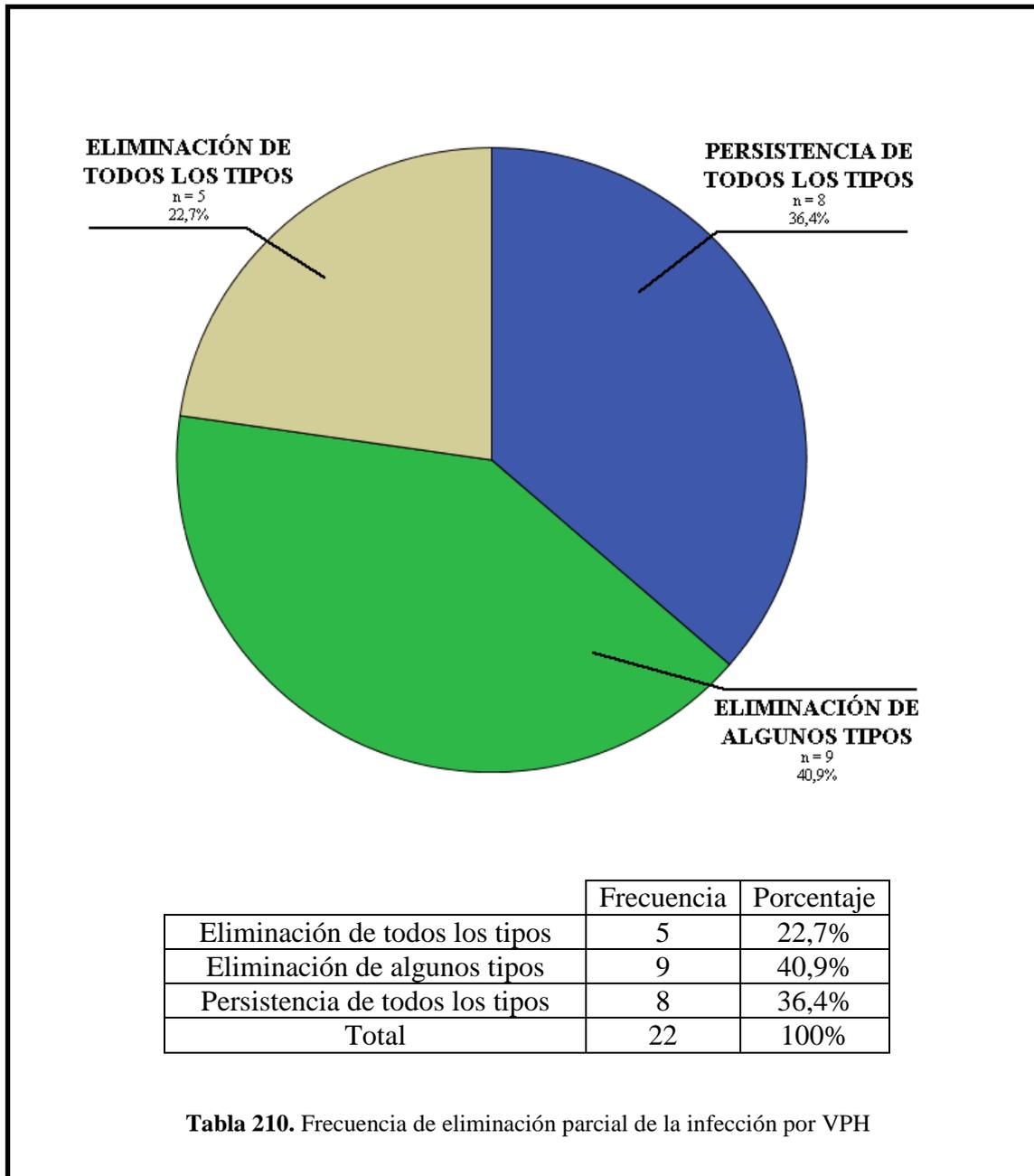
$X^2 = 1,26$ ($p = 0,26$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 208. Tabla de contingencia de la negativización de la infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita frente a la infección múltiple en la mujer

e) Negativización parcial de la infección por VPH en varones pareja de mujeres infectadas en la segunda visita

A pesar de la escasa frecuencia de pacientes que, siendo positivos en la primera visita, en la segunda son negativos, una proporción sustancial de los pacientes eliminaron alguno de los virus que presentaban en la primera visita (15 sujetos, 68,2% de aquellos que fueron positivos en la primera visita y acudieron a la segunda). De ellos, 5 eli-

minaron todos los virus que presentaban y 10 solo algunos. De los 5 que eliminaron todos los virus, como se ha visto antes, solo 2 quedaron libres de infección por VPH, ya que los otros 3 presentaron tipos nuevos en la segunda visita (tabla 210).



Se llevó a cabo un estudio de la asociación entre la eliminación de algún tipo viral y los mismos factores que se consideraron para la eliminación total de la infección por VPH, no obteniéndose asociación estadísticamente significativa con ninguno de ellos. A continuación se exponen los resultados detallados para cada factor de riesgo.

i. Edad

La edad no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 211).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Edad	≤ 32	11	6	17
	> 32	3	2	5
	Total	14	8	22

$X^2 = 0,037$ ($p = 0,85$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 211. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la edad

ii. Presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita y eliminación de algún tipo viral en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 212).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Riesgo viral	Alto	13	7	20
	Bajo	1	1	2
	Total	14	8	22

$X^2 = 0,18$ ($p = 0,67$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 212. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de tipos virales de alto riesgo

iii. Infección por múltiples tipos en la primera visita

La presencia de una infección por múltiples tipos virales en la primera visita no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,081$; tabla 212).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Infección múltiple	Sí	11	3	14
	No	3	5	8
	Total	14	8	22

$X^2 = 3,71$ ($p = 0,054$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,081$

Tabla 212. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de una infección por múltiples tipos virales en la primera visita

iv. Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital

Tampoco se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre que el varón tenga antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología del área genital y la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita ($p = 0,19$; tabla 213).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
ITS y PG varón	Sí	6	1	7
	No	8	7	15
	Total	14	8	22

$X^2 = 2,16$ ($p = 0,14$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,19$

Tabla 213. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a sus antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología genital

v. Tabaquismo en el varón

El uso de tabaco por parte del varón pareja de mujer infectada tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita ($p = 0,38$; tabla 214).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Tabaquismo varón	Sí	7	6	13
	No	7	2	9
	Total	14	8	22

$X^2 = 1,32$ ($p = 0,25$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,38$

Tabla 214. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al tabaquismo

vi. Duración de la relación de pareja

La duración de la relación de pareja mantenida por el varón no guarda tampoco una relación estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 215).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Tiempo pareja	≤ 48	10	5	15
	> 48	4	3	7
	Total	14	8	22

$X^2 = 0,19$ ($p = 0,67$); estadístico exacto de Fisher: 1,00

Tabla 215. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la duración de la relación de pareja (meses)

vii. **Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual**

La diferente periodicidad de las relaciones sexuales del varón con su pareja habitual tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita ($p = 0,104$; tabla 216).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Periodicidad anual de relaciones sexuales	<52	2	4	6
	52-130	4	2	6
	130-195	6	0	6
	>195	2	2	4
	Total	14	8	22

$X^2 = 6,16$ ($p = 0,104$)

Tabla 216. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año)

viii. Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual

El uso de preservativos tampoco se relacionó de manera estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,61$; tabla 217).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Preservativo	Sí	4	1	5
	No	10	7	17
	Total	14	8	33

$X^2 = 0,75$ ($p = 0,39$) estadístico exacto de Fisher: $p = 0,61$

Tabla 217. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a al uso de preservativos en las relaciones con su pareja habitual

ix. Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas y haber mantenido relaciones sexuales con personas ajenas a su pareja habitual ($p = 0,61$; tabla 218).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas	Sí	4	1	5
	No	10	7	17
	Total	14	8	22

$X^2 = 0,75$ ($p = 0,39$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,61$

Tabla 218. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita frente a las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual

x. Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón

Las relaciones heterosexuales que haya mantenido el varón previamente a la formación de la pareja habitual no guardan una relación estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita ($p = 0,60$; tabla 219).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja	Sí	12	6	18
	No	2	2	4
	Total	14	8	22

$$X^2 = 0,39 \quad (p = 0,53); \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 0,60$$

Tabla 219. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual

xi. Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas y el número total de parejas acumulado a lo largo de la vida. ($p = 1,00$; tabla 220).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Nº de parejas acumulado	<12	8	4	12
	>12	6	4	10
	Total	14	8	22

$$X^2 = 0,11 \quad (p = 0,75); \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 220. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón

xii. Circuncisión

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la circuncisión y eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,27$; tabla 221).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Circuncisión	Sí	3	0	3
	No	11	8	19
	Total	14	8	22

$X^2 = 1,99$ ($p = 0,16$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,27$

Tabla 221. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la circuncisión

xiii. Presencia de lesiones a la inspección directa

La presencia de lesiones visibles a la inspección genital de forma directa no tiene una asociación estadísticamente significativa con eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,12$; tabla 222).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Lesiones a la inspección	Sí	5	0	5
	No	9	8	17
	Total	14	8	22

$X^2 = 3,70$ ($p = 0,054$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,12$

Tabla 222 Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las lesiones visibles a la inspección directa

xiv. Presencia de lesiones detectables con ácido acético

La presencia de lesiones sugerentes de infección por VPH en el examen con ácido acético no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,25$; tabla 223).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Ácido acético	Positivo	4	0	4
	Negativo	10	8	18
	Total	14	8	22

$X^2 = 2,79$ ($p = 0,095$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,25$

Tabla 223. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético

xv. Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer

Los antecedentes de infección de transmisión sexual o de patología del área genital en la mujer no se asocian de manera estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 224).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
ITS o PG mujer	Sí	1	0	1
	No	13	8	21
	Total	14	8	22

$X^2 = 0,60$ ($p = 0,44$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 224. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer

xvi. Tabaquismo en la mujer

El hábito tabáquico en la mujer no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,29$; tabla 225).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Tabaquismo mujer	Sí	8	2	10
	No	6	6	12
	Total	14	8	22

$X^2 = 2,12$ ($p = 0,15$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,29$

Tabla 225 Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al tabaquismo en la mujer

xvii. Uso de anticoncepción hormonal en la mujer

No existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de anticonceptivos hormonales en la mujer y la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 226).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Anticoncepción hormonal Mujer	Sí	6	3	9
	No	8	5	13
	Total	14	8	22

$X^2 = 0,060$ ($p = 0,81$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 226. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la anticoncepción hormonal en la mujer

xviii. **Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual**

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre las relaciones sexuales con personas ajenas a la relación de pareja por parte de la mujer y la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 227).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas (mujer)	Sí	1	0	1
	No	13	8	21
	Total	14	8	22

$$X^2 = 0,60 \text{ (} p = 0,44\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 227. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja

xix. **Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual**

El hecho de que la mujer haya mantenido relaciones sexuales previamente a la constitución de la pareja actual no se asocia de manera estadísticamente significativa a eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,14$; tabla 228).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja (mujer)	Sí	12	4	16
	No	2	4	6
	Total	14	8	22

$$X^2 = 3,27 \text{ (} p = 0,070\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 0,14$$

Tabla 228. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual

xx. Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

La presencia de tipos virales de alto riesgo en la mujer tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,52$; tabla 229).

		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Riesgo	Alto	12	8	20
	Bajo	2	0	2
	Total	14	8	22

$$X^2 = 1,26 (p = 0,26); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,52$$

Tabla 229. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

xxi. Coinfección en la mujer

La infección por múltiples tipos virales en la mujer tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la eliminación de alguno de los tipos virales presentes en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,65$; tabla 230).

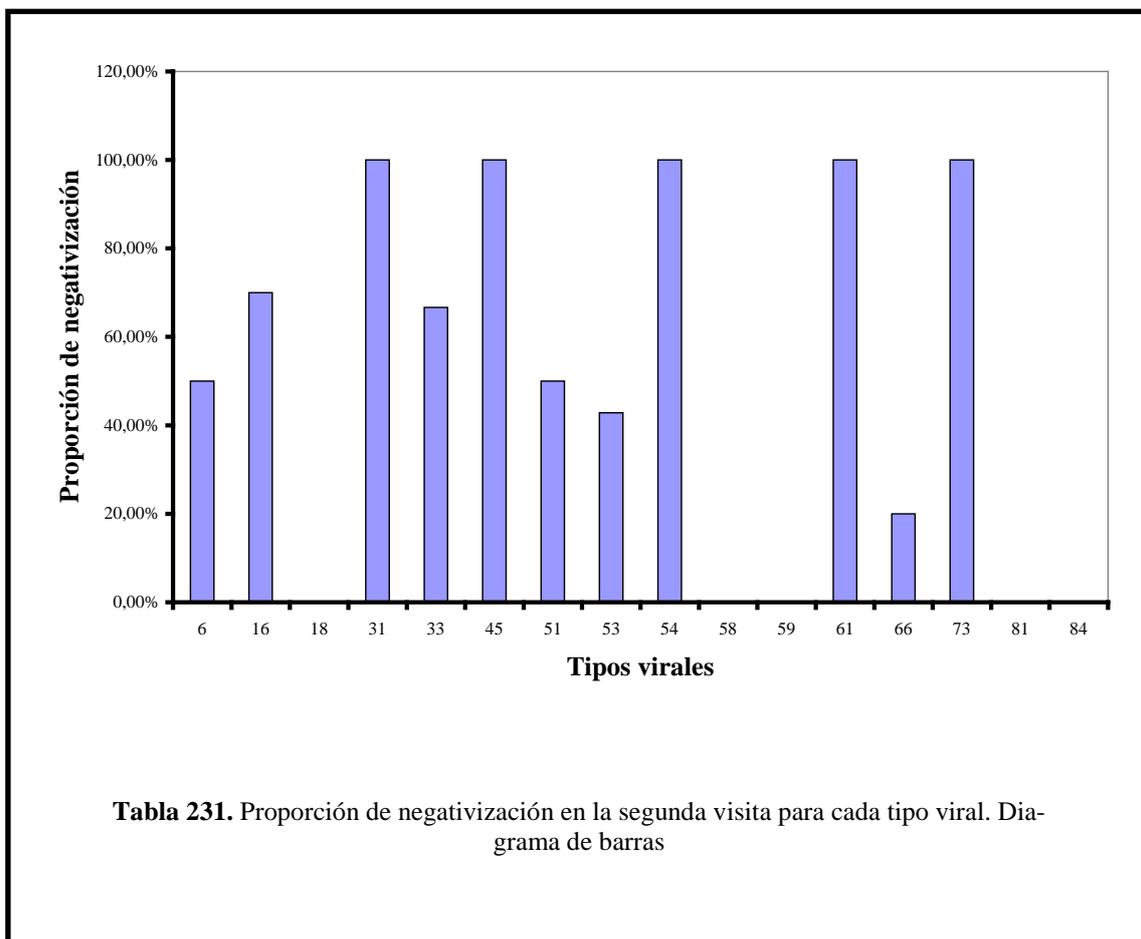
		Eliminación de algún tipo		
		Sí	No	Total
Infección múltiple mujer	Sí	8	6	14
	No	6	2	8
	Total	14	8	22

$$X^2 = 0,702 (p = 0,402); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,65$$

Tabla 230. Tabla de contingencia de la eliminación en la segunda visita de algún tipo viral presente en la primera visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la infección múltiple en la mujer

f) Evolución de la infección por los diferentes tipos de VPH

Analizando el comportamiento de los diferentes tipos virales observamos que cada uno de ellos tiene una proporción diferente de negativizaciones en la segunda visita con respecto a la primera (tablas 231 y 232).

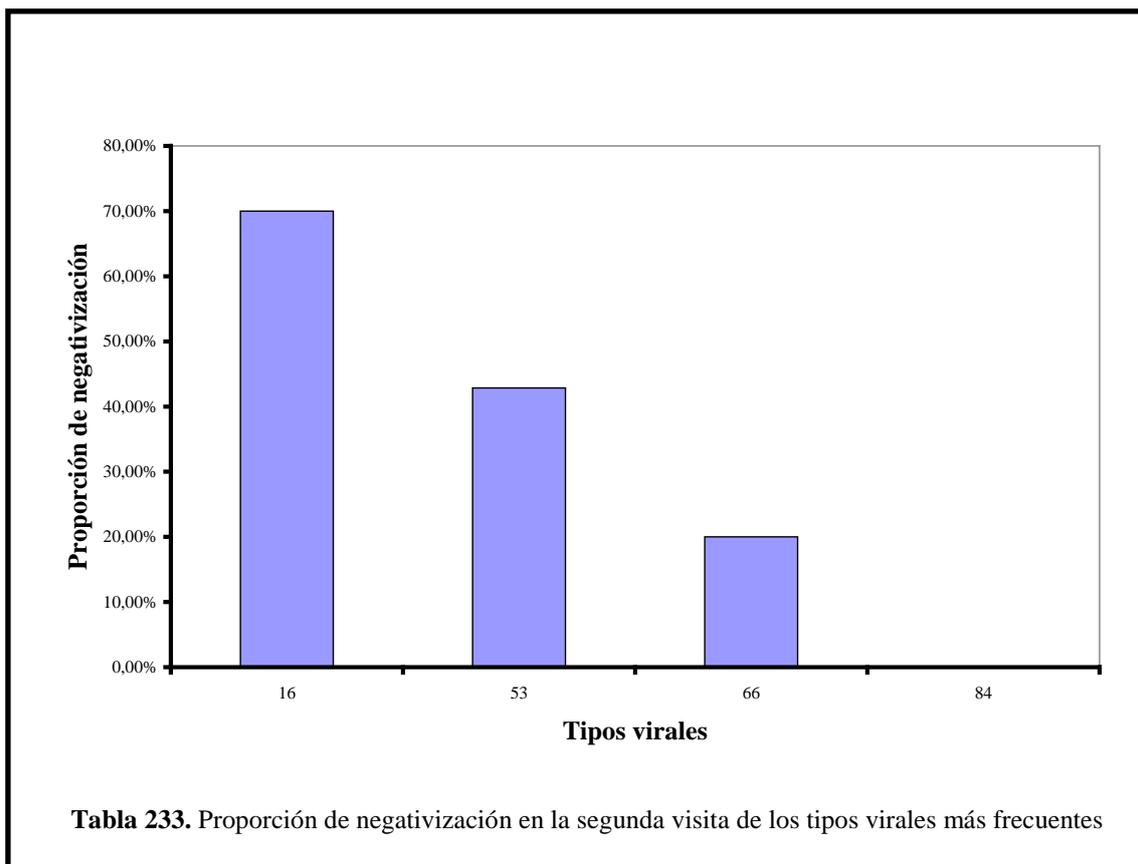


Tipo viral	Número de negativizaciones	Porcentaje
6	1	50,00%
11	0	NA
16	7	70,00%
18	0	0,00%
26	0	NA
31	1	100,00%
33	2	66,67%
35	0	NA
39	0	NA
40	0	NA
42	0	NA
43	0	NA
44	0	NA
45	1	100,00%
51	1	50,00%
52	0	NA
53	3	42,86%
54	1	100,00%
56	0	NA
58	0	0,00%
59	0	0,00%
61	1	100,00%
62	0	NA
66	1	20,00%
68	0	NA
70	0	NA
71	0	NA
72	0	NA
73	1	100,00%
81	0	0,00%
82	0	NA
83	0	NA
84	0	0,00%
85	0	NA
89	0	NA

Tabla 232. Proporción de negativización en la segunda visita para cada tipo viral. Tabla de frecuencias.

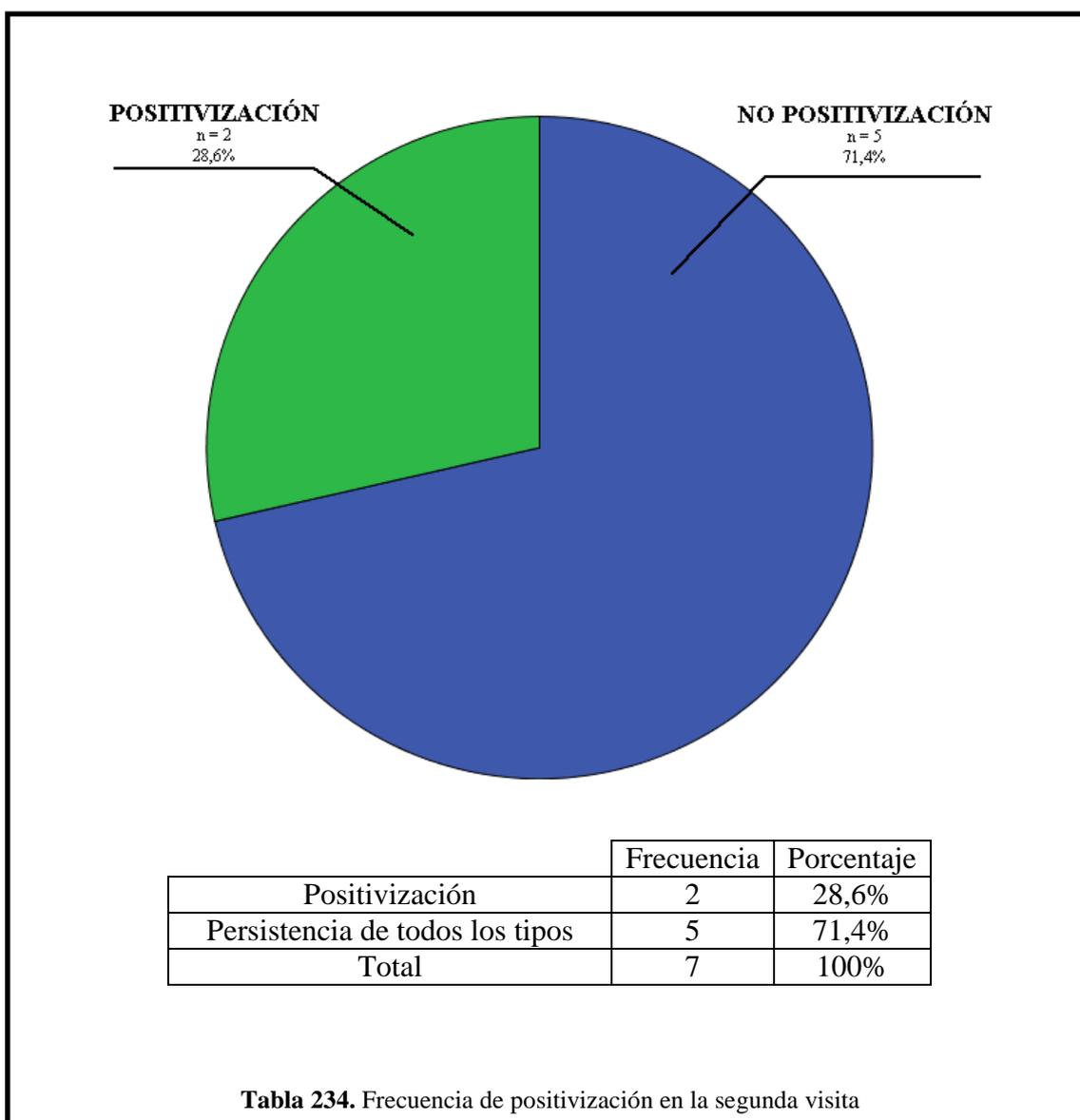
(El porcentaje de negativizaciones es sobre el total de pacientes positivos para dicho tipo viral en la primera visita; NA: no aplicable al no haber ningún caso positivo en la primera visita)

En concreto, una elevada proporción de sujetos eliminaron los tipos que, como se ha expuesto más arriba, fueron muy frecuentes en la primera visita y dejaron de serlo en la segunda (VPH16, 70% y VPH53, 42,9%). Por el contrario, ningún paciente eliminó una infección por VPH84 (Figura 233).



g) Positivización de pacientes negativos en la primera visita

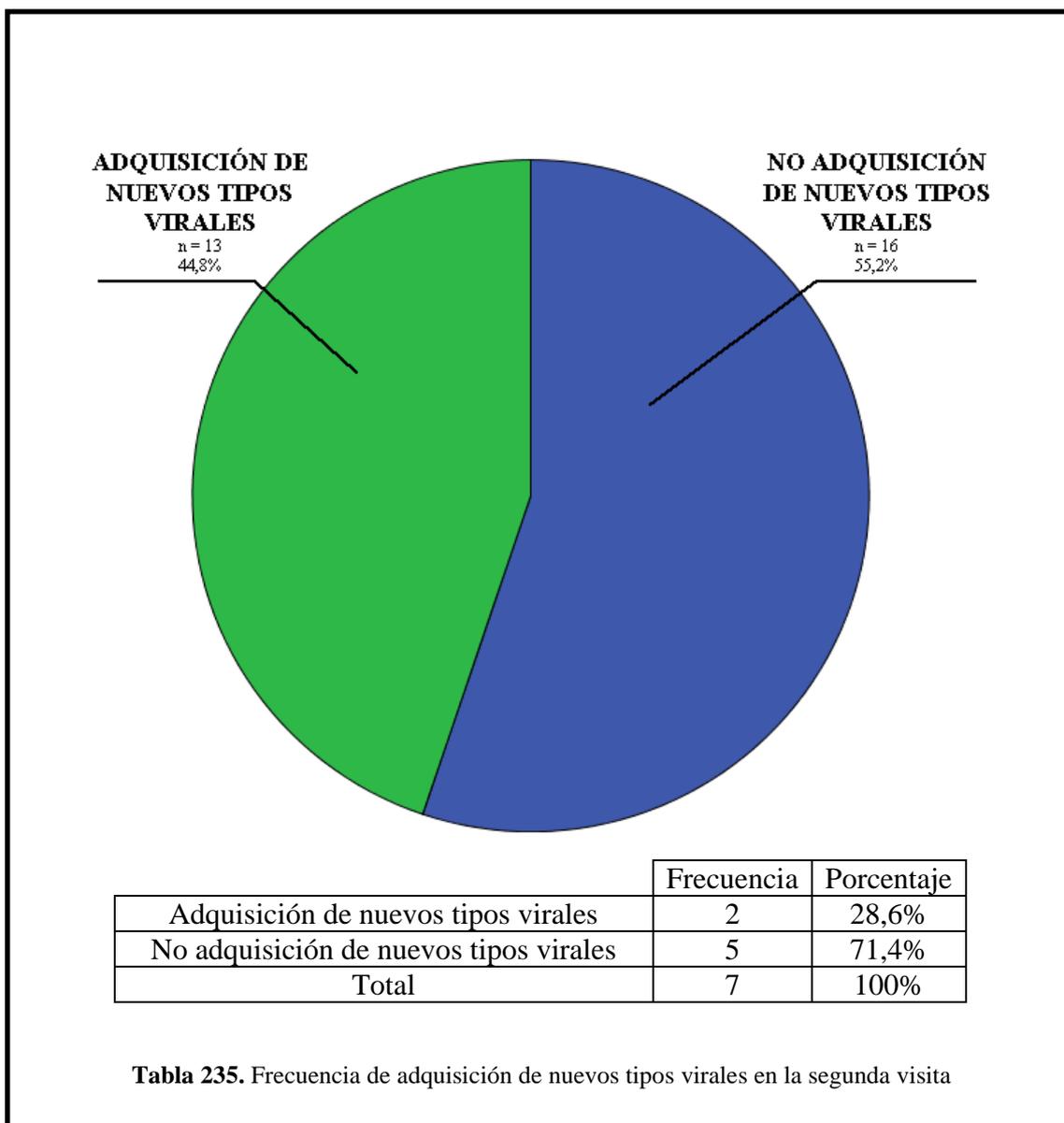
De los 7 pacientes que fueron negativos para ADN de VPH en la primera visita y que acudieron a la segunda, 2 resultaron positivos (28,6%, tabla 234).



Debido al mínimo número de pacientes negativos en la primera visita que acudieron a la segunda, no se realizó un análisis estadístico de factores de riesgo.

h) Adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita

Si nos centramos no solo en aquellos que siendo negativos pasan a ser positivos en la segunda visita, sino en todos los que adquieren algún tipo viral nuevo en la segunda visita, observamos que este grupo de sujetos constituye el 48,1% de los que acudieron a la segunda visita (13 sujetos, tabla 235).



Al estudiar las posibles relaciones con los factores arriba mencionados para las variables anteriores, se encontró una relación estadísticamente significativa con el uso de tabaco por parte del varón. Los resultados detallados del estudio se exponen a continuación.

i. Edad

La edad no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 236).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Edad	≤ 32	9	10	19
	> 32	4	6	10
	Total	13	16	29

$X^2 = 0,14$ ($p = 0,71$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 236. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la edad

ii. Presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita y adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita ($p = 0,48$; tabla 237).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Riesgo viral	Alto	11	9	20
	Bajo	0	2	2
	Total	11	11	22

$X^2 = 2,20$ ($p = 0,14$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,48$

Tabla 237. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de tipos virales de alto riesgo en la primera visita

iii. Infección por múltiples tipos en la primera visita

La presencia de una infección por múltiples tipos virales en la primera visita no se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de adquisi-

ción de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,66$; tabla 238).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Infección múltiple	Sí	6	8	14
	No	5	3	8
	Total	11	11	22

$X^2 = 0,79$ ($p = 0,38$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,66$

Tabla 238. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de una infección por múltiples tipos virales en la primera visita

iv. *Antecedentes de infecciones de transmisión sexual o de patología genital*

Tampoco se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre que el varón tenga antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología del área genital y la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita ($p = 0,43$; tabla 239).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
ITS y PG varón	Sí	3	7	10
	No	10	9	19
	Total	13	16	29

$X^2 = 1,36$ ($p = 0,24$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,43$

Tabla 239. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a sus antecedentes de infecciones de transmisión sexual o patología genital

v. *Tabaquismo en el varón*

El uso de tabaco por parte del varón pareja de mujer infectada se asoció de manera estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita ($p = 0,025$; tabla 240). La Odds Ratio de la asociación fue de 7,33, mayor de 1,

indicando que el hábito tabáquico en el varón hace que sea más probable la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita (tabla 241).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Tabaquismo varón	Sí	10	5	15
	No	3	11	14
	Total	13	16	29

$X^2 = 5,99$ ($p = 0,014$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,025$

OR = 7,33; IC 95% [1,38-38,88]

Tabla 240. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al tabaquismo

(OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%)

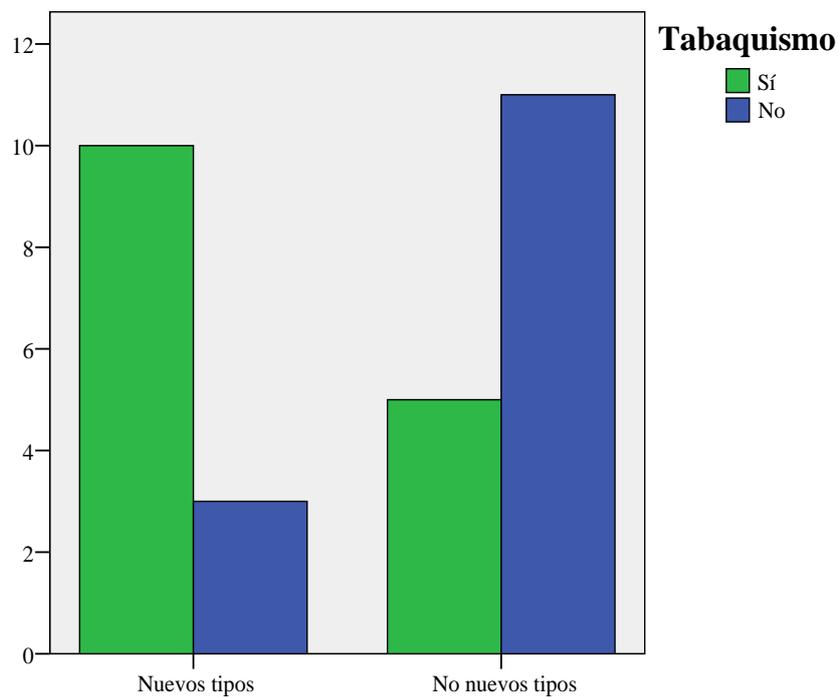


Tabla 241. Diagrama de barras comparativo de la frecuencia de adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en pacientes fumadores y no fumadores

vi. **Duración de la relación de pareja**

La duración de la relación de pareja mantenida por el varón no guarda tampoco una relación estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 242).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Tiempo pareja	≤ 48	8	10	18
	> 48	5	6	11
	Total	13	16	29

$X^2 = 0,003$ ($p = 0,96$); estadístico exacto de Fisher: 1,00

Tabla 242. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la duración de la relación de pareja (meses)

vii. **Periodicidad de las relaciones sexuales con la pareja habitual**

La diferente periodicidad de las relaciones sexuales del varón con su pareja habitual tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita ($p = 0,66$; tabla 243).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Periodicidad anual de relaciones sexuales	<52	4	6	10
	52-130	3	4	7
	130-195	2	4	6
	>195	4	2	6
	Total	13	16	29

$X^2 = 1,58$ ($p = 0,66$)

Tabla 243. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la periodicidad de las relaciones sexuales (en número de relaciones sexuales al año)

viii. Uso de preservativos en las relaciones con la pareja habitual

El uso de preservativos tampoco se relacionó de manera estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 244).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Preservativo	Sí	3	3	6
	No	10	13	23
	Total	13	16	29

$X^2 = 0,082$ ($p = 0,78$) estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 244. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a al uso de preservativos en las relaciones con su pareja habitual

ix. Relaciones heterosexuales con personas ajenas a la pareja habitual por parte del varón

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas y haber mantenido relaciones sexuales con personas ajenas a su pareja habitual ($p = 0,13$; tabla 245).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas	Sí	2	7	9
	No	11	9	20
	Total	13	16	29

$X^2 = 2,70$ ($p = 0,10$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,13$

Tabla 245. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones heterosexuales del varón con personas ajenas a la pareja habitual

x. **Relaciones heterosexuales previas a la constitución de la pareja actual por parte del varón**

Las relaciones heterosexuales que haya mantenido el varón previamente a la formación de la pareja habitual no guardan una relación estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita ($p = 1,00$; tabla 246).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja	Sí	11	13	24
	No	2	3	5
	Total	13	16	29

$$X^2 = 0,057 \text{ (} p = 0,81\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 246. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones heterosexuales del varón previas a la constitución de la pareja actual

xi. **Número total de parejas acumulado a lo largo de la vida por parte del varón**

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas y el número total de parejas acumulado a lo largo de la vida. ($p = 0,46$; tabla 247).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Nº de parejas acumulado	<12	5	9	14
	>12	8	7	15
	Total	13	16	29

$$X^2 = 0,91 \text{ (} p = 0,34\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 0,46$$

Tabla 247. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al número de parejas acumulado a lo largo de la vida por el varón

xii. Circuncisión

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la circuncisión y la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,57$; tabla 248).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Circuncisión	Sí	2	1	3
	No	11	15	26
	Total	13	16	29

$X^2 = 0,65$ ($p = 0,42$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,57$

Tabla 248. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la circuncisión

xiii. Presencia de lesiones a la inspección directa

La presencia de lesiones visibles a la inspección genital de forma directa no tiene una asociación estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,63$; tabla 249).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Lesiones a la inspección	Sí	3	2	5
	No	10	14	24
	Total	13	16	29

$X^2 = 0,56$ ($p = 0,45$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,63$

Tabla 249 Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las lesiones visibles a la inspección directa

xiv. Presencia de lesiones detectables con ácido acético

La presencia de lesiones sugerentes de infección por VPH en el examen con ácido acético no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,63$; tabla 250).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Ácido acético	Positivo	3	2	5
	Negativo	10	14	24
	Total	13	16	29

$$X^2 = 0,56 (p = 0,45); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,63$$

Tabla 250. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las lesiones evidenciables mediante el examen con ácido acético

xv. Infecciones de transmisión sexual y patología del área genital en la mujer

Los antecedentes de infección de transmisión sexual o de patología del área genital en la mujer no se asocian de manera estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,45$; tabla 251).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
ITS o PG mujer	Sí	1	0	1
	No	12	16	28
	Total	13	16	29

$$X^2 = 1,28 (p = 0,26); \text{estadístico exacto de Fisher: } p = 0,45$$

Tabla 251. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a los antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y de patología genital (PG) en la mujer

xvi. Tabaquismo en la mujer

El hábito tabáquico en la mujer no se relaciona de manera estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,47$; tabla 252).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Tabaquismo mujer	Sí	6	5	11
	No	7	11	18
	Total	13	16	29

$X^2 = 0,68$ ($p = 0,41$); estadístico exacto de Fisher: $p = 0,47$

Tabla 252. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente al tabaquismo en la mujer

xvii. Uso de anticoncepción hormonal en la mujer

No existe una asociación estadísticamente significativa entre el uso de anticonceptivos hormonales en la mujer y la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 253).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Anticoncepción hormonal Mujer	Sí	4	6	10
	No	9	10	19
	Total	13	16	29

$X^2 = 0,14$ ($p = 0,71$); estadístico exacto de Fisher: $p = 1,00$

Tabla 253. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la anticoncepción hormonal en la mujer

xviii. Relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la pareja habitual

No se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre las relaciones sexuales con personas ajenas a la relación de pareja por parte de la mujer y la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 254).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Relaciones con terceras personas (mujer)	Sí	0	1	1
	No	13	15	28
	Total	13	16	29

$$X^2 = 0,84 \text{ (} p = 0,36\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 254. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones sexuales de la mujer con personas ajenas a la relación de pareja

xix. Relaciones sexuales de la mujer previamente a la constitución de la pareja actual

El hecho de que la mujer haya mantenido relaciones sexuales previamente a la constitución de la pareja actual no se asocia de manera estadísticamente significativa a la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 0,70$; tabla 255).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Relaciones previas a la pareja (mujer)	Sí	10	11	21
	No	3	5	8
	Total	13	16	29

$$X^2 = 0,24 \text{ (} p = 0,62\text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 0,70$$

Tabla 255. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a las relaciones sexuales de la mujer previamente a la relación de pareja actual

xx. Presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

La presencia de tipos virales de alto riesgo en la mujer tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 256).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Riesgo	Alto	12	15	27
	Bajo	1	1	2
	Total	13	16	29

$$X^2 = 0,023 \text{ (} p = 0,88 \text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 256. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la presencia de tipos de alto riesgo en la mujer

xxi. Coinfección en la mujer

La infección por múltiples tipos virales en la mujer tampoco se asoció de manera estadísticamente significativa con la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas ($p = 1,00$; tabla 257).

		Adquisición de nuevos tipos		
		Sí	No	Total
Infección múltiple mujer	Sí	8	9	17
	No	5	7	12
	Total	13	16	29

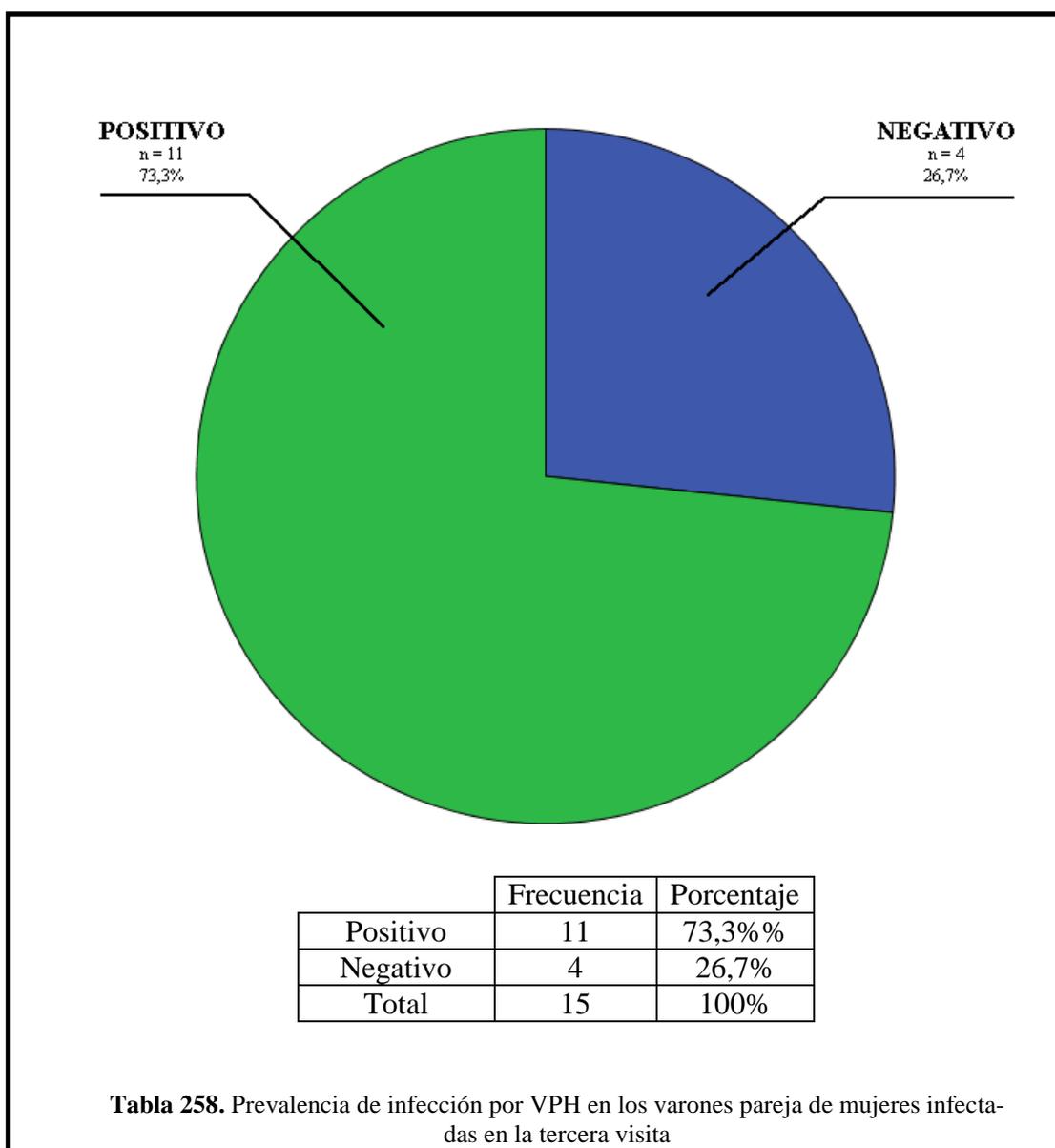
$$X^2 = 0,083 \text{ (} p = 0,77 \text{); estadístico exacto de Fisher: } p = 1,00$$

Tabla 257. Tabla de contingencia de la adquisición de nuevos tipos virales en la segunda visita en los varones pareja de mujeres infectadas frente a la infección múltiple en la mujer

J. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO A 8 MESES

a) Prevalencia

Como se ha expuesto en el apartado de material y métodos, a los 8 meses se recibió, de manera excepcional, a 15 de los 49 varones iniciales. De ellos, 11 (73,3%) tuvieron un resultado positivo en la determinación de VPH por PCR (tabla 258).



La diferencia con la prevalencia de infección por VPH en la primera (69,4%) y en la segunda visitas (75,9%) no fue significativa ($p = 1,00$ en los dos casos; tablas 259 y 260).

		Tercera visita		
		Positivo	Negativo	Total
Primera visita	Positivo	9	2	11
	Negativo	3	1	4
	Total	12	3	29

Prueba de McNemar: $p = 1,00$

Tabla 259. Tabla de contingencia de la prevalencia de VPH en la tercera visita con respecto a la primera

		Tercera visita		
		Positivo	Negativo	Total
Segunda visita	Positivo	9	2	11
	Negativo	3	1	4
	Total	12	3	29

Prueba de McNemar: $p = 1,00$

Tabla 260. Tabla de contingencia de la prevalencia de VPH en la tercera visita con respecto a la segunda

b) Tipos virales más frecuentes

El tipo más frecuente fue el 84, con tres aislamientos, mientras que el 11, 16, 42 y el 66 se aislaron en dos sujetos cada uno. La distribución de todos los tipos se muestra en las tablas 261 y 262.

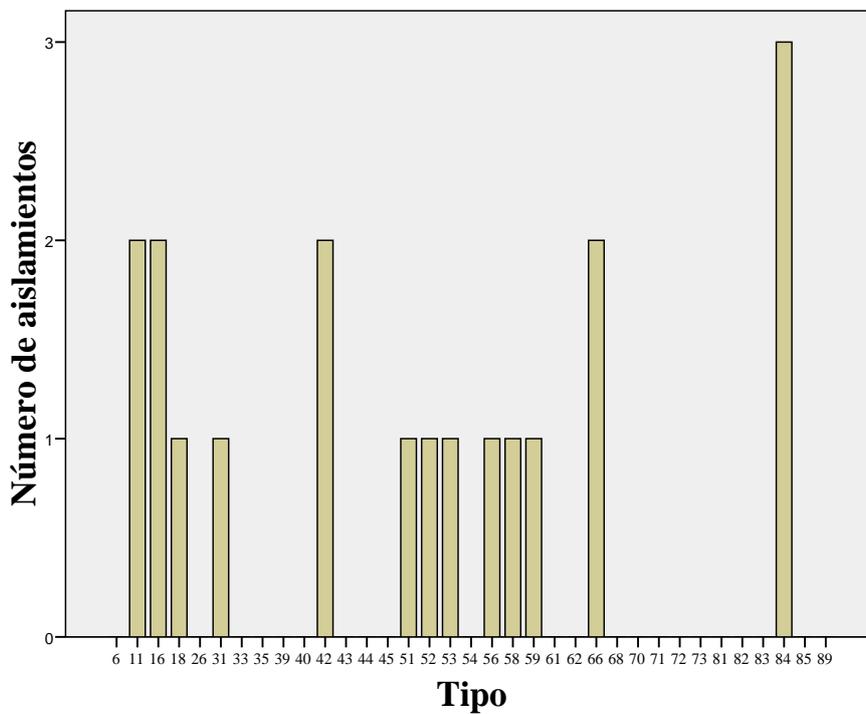


Tabla 261. Distribución de tipos virales en los varones pareja de mujeres infectadas en la tercera visita. Diagrama de barras.

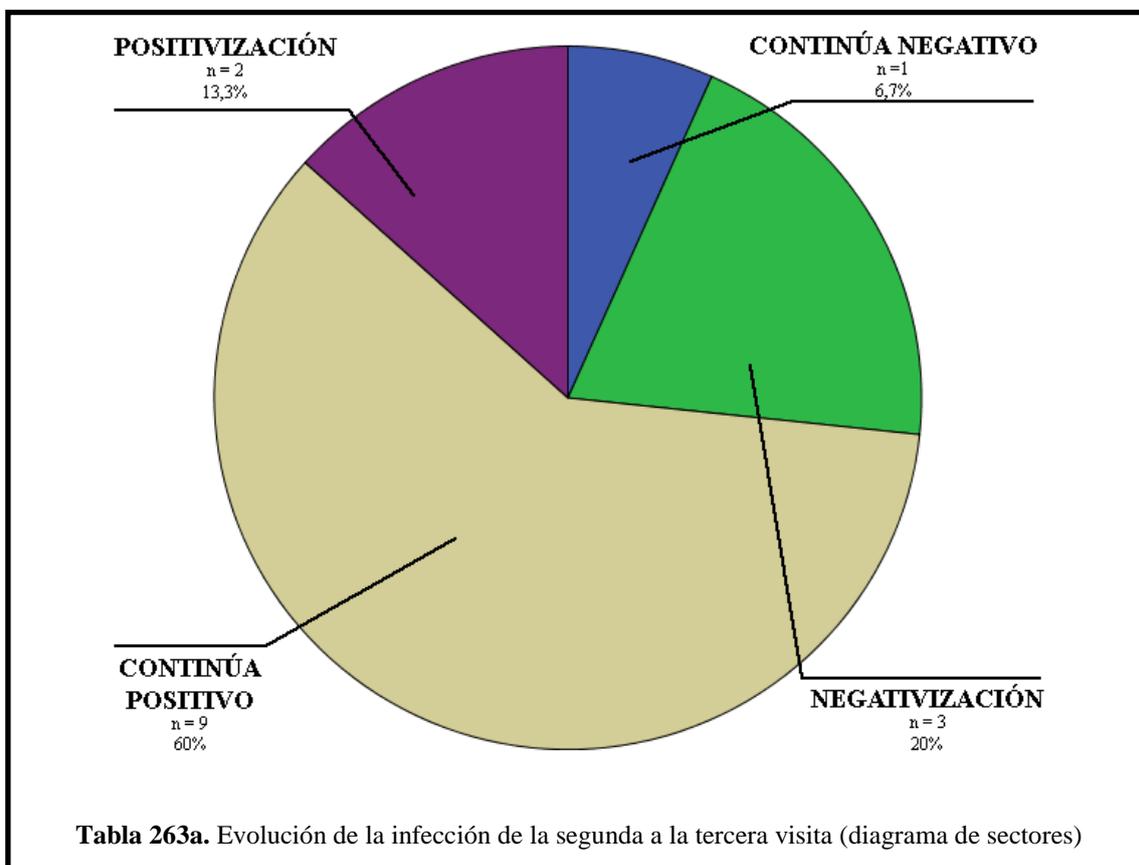
Tipo viral	Número de aislamientos	Porcentaje de pacientes afectados
6	4	13,8%
11	1	3,4%
16	3	10,3%
18	2	6,9%
26	0	0%
31	1	3,4%
33	1	3,4%
35	1	3,4%
39	0	0%
40	0	0%
42	2	6,9%
43	0	0%
44	0	0%
45	0	0%
51	4	13,8%
52	3	10,3%
53	4	13,8%
54	1	3,4%
56	0	0%
58	1	3,4%
59	2	6,9%
61	0	0%
62	0	0%
66	5	17,2%
68	1	3,4%
70	0	0%
71	0	0%
72	0	0%
73	1	3,4%
81	3	10,3%
82	1	3,4%
83	1	3,4%
84	7	24,1%
85	0	0%
89	0	0%

Tabla 262. Distribución de tipos virales en la tercera visita en los varones pareja de mujeres infectadas. Tabla de frecuencias

Dado el escaso número de pacientes y aislamientos de los diferentes tipos virales, no es posible describir un predominio claro de algunos de ellos como se hizo para los datos obtenidos en las anteriores visitas. No obstante, observamos que, dentro de las reducidas cifras obtenidas en esta visita, el tipo 84 siguió siendo el más frecuente, y varios de los tipos más usuales en visitas anteriores (16, 66 y 84) siguen siéndolo también en ésta.

c) Evolución del estado de infección de los varones pareja de mujeres infectadas en la tercera visita con respecto a las anteriores

Al realizar un análisis de lo que ha ocurrido en cada sujeto, con respecto a la segunda visita, observamos que el 60,0% de los pacientes continuaron siendo positivos, el 6,7% continuaron siendo negativos, el 13,3% desarrolló una infección nueva y el 20,0% restante eliminó la infección detectada (tabla 263).

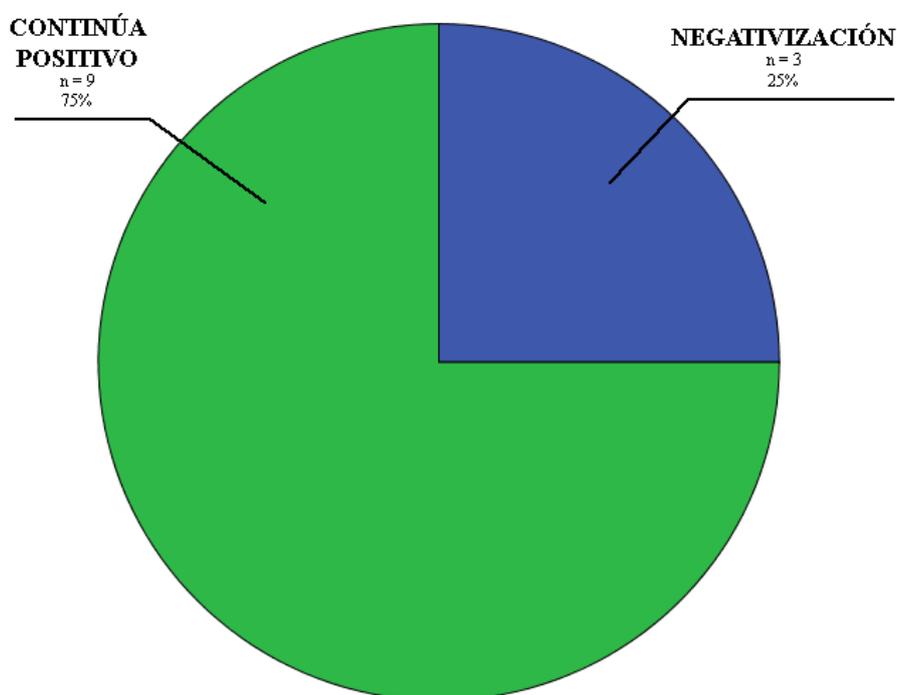


	Frecuencia	Porcentaje
Continúa positivo	9	60%
Continúa negativo	1	6,7%
Positivización	2	13,3
Negativización	3	20%
Total	15	100%

Tabla 263b. Evolución de la infección de la segunda a la tercera visita (tabla de frecuencias)

d) Negativización total de la infección por VPH en varones pareja de mujeres infectadas en la tercera visita

Si de los quince sujetos estudiados en la tercera visita extraemos aquellos que tuvieron un resultado positivo en la segunda, obtenemos 12 sujetos, de los cuales 3 negativizaron la infección (25% (tabla 264).



	Frecuencia	Porcentaje
Continúa positivo	9	60%
Negativización	3	20%
Total	15	100%

Tabla 264. Frecuencia de negativización de la infección en la tercera visita en los varones pareja de mujeres infectadas

Las diferencias con la proporción de pacientes que eliminaron la infección por VPH en la segunda visita no fueron significativas ($p=0,32$; tabla 265).

		Negativización		
		Sí	No	Total
Visita	Segunda	2	20	22
	Tercera	3	9	12
	Total	5	29	35

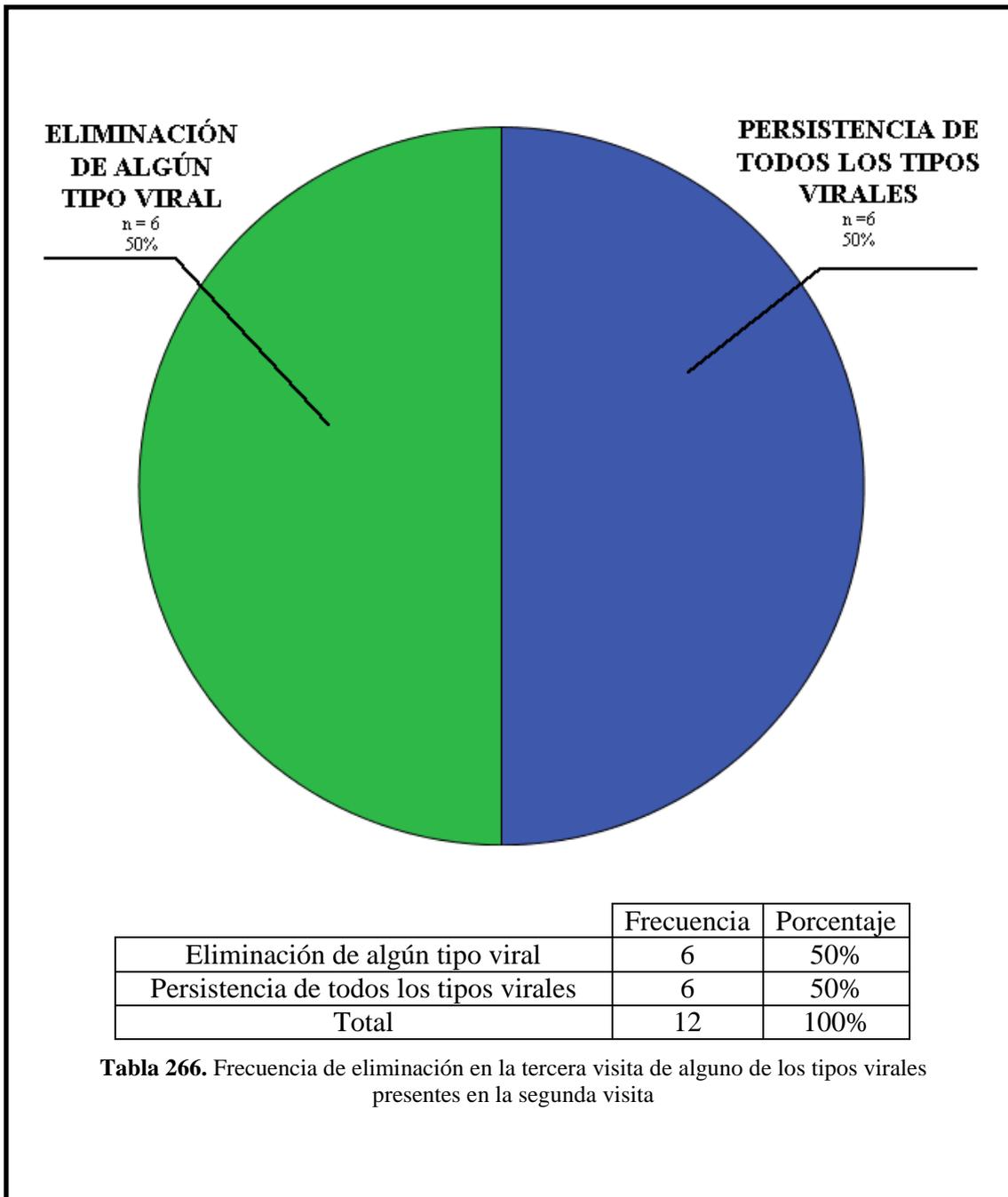
$$X^2 = 1,57 (p = 0,21); \text{ estadístico exacto de Fisher: } p = 0,32$$

Tabla 265. Tabla de contingencia comparando la frecuencia de negativización en la segunda y la tercera visitas

No se realizó análisis estadístico de los posibles factores que pudieran condicionar la frecuencia de negativización debido a que el escaso tamaño muestral disponible en la tercera visita es inadecuado para ello.

e) **Negativización parcial de la infección por VPH en varones pareja de mujeres infectadas en la tercera visita**

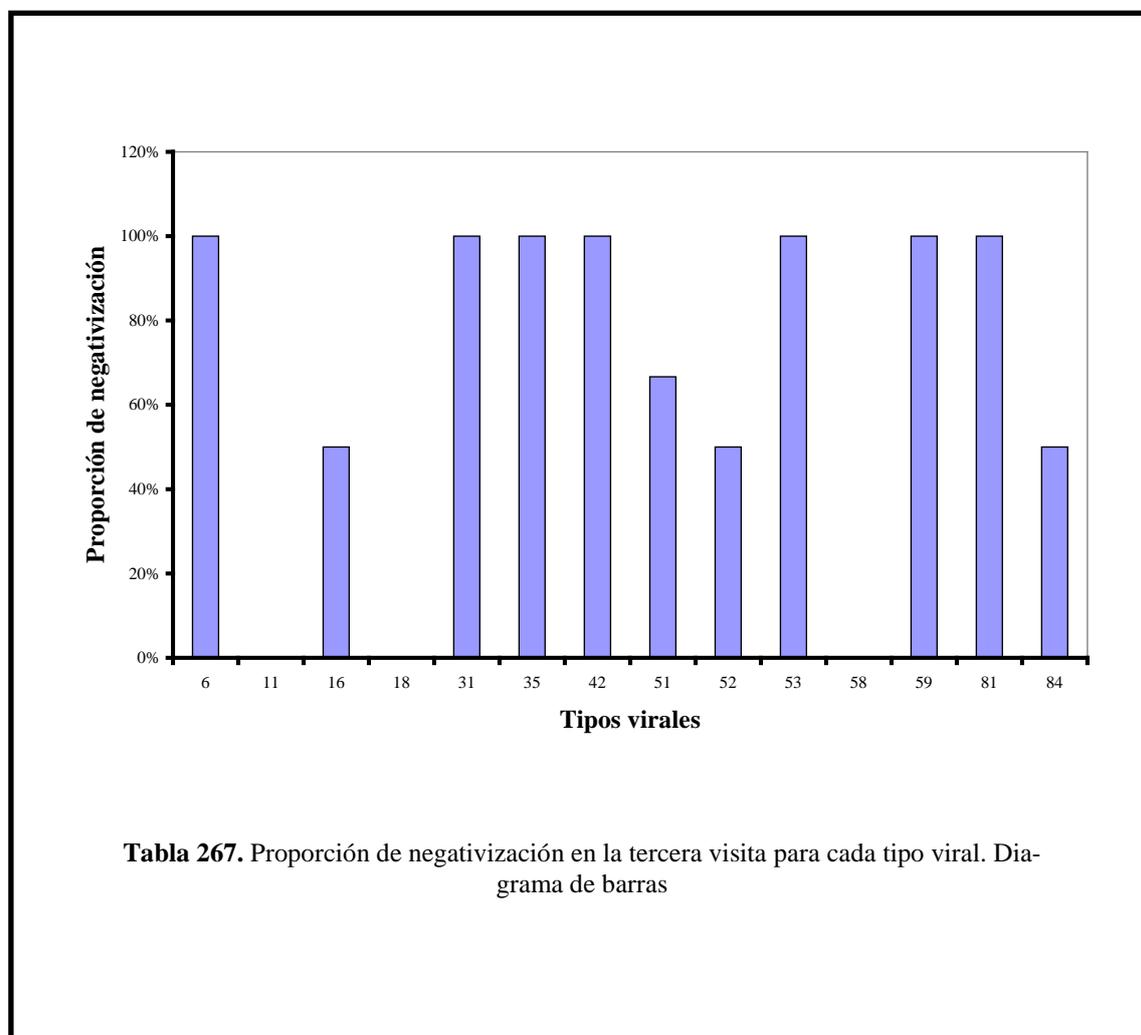
Además de los sujetos que eliminaron totalmente la infección por VPH, un 50% (6 de 12 pacientes) de los positivos en la segunda visita que acudieron a una tercera eliminaron alguno de los tipos virales que presentaban (tabla 266).



Al igual que se ha expuesto más arriba, tampoco se realizó análisis estadístico de posibles factores de riesgo debido al escaso tamaño muestral.

f) Evolución de la infección por los diferentes tipos de VPH en la tercera visita

Al igual que ocurrió con la segunda visita, la proporción de negativizaciones fue diferente para cada tipo viral. No obstante, dado el escaso número de sujetos estudiado en esta tercera visita, que condiciona obviamente un escaso número de infectados por cada tipo viral, no fue posible establecer diferencias de manera clara entre unos tipos y otros (tablas 267 y 268).



Tipo viral	Número de negativizaciones	Porcentaje
6	2	10%
11	0	0%
16	1	50%
18	0	0%
26	0	NA
31	1	100%
33	0	NA
35	1	100%
39	0	NA
40	0	NA
42	1	100%
43	0	NA
44	0	NA
45	0	NA
51	2	66,67%
52	1	50%
53	1	100%
54	0	NA
56	0	NA
58	0	0%
59	1	100%
61	0	NA
62	0	NA
66	0	NA
68	0	NA
70	0	NA
71	0	NA
72	0	NA
73	0	NA
81	1	100%
82	2	50%
83	0	NA
84	2	50%
85	0	NA
89	0	NA

Tabla 268. Proporción de negativización en la tercera visita para cada tipo viral. Tabla de frecuencias.

(El porcentaje de negativizaciones es sobre el total de pacientes positivos para dicho tipo viral en la primera visita; NA: no aplicable al no haber ningún caso positivo en la segunda visita)

g) Positivización en la tercera visita

De los tres pacientes negativos en la segunda visita, dos resultaron positivos en la tercera (66,6%). Constituyen un 13,3% de todos los sujetos que acudieron a la tercera visita (tabla 269).

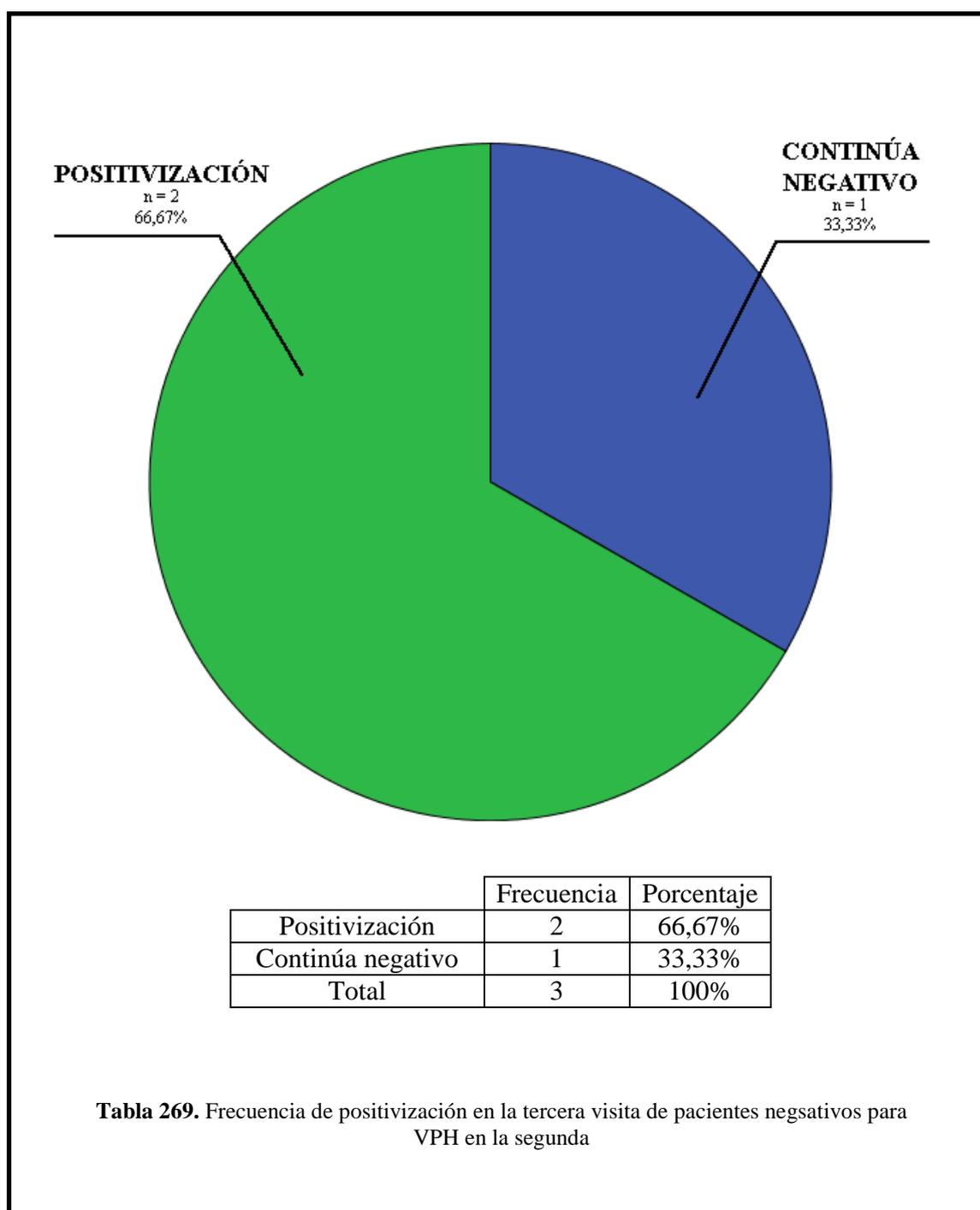


Tabla 269. Frecuencia de positivización en la tercera visita de pacientes negativos para VPH en la segunda

h) Adquisición de nuevos tipos virales en la tercera visita

Además, de los quince pacientes estudiados, siete (46,7%) adquirieron nuevos tipos virales en la tercera visita respecto a los que tenían en la segunda (tabla 270).

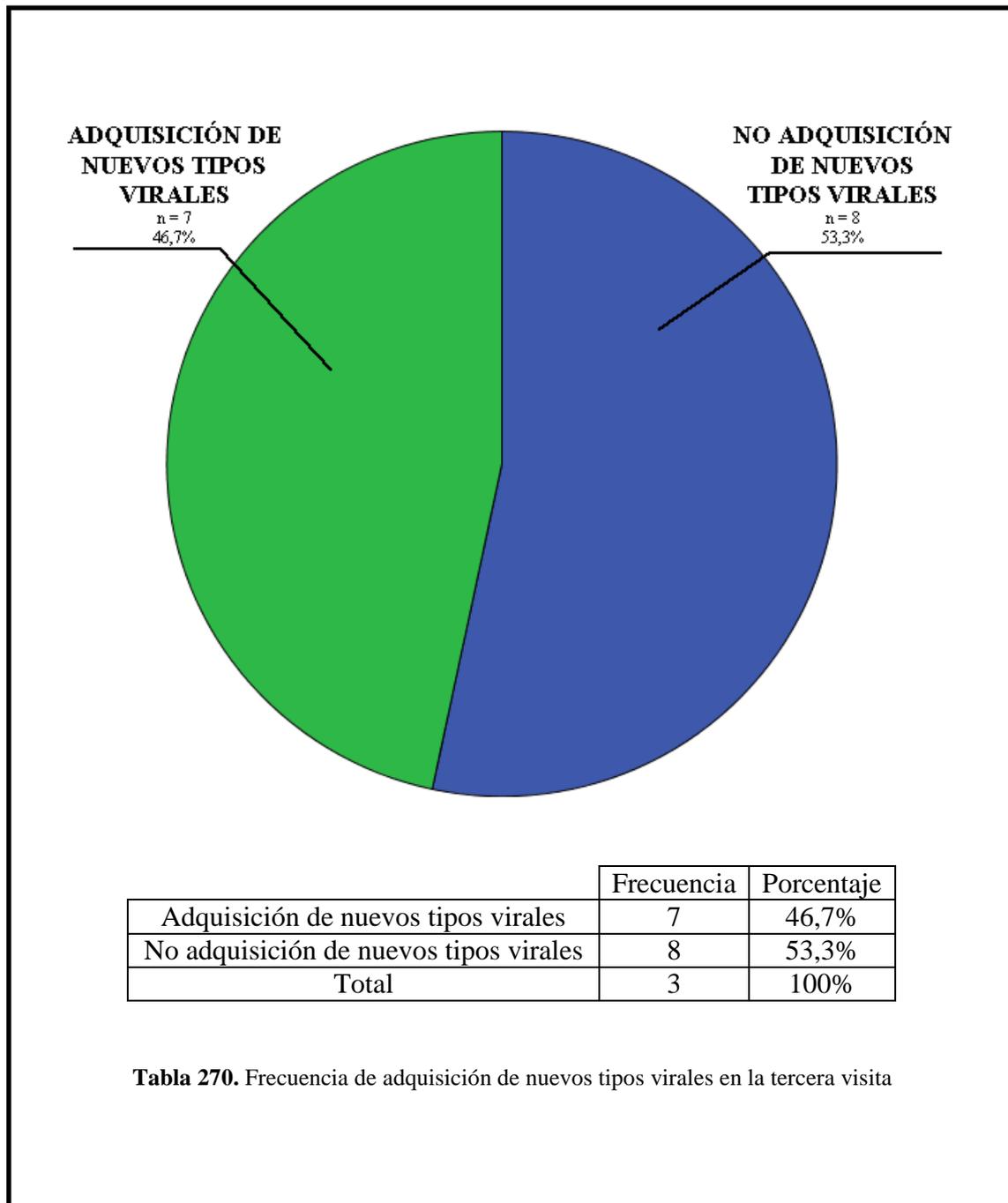


Tabla 270. Frecuencia de adquisición de nuevos tipos virales en la tercera visita

V.- DISCUSIÓN

1. RESULTADOS GENERALES SOBRE INFECCIÓN POR VPH EN VARONES

A. PREVALENCIA

Resulta obvio que los datos de prevalencia obtenidos en nuestra muestra (68%) no son extrapolables a la población general debido al método de muestreo utilizado, que seleccionó pacientes en los que como mínimo existía una sospecha de infección por VPH. Tampoco podemos ponerlos en relación con los de estudios realizados con muestras extraídas de la población general, como el de Partridge *et al*⁶⁵, que muestra cifras de prevalencia claramente inferiores (de un 25,8%).

Sin embargo, sí constituyen una buena estimación de la prevalencia por VPH en una población de varones con factores de riesgo. Ésta es probablemente la razón por la que, las cifras obtenidas por Nielson *et al*⁶¹, con una prevalencia del 65,4% son muy similares a las nuestras, ya que el método utilizado para la selección de los pacientes, consistente en el reclutamiento de voluntarios por medio de charlas, folletos y anuncios en periódicos, también haya originado un sesgo de selección, ya que es fácil suponer que acudiesen para someterse al estudio sobre todo aquellos que sospechasen que estaban infectados.

De cualquier forma, como señalan Dunne *et al*⁶⁰, la prevalencia de infección por VPH en varones es muy variable de unos estudios a otros, no solo a causa de las diferencias en el muestreo, sino también debido a la diversidad de métodos utilizados para la detección de la infección.

B. TIPOS VIRALES

En cuanto a los tipos aislados en esta muestra, podemos establecer una comparación con varios estudios realizados en varones. Dunne *et al*⁶⁰ refieren que el tipo 16 es el más frecuente, al igual que Nielson *et al*⁶¹ y Giuliano *et al*⁶⁶. En nuestro estudio, también es notable su frecuencia pues, después del 6, es el que hemos aislado más reiteradamente. Los siguientes tipos en frecuencia no son concordantes en estos estudios, aunque sí que advertimos que varios de los más frecuentes en ellos, como el 84^{61,66} y el 51⁶¹, coinciden con los observados en el nuestro. La mayor frecuencia del tipo 6 en nuestros sujetos en comparación con las publicaciones referidas se puede achacar a que gran parte de los pacientes de nuestra muestra general presentaban verrugas genitales, que son causadas con frecuencia por este tipo viral. Por otro lado, el trabajo de Dunne *et al.* es una revisión que incluye artículos variados de los que sólo en una minoría se estudia a varones con verrugas genitales. Los artículos de Nielson *et al.* y de Giuliano *et al.* incluyen sólo a varones sin historia de verrugas genitales.

También es interesante comparar la distribución de los tipos virales observada en nuestro estudio con la referida por Gómez-Román *et al*⁶⁷, ya que, aunque en el caso de estos autores la investigación se limita a mujeres, tiene grandes semejanzas con la nuestra en cuanto a la metodología empleada y la zona geográfica a la que hace referencia. En su caso, aunque también encuentran el tipo 6 con frecuencia (el cuarto de los aislados en su muestra), el 16 es, de nuevo, el más frecuente. Esta diferencia respecto a lo observado en nuestro trabajo probablemente se deba a la muestra de pacientes utilizada, que en nuestro caso proviene de una consulta de Dermatología, donde es frecuente atender patología -como las verrugas genitales- causada por tipos de bajo riesgo (como el 6). En cambio, la muestra de Gómez-Román *et al* se centra en mujeres en las que se han

observado alteraciones en el cribado del cáncer de cuello de útero, que suelen estar ligadas con más frecuencia a tipos de alto riesgo. Además, también son frecuentes en el estudio de Gómez-Román *et al* los tipos 66 y 51, que se hallan igualmente entre los más habitualmente aislados en nuestra muestra.

C. INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES

Asimismo, cabe destacar que las infecciones por múltiples tipos virales son mucho más frecuentes en nuestra muestra que en la de Gómez-Román *et al*, en concreto, de un 48% en nuestro caso frente a un 22,4% en el de los autores referidos. No es posible explicar de manera definitiva esta diferencia con los datos de que disponemos, aunque no es posible excluir que sea producto de que, como ya se ha expuesto, el trabajo de Gómez-Román *et al*. está hecho con una muestra de mujeres, mientras que en nuestro caso se ha utilizado una muestra de varones. No se puede precisar la influencia de los factores de riesgo definidos en el apartado de resultados (relaciones sexuales con personas ajenas a la relación de pareja y número acumulado de parejas a lo largo de la vida elevado) porque en el artículo no se da información al respecto, y, además, al haberse descrito en una muestra de varones desconocemos si pueden extrapolarse a las mujeres.

2. RESULTADOS EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS

A. DATOS EN MUJERES

Los tipos virales aislados en las mujeres infectadas por VPH cuyas parejas fueron objeto de nuestro estudio fueron comparables a los recogidos en la bibliografía consultada, con el 16 como tipo más frecuente. El estudio de Gómez-Román *et al*⁶⁷, que como ya se ha comentado tiene una metodología muy similar a la nuestra, presenta una enorme similitud con los datos del nuestro, con los tipos 16, 53, 58 y 6 coincidiendo en ambos como los cuatro más frecuentes. Por otro lado, la tasa de coinfección es mucho mayor en nuestro estudio (55,1%) que en el de Gómez Román *et al* (22,4%). Como se ha explicado más arriba, no es posible con los datos de los que se dispone precisar el porqué de esta diferencia.

B. PREVALENCIA

En cuanto a los varones, la prevalencia observada en nuestro trabajo, de un 69,4%, es muy similar a la obtenida cuando estudiamos varones en general (no solo los emparejados con mujeres infectadas), que fue de un 68% (diferencia estadísticamente no significativa, $p=0,85$).

Tampoco en este caso los datos son extrapolables a la población general, ya que hemos estudiado varones con una mayor probabilidad de estar infectados que la población general, pues sus parejas sexuales estaban infectadas por VPH, aunque, debido a ello, sí que nos sirve para estimar el riesgo que tiene un varón de estar infectado por el

VPH si su pareja femenina presenta infección por el mismo. Este dato es de una considerable aplicabilidad en la clínica, ya que responde a la frecuente pregunta al respecto formulada por los pacientes o por sus parejas femeninas al ser atendidos porque sus parejas presenten infección por VPH.

Nuestros resultados de prevalencia de infección por VPH en varones pareja de mujeres infectadas son, en líneas generales, concordantes con lo publicado, ya que, como se ha señalado anteriormente, la mayoría de los estudios al respecto han referido cifras elevadas de prevalencia. En concreto, de los catorce estudios recogidos, ocho^{85,87-93} muestran cifras de frecuencia de infección superiores al 50% (en cinco de ellos^{87,89-92}, en torno al 70%, como en nuestro caso). De cualquier forma, como ya se ha indicado, estos estudios son muy heterogéneos en cuanto a su metodología, por lo que no resulta fácil hacer comparaciones con todos ellos. Por eso, se ha realizado una selección de aquellos que tienen una metodología similar a la nuestra, basándonos en tres puntos:

- Sujetos que componen la muestra: Varones pareja de mujeres infectadas
- Muestras biológicas estudiadas: Raspado de pene (sin perjuicio de que hayan podido usarse además otros métodos)
- Técnica de detección: PCR (sin perjuicio de que además se hayan empleado otras técnicas).

Los estudios que reúnen estas características se exponen en la tabla 271.

AUTOR	AÑO	SUJETOS DE ESTUDIO	MUESTRA BIOLÓGICA	TÉCNICA DE DETECCIÓN	TIPADO DE VPH
Strand <i>et al.</i>	1995	Parejas M de mujeres con SIL y/o VPH de alto riesgo	Biopsia de lesiones y raspado de epitelio genital	HIS y/o PCR	No (diferencia AR y BR)
Castellsague <i>et al.</i>	1997	Parejas M estables de mujeres con CIN3 o cáncer cervical invasivo	Raspado de uretra y superficie externa de pene	HF y/o PCR	SÍ (7 tipos)
Franceschi <i>et al.</i>	2002	Parejas M estables de mujeres con carcinoma invasor o in situ de cérvix	Raspado de uretra y superficie externa de pene	PCR	SÍ (6 tipos)
Bleeker <i>et al.</i>	2005	Parejas M de mujeres con CIN	Raspado de uretra y superficie externa de pene	PCR	SÍ (45 tipos)
Rombaldi <i>et al.</i>	2006	Parejas M de mujeres con CIN	Raspado de uretra y superficie externa de pene y biopsia de lesiones	PCR	SÍ (6 tipos)
Giovannelli <i>et al.</i>	2007	Parejas M de mujeres con citología anormal y VPH positivo por PCR	Raspado de uretra, superficie externa de pene y semen	PCR	SÍ (43 tipos)
Benevolo <i>et al.</i>	2008	Parejas M de mujeres con CIN y/o VPH positivo en citología	Raspado de uretra y superficie externa de pene	PCR	No (agrupa los tipos en 5 grupos)

Tabla 270. Publicaciones sobre la prevalencia por VPH en varones pareja de mujeres infectadas comparables a nuestro estudio

De los siete estudios expuestos en la tabla 270, cinco^{85,89-91,93} refieren cifras iguales o superiores al 50% (y en tres de ellos⁸⁹⁻⁹¹ hallan, como nosotros, una prevalencia en torno al 70%). Es posible que la menor prevalencia de infección por VPH apreciada en cuatro de estos trabajos se deba a que, salvo en el de Giovanelli *et al*, (que apreciaron una prevalencia del 50%), el número de tipos virales estudiados en ellos fue muy limitado.

C. TIPOS VIRALES

En cuanto a los tipos virales más frecuentes en varones pareja de mujeres infectadas (16, 53, 84 y 66), observamos que son diferentes a los hallados con más frecuencia en nuestra muestra general de varones (6, 16, 66, 84 y 51). La proporción de los pacientes infectados que son portadores de los VPH16 y VPH53 en ambas muestras es significativamente diferente ($p=0,007$ y $p=0,019$ respectivamente), mientras que no lo es en las de VPH6, VPH66 y VPH84. Probablemente se deba, al menos en parte, a que los tipos más frecuentes en varones pareja de mujeres infectadas son los mismos que los aislados en sus parejas femeninas (16 y 53). Sin embargo, existen diferencias entre la muestra de varones pareja de mujeres infectadas y sus parejas femeninas en la distribución del resto de tipos, que resultaron ser estadísticamente significativas en los tipos 52, 58 y 82. Las posibles razones de estas diferencias se abordarán al hablar de la concordancia.

D. INFECCIÓN POR MÚLTIPLES TIPOS VIRALES

a) Prevalencia de infección múltiple

Existen escasos estudios con los que podemos comparar nuestros hallazgos en cuanto a la frecuencia de infección por múltiples tipos virales. En nuestra serie, se ob-

serva en un 58,82% de los varones infectados, a semejanza de lo que ocurre con las mujeres (55,1%), y ligeramente superior a la apreciada en la muestra general (48%, diferencia no significativa, $p=0,243$). Estas tasas de coinfección son superiores a las que han referido otros autores (Gómez Román *et al*, 22,4%, en mujeres⁶⁷; Partridge *et al*, 45,16%, en varones⁶⁵; Nielson *et al*, 41,9%, en varones⁶¹). La diferencia podría explicarse debido a un mayor número de parejas acumuladas a lo largo de la vida mayor en nuestro estudio para el caso del estudio de Partridge *et al* (8 de mediana en nuestro caso frente a 2 en el suyo). En el caso del trabajo de Nielson *et al*, los datos de la muestra que pueden influir fueron parecidos a los nuestros (varones de 18 a 40 años, número de parejas sexuales acumuladas a lo largo de la vida similar –expresado como que un 61,4% de los pacientes habían tenido más de 5 parejas) o no se estudiaron (relaciones sexuales con personas ajenas a la pareja actual durante la duración de la misma). Sí que existe una marcada diferencia en la frecuencia de varones circuncidados en estos dos estudios, en ambos casos cercana al 80%, frente a un 16,3% en nuestro caso. En nuestra serie no se ha demostrado que la circuncisión guarde una relación significativa con la frecuencia de infección múltiple. Sin embargo, como se ha expuesto en la introducción, los datos sobre un posible efecto protector frente al VPH de la circuncisión son contradictorios, por lo que no se puede explicar si este hecho tiene alguna influencia en las diferencias observadas en la frecuencia de infección múltiple.

b) Factores de riesgo para la infección múltiple

No hemos encontrado datos en la bibliografía acerca de posibles factores de riesgo de coinfección, que pudieran servirnos para compararlos con los detectados en nuestro estudio (número alto de parejas sexuales acumuladas a lo largo de la vida, y haber mantenido relaciones sexuales con personas ajenas a la pareja habitual).

E. CONCORDANCIA DEL TIPO VIRAL

a) Frecuencia de la concordancia del tipo viral

En nuestra muestra, la concordancia en todos los tipos virales, fue infrecuente (8,8%), se observó concordancia en algún tipo viral en cerca de dos de cada tres pacientes (61,8%) y se registró una ausencia total de concordancia en un 29,4% de las observaciones. Resulta difícil comparar estos hallazgos con los recogidos en la bibliografía consultada, pues, como se pudo apreciar más arriba (tabla 270), hemos advertido en ella una gran heterogeneidad en cuanto a la información que ofrecen los diferentes artículos; mientras algunos no tipifican el virus, otros no dan cifras de concordancia por tipos virales, y hay otros que, aunque dan cifras de concordancia, lo hacen solo en cuanto a si ésta es total (de todos los tipos aislados) o parcial (de al menos un tipo aislado).

i. Concordancia total

Con el fin de cotejar nuestros datos de concordancia total hemos seleccionado aquellos artículos en que se ha tipificado el virus y que presentan sus resultados en un formato similar al nuestro (tabla 271).

AUTOR	AÑO	CONCORDANCIA TOTAL
Wickenden <i>et al</i>	1988	31%
Hippelainen <i>et al</i>	1994	22,7%
Baken <i>et al</i>	1995	65%
Bar-Am <i>et al</i>	1995	12,5%
Castellsague <i>et al</i>	1997	31,8%
Burchell <i>et al</i>	2010	41%

Tabla 271. Publicaciones sobre concordancia total del tipo viral comparables a nuestro estudio

Nuestros resultados coinciden con lo reflejado en la bibliografía en cuanto a que la concordancia de todos los tipos virales entre ambos miembros de la pareja no es la norma, como podría suponerse de entrada. No obstante lo anterior, observamos que las cifras de concordancia total en los artículos recogidos son superiores a las que hemos obtenido en nuestro estudio. Si prestamos atención a la metodología empleada por los diferentes investigadores, observamos que, salvo en el caso del estudio de Burchell *et al*, el número de tipos estudiado es escaso (4 ó 7 tipos, según los estudios), de manera que la concordancia es mucho más probable. En el caso del estudio de Burchell *et al*, la mayor concordancia podría achacarse a la muestra utilizada, que incluía parejas formadas recientemente, sin antecedentes de lesión por VPH en ninguno de sus miembros. De cualquier forma, ninguno de los estudios reflejados en la tabla anterior tiene una metodología similar a la nuestra en cuanto al reclutamiento de los sujetos de estudio, el material biológico recogido para análisis de ADN viral, y la técnica utilizada para dicho análisis, por lo que resulta imposible realizar una comparación satisfactoria.

ii. Concordancia parcial

En cuanto a la concordancia parcial, los estudios disponibles se recogen en la tabla 272:

AUTOR	AÑO	CONCORDANCIA DE TIPO
Bleeker <i>et al</i>	2005	57,8%*
Giovannelli <i>et al</i>	2007	64,4%*

Tabla 272. Publicaciones sobre concordancia parcial de los tipos virales

* De al menos un tipo; no da datos de concordancia total

Observamos que, en este caso, los resultados de ambos estudios son muy similares a los nuestros (61,8%). Ambos tienen una metodología similar a la nuestra en cuanto a

los sujetos estudiados (varones reclutados por ser pareja de mujeres con infección por VPH), el material biológico recogido (raspado de epitelio genital masculino) y la técnica mediante la que se ha procesado el mismo (PCR, con múltiples tipos virales estudiados), lo que podría explicar la similitud de los resultados.

Como acabamos de ver, no es infrecuente que ambos miembros de la pareja compartan alguno de los tipos virales de los que son portadores, siendo, por otro lado, la concordancia total poco habitual. Esto, junto a las diferencias en la prevalencia de los distintos tipos de VPH en varones pareja de mujeres infectadas con respecto a la muestra general, mostrando una distribución de tipos más similar a la de sus parejas femeninas, y a la similitud en la prevalencia de VPH en general, nos hace concluir que el hecho de que un varón tenga una pareja con infección por VPH no conlleva un riesgo mayor de tener VPH que otros varones con factores de riesgo para el mismo, pero sí es probable que tenga una cierta influencia en los tipos virales de los que sea portador, que en cualquier caso no parece que sea absoluta, ya que en tal caso la concordancia debería tender a ser total.

b) Estudio de las causas de discordancia

Podemos presumir varias causas hipotéticas de esta falta de concordancia total, a saber, la adquisición de los tipos virales no coincidentes con parejas ajenas a la pareja habitual, el diferente tropismo de algunos tipos de VPH por el epitelio genital masculino y femenino y la modificación de los tipos virales de los que una persona es portadora por la respuesta inmunitaria a los mismos.

i. Adquisición de los tipos no coincidentes en relaciones sexuales con personas ajenas a la pareja habitual

Las relaciones sexuales de uno o los dos miembros de la pareja con terceras personas, ajenas a la pareja, resulta un motivo aparentemente obvio para la falta de concordancia. Sin embargo, esta circunstancia fue estudiada en nuestro trabajo mediante la encuesta que se pasó a los sujetos (ver Anexo II), no encontrándose asociación estadísticamente significativa con el hecho de que el varón hubiera tenido un número elevado de parejas previas a la actual o hubiera mantenido relaciones sexuales con personas diferentes a la pareja habitual, y tampoco se encontró relación con que fuera la mujer la que hubiera tenido ese comportamiento. Por ello, con los datos de que disponemos, no podemos afirmar que el haber estado expuesto a más parejas sexuales se asocie de manera significativa con una discordancia en los tipos de VPH que se aíslan en el varón con respecto a los que se aíslan en su pareja femenina.

Por otro lado, dado que la información se recogió por medio de una encuesta, es posible que los pacientes no hayan respondido de forma veraz a las preguntas, máxime al tratarse de aspectos muy íntimos de su vida personal. Sin embargo, resulta plausible suponer que los sujetos de estudio con un comportamiento sexual más promiscuo tendrían con mayor frecuencia enfermedades de transmisión sexual, de las que es más probable que informen de manera veraz al ser interrogados al respecto, por lo que se utilizó este ítem para estimar de modo indirecto la promiscuidad de los sujetos y se estudió así su la posible relación con la falta de concordancia. Sin embargo, tampoco de este modo se halló que esta fuese significativa.

ii. Diferencias en el tropismo de los tipos virales

Otra posible hipótesis para explicar la discordancia sería una eventual diferencia en el tropismo de algunos tipos virales por los epitelios genitales masculino o femenino. A favor de este razonamiento podemos citar las diferencias en la prevalencia de algunos tipos virales en los varones y en sus parejas femeninas, que fueron estadísticamente significativas en los tipos 52, 58 y 82, más frecuentes en las mujeres. Este hallazgo es un indicio a favor de la hipótesis planteada, que podría ser objeto de estudios subsiguientes. Sin embargo, la distribución de tipos no es totalmente diferente, coincidiendo de hecho los tipos más frecuentes, por lo que probablemente existirán otras causas que expliquen la discordancia observada.

iii. Influencia de la respuesta inmunitaria

Otra tercera hipótesis es que, a pesar de que ambos miembros de la pareja hayan estado expuestos a los mismos tipos virales originalmente, la respuesta inmunitaria que hayan desarrollado frente a ellos haya sido diferente, de manera que un miembro de la pareja haya eliminado un determinado tipo viral que, en cambio, persistiría en el otro. No disponemos de datos en nuestro estudio que nos permitan confirmar o descartar esta hipótesis. Sin embargo, estaría de acuerdo con lo observado por Partridge *et al*, que han descrito que la infección se elimina antes en los varones que en las mujeres⁶⁵.

Además de lo anterior, como se ha explicado anteriormente, se estudió la relación de cada ítem de la encuesta y de los diferentes datos epidemiológicos recogidos con la

concordancia del tipo viral, encontrándose una asociación estadísticamente significativa de la concordancia de todos los tipos con la ausencia de tipos de alto riesgo y la infección por un solo tipo viral en la mujer.

La relación descrita con la ausencia de tipos de alto riesgo coincide con lo descrito en el trabajo de Nicolau *et al*⁹², y podría estar en relación con los hallazgos concernientes a la distribución de tipos virales en nuestra muestra general, que tiene una mayor frecuencia de tipos de bajo riesgo, lo que haría más frecuente la coincidencia de los tipos virales si sus parejas femeninas también los tuvieran. Además, este hallazgo respalda la hipótesis de que la discordancia podría deberse a la presencia de tipos virales previos a la relación actual, adquiridos de terceras personas.

La mayor frecuencia de concordancia total en parejas en que la mujer es portadora de un único tipo viral probablemente es debida únicamente al azar, ya que cuantos más tipos virales haya presentes, más difícil será que coincidan todos.

F. SEGUIMIENTO A 4 MESES

a) Prevalencia

El seguimiento a 4 meses nos sirve para demostrar la tendencia a la persistencia de la infección por VPH. La prevalencia de infección por VPH es muy similar a la observada en el momento de inicio del estudio (75,9% en la segunda visita y 69,4% en la primera), con la que no existen diferencias significativas. Solo en un 8,9% de los pacientes positivos en la primera visita se erradicó la infección. No se encontró asociación estadística significativa entre esta circunstancia y ninguno de los factores de riesgo estudiados, y tampoco con que los tipos de los que el sujeto fuera portador fueran de alto

o bajo riesgo. Esto contrasta con los datos del estudio de Giuliano *et al*, que concluyen que se eliminan antes las infecciones de bajo riesgo³⁶.

b) Tipos virales

En esta segunda visita existen diferencias con respecto a la primera en los tipos más frecuentemente aislados: los más habituales pasan a ser el 84, el 66, el 6 el 51 y el 54, en este orden.

Observamos que los mayores cambios se producen en los tipos 16 y 53, los más usuales en las mujeres, que pasan a ser mucho menos frecuentes en los varones en esta segunda visita, aunque la diferencia solo fue significativa en el caso del VPH16.

La distribución de tipos pasa a ser en esta segunda visita muy similar a la de la muestra general de varones, con la que no existen diferencias significativas en la frecuencia de los tipos 6, 16, 53, 66 y 84.

c) Eliminación de tipos virales y negativización

Una mayoría de la muestra (15 sujetos, 68,2%) eliminó alguno de los tipos virales que tenía en la primera visita. Como se ha expuesto más arriba, los tipos que más se eliminaron fueron el 16 y el 53, ambos muy frecuentes en los varones en la primera visita y en sus parejas femeninas, así como, en conjunto, en las mujeres en nuestro país, según la bibliografía⁶⁷. La rápida eliminación del tipo 16 contrasta con lo publicado por Schiffman *et al* en mujeres, que describen que dicho tipo es particularmente persistente³⁸. Por otro lado, el tipo 84 resultó ser especialmente persistente en la segunda visita. Este tipo es uno de los más usuales en la muestra de sujetos varones en general y tam-

bién en la de varones pareja de mujeres infectadas, en las cuales, por su parte, resultó menos frecuente, aunque no inusual.

Estas diferencias en cuanto a la propensión a erradicar o no algunos tipos virales entre hombres y mujeres podrían contribuir a la discordancia de los tipos virales entre los dos miembros de la pareja que se expuso anteriormente.

Podría postularse que la eliminación de tipos virales podría ser consecuencia de las medidas terapéuticas (erradicación de las lesiones causadas por el VPH) y preventivas (uso de preservativos), y de cambios en la conducta sexual de los sujetos. Si bien no se recogieron datos sobre los cambios en la conducta sexual de los sujetos, sí que se hizo con otros factores, y no se encontró relación con ninguno de ellos, incluyendo el uso de preservativos y la presencia de lesiones, detectadas por ácido acético o por examen visual convencional, que fueran tratadas, por lo que no disponemos de evidencia de que la hipótesis planteada más arriba sea cierta.

d) Adquisición de nuevos tipos virales

Como se expuso anteriormente, varios sujetos (13 individuos, 48%) presentaron en la segunda visita tipos virales que no tenían en la primera. De ellos, algunos habían sido totalmente negativos en la primera visita, de manera que se les detectó una infección por VPH previamente no conocida (28,6% de los sujetos negativos en la primera visita que acudieron a la segunda). Si bien es posible que parte de ellos se deban a una adquisición real, también puede ocurrir que los aparentemente nuevos tipos ya estuvieran presentes en el momento en que se hizo la primera determinación, y que su existencia no se detectara a causa de la presencia de otros tipos con mayor carga viral, de manera que durante la amplificación por PCR del ADN viral estos tipos más abundantes se

amplificaran más, y así consumieran masivamente los nucleótidos presentes en el tubo de reacción, evitando de ese modo que los tipos menos abundantes se amplifiquen hasta niveles detectables. Al disminuir la carga viral de los tipos más abundantes se posibilitaría que los que lo son menos amplifiquen su ADN en la PCR más de lo que lo hacían previamente, de manera que se harían detectables. De cualquier modo, no tenemos datos que permitan confirmar o desmentir esta hipótesis.

Por otro lado, la adquisición de nuevos tipos virales se asoció de manera significativa con el uso de tabaco por parte del varón. En este aspecto, como se expuso anteriormente, existe disparidad de resultados en la bibliografía, ya que, mientras que existen trabajos que sí afirman que el tabaquismo es un factor de riesgo para la infección por VPH en varones^{62,65}, otros afirman que no existe tal relación^{80,84,85}.

G. SEGUIMIENTO A 8 MESES

a) Prevalencia

En cuanto al seguimiento a 8 meses, en líneas generales, los resultados siguen la misma tendencia que en la segunda visita, manteniendo una prevalencia de infección alta, del 73,3%, que no muestra diferencias estadísticamente significativas con las anteriores visitas.

b) Eliminación de tipos virales y negativización

En un 25% de los sujetos positivos en la segunda visita que acudieron a la tercera se erradicó la infección, cifra superior a la de la segunda visita (8,9%), pero sin diferencias significativas con ella. Además, al igual que en la segunda visita, no se demostró

relación estadísticamente significativa entre la curación de la infección y las variables epidemiológicas estudiadas. Un 50% de los sujetos eliminaron alguno de los tipos virales que presentaban en la segunda visita, sin que se demostrara tampoco en este caso relación con ningún factor de riesgo.

c) **Adquisición de nuevos tipos virales**

Al igual que ocurrió en la segunda visita, también hubo dos pacientes previamente negativos que desarrollaron una nueva infección, y un 46,7% presentaron nuevos tipos, sin que se encontrara relación estadísticamente significativa con ninguna de las variables estudiadas.

A pesar de que el escaso número de pacientes no permite observar grandes diferencias en la distribución de los tipos virales, el 84 continuó siendo el más frecuente, al igual que en la segunda visita.

Tomando en conjunto los datos de erradicación de la infección por VPH de la segunda y tercera visitas, observamos que nuestras proporciones de curación son marcadamente inferiores a las que están publicadas en la bibliografía consultada. Según la información ofrecida por los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), de los EE.UU, la mediana de duración de la infección por VPH es de 8 meses³⁷, mientras que en nuestra serie la proporción acumulada de sujetos que habrían eliminado la infección a los 8 meses fue de un 22,7%. La publicación de los CDC obtuvo el resultado referido del estudio de Ho *et al.*, de 1998, que incluía mujeres jóvenes, con una media de edad de 20 años (desviación típica = 3 años), sin reparar en si tenían previamente patología cervical¹¹³. La muestra no es comparable a la nuestra, que incluye varones de edades comprendidas entre los 21

y los 57 años, pareja de mujeres con patología cervical por VPH. El estudio de Giuliano *et al.*, de 2002, como se ha visto más arriba, también muestra cifras muy inferiores a las nuestras en cuanto al tiempo necesario para la erradicación de la infección, con una mediana para la eliminación de tipos de bajo riesgo de 4,3 meses, y de 9,8 meses para los tipos de alto riesgo. La muestra también fue muy diferente de la nuestra, ya que incluía mujeres entre los 18 y los 35 años de edad sin patología cervical conocida³⁶. En el propio artículo de Ho *et al* se cita como factor de riesgo para que una infección sea más persistente la edad avanzada de los sujetos, lo que podría explicar en parte la discordancia de sus resultados con los nuestros. Sin embargo, no hemos podido confirmarlo en nuestro estudio, ya que no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la evolución de la infección y la edad de los sujetos.

VI.- CONCLUSIONES

1. La prevalencia de infección por VPH en una población de varones con factores de riesgo para la misma es alta.
 - a. Los tipos virales más frecuentes en nuestra muestra fueron el 6, el 16, 66, el 84 y el 51.
 - b. La infección por varios tipos virales es muy frecuente.

2. La prevalencia de infección por VPH en los varones pareja de mujeres infectadas al principio del estudio es igualmente elevada.
 - a. La distribución de tipos virales al inicio del estudio, en los varones pareja de mujeres infectadas, con los tipos 16, 53, 84 y 66 como los más frecuentes, fue significativamente diferente de la de la muestra general de varones, pero similar a la de sus mujeres.
 - b. También un alto porcentaje de los varones infectados de la muestra de parejas era portador de múltiples tipos.

3. La concordancia de todos los tipos virales presentes en una pareja fue infrecuente, apoyando de esta manera nuestras hipótesis basadas en observaciones clínicas.
 - a. La concordancia de algún tipo viral aislado fue la situación más frecuente, por lo que no puede afirmarse que los tipos de los que sea portadora la mujer no guarden ninguna relación con los que, a su vez, albergue su pareja masculina
 - b. La falta total de concordancia de los tipos virales en los dos miembros de la pareja no fue tampoco algo insólito

4. No se ha encontrado ningún factor de riesgo que justifique la falta de concordancia de manera definitiva, aunque sí indicios de que podría haberlos
 - a. Podría existir un mayor tropismo de algunos tipos virales por el epitelio cervical
 - b. La concordancia total es más frecuente en parejas en las que la mujer solo es portadora de tipos de bajo riesgo, posiblemente debido a que estos son más frecuentes en la muestra general de varones.
 - c. Las diferencias en cuanto a la eliminación o persistencia de unos tipos virales u otros entre varones y mujeres podría contribuir a la discordancia de los tipos virales entre los miembros de la pareja

5. La infección por VPH tiende a hacerse persistente en los varones pareja de mujeres infectadas
 - a. La eliminación completa de la infección por VPH fue infrecuente
 - b. La eliminación de parte de los tipos de VPH en los sujetos que eran portadores de los mismos al inicio del estudio sí fue habitual
 - c. La evolución de la infección no fue igual para todos los tipos
 - i. Los tipos 16 y 53 se eliminaron con mayor frecuencia, de manera que la distribución de tipos virales a los cuatro meses fue diferente a la del momento del inicio del estudio, diferenciándose de la de las mujeres y asemejándose a la muestra general de varones.
 - ii. El tipo 84 resultó especialmente persistente
 - d. No se encontró una relación estadísticamente significativa de la erradicación total ni de la eliminación de algunos tipos aislados con ninguna de las variables estudiadas.

- e. Fue relativamente frecuente la presencia de tipos virales nuevos en las visitas sucesivas, pudiendo explicarse por diferentes mecanismos, como la simple adquisición de los mismos. o por limitaciones de la técnica utilizada para su detección.
 - i. La adquisición de nuevos tipos virales se asoció de manera significativa con el uso de tabaco por parte del varón.

VII.- BIBLIOGRAFÍA

- 1 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90. Human Papillomaviruses*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2007.
- 2 The Nobel Foundation. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 [página web]. Actualizado 2010. Disponible en: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/index.html. [Fecha de acceso: 21 ene 2010]
- 3 Ristic M. Academy of Europe: Hausen Harald [página web]. Actualizado 7 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.ae-info.org/ae/User/Hausen_Harald. [Fecha de acceso: 06-20-2011]
- 4 Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses and their replication. En: *Fields Virology* (Knipe DM, Howley PM, Fields B, Griffin D, eds), 4ª edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 2197-229.
- 5 de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; **324**: 17-27.
- 6 Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; **348**: 518-27.
- 7 Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; **297**: 813-9.
- 8 Fehrmann F, Laimins L. Human papillomaviruses: Targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; **22**: 5201-7.
- 9 Lowy DR, Howley PM. Papillomaviruses. En: *Fields Virology* (Knipe DM, Howley PM, Fields B, Griffin D, eds), 4ª edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 2231-64.
- 10 Hubert W, Laimins L. Human papillomavirus type 31 replication modes during the early phases of the viral cycle depend on transcriptional and posttranscriptional regulation of E1 and E2 expression. *J. virol.* 2002; **76**: 2263-73.
- 11 Stubenruch F, Colbert A, Laimins L. Transactivation by the E2 protein of oncogenic human papillomavirus type 31 is not essential for early and late viral functions. *J. virol.* 1998; **72**: 8115-23.
- 12 Thomas JT, Hubert WG, Ruesch MN, Laimins LA. Human papillomavirus type 31 oncoproteins E6 and E7 are required for the maintenance of episomes during the viral life cycle in normal human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; **96**: 8449-54.
- 13 Flores ER, Allen-Hoffmann BL, Lee D, Lambert PF. The human papillomavirus type 16 E7 oncogene is required for the productive stage of the viral life cycle. *J Virol* 2000; **74**: 6622-31.
- 14 Flores ER, Allen-Hoffmann BL, Lee D, Sattler CA, Lambert PF. Establishment of the human papillomavirus type 16 (HPV-16) life cycle in an immortalized human foreskin keratinocyte cell line. *Virology* 1999; **262**: 344-54.
- 15 Genter SM, Sterling S, Duensing S, Munger K, Sattler C, Lambert PF. Quantitative role of the human papillomavirus type 16 E5 gene during the productive stage of the viral life cycle. *J Virol* 2003; **77**: 2832-42.

- 16 Fehrman F, Klumpp DJ, Laimins LA. Human papillomavirus type 31 E5 protein supports cell cycle progression and activates late viral functions upon epithelial differentiation. *J Virol* 2003; **77**: 2819-31.
- 17 Peh WL, Brandsma JL, Christensen ND, Cladel NM, Wu X, Doorbar J. The viral E4 protein is required for the completion of the cottontail rabbit papillomavirus productive cycle in vivo. *J Virol* 2004; **78**: 2142-51.
- 18 Holmgren SC, Patterson NA, Ozbun MA, Lambert PF. The minor capsid protein L2 contributes to two steps in the human papillomavirus type 31 life cycle. *J Virol* 2005; **79**: 3938-48.
- 19 Yang R, Day PM, Yutzy WH, Lin KY, Hung CF, Roden RB. Cell surface-binding motifs of L2 that facilitate papillomavirus infection. *J Virol* 2003; **77**: 3531-41.
- 20 Florin L, Schafer F, Sotlar K, Streeck RE, Sapp M. Reorganization of nuclear domain 10 induced by papillomavirus capsid protein 12. *Virology* 2002; **295**: 97-107.
- 21 Day PM, Baker CC, Lowy DR, Schiller JT. Establishment of papillomavirus infection is enhanced by promyelocytic leukemia protein (PML) expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; **101**: 14252-7.
- 22 Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, zur Hausen H. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985; **314**: 111-4.
- 23 Yee C, Krishnan-Hewlett I, Baker CC, Schlegel R, Howley PM. Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines. *Am J Pathol* 1985; **119**: 361-6.
- 24 Jeon S, Allen-Hoffmann BL, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. *J Virol* 1995; **69**: 2989-97.
- 25 Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: implications for cervical carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; **92**: 1654-8.
- 26 Galloway D. Serological assays for the detection of HPV antibodies. En: *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus (IARC Scientific Publications No.119)* (Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds). Lyon. 1992; 147-61.
- 27 Galloway D. Papillomavirus capsids: A new approach to identify serological markers of HPV infection. *J. Natl Cancer Inst* 1994; **86**: 474-5.
- 28 Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; **89**: 12180-4.
- 29 Hagensee M, Olson N, Baker T, Galloway D. Three-dimensional structure of vaccinia virus-produced human papillomavirus type 1 capsids. *J Virol* 1994; **68**: 4503-5.
- 30 Chen X, Garcea R, Goldberg I, Casini G, Harrison S. Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. *Mol. Cell* 2000; **5**: 557-67.
- 31 Hines J, Ghim S, Christensen ND, Kreider J, Barnes W, Schlegel R, Jenson A. Role of conformational epitopes expressed by human papillomavirus major capsid proteins in the serologic detection of infection and prophylactic vaccination. *Gynecol. Oncol* 1994; **55**: 13-20.

- 32 Roden RB, Greenstone HL, Kirnbauer R, Booy FP, Jessie J, Lowy DR, Schiller JT. In vitro generation and type-specific neutralization of a human papillomavirus type 16 virion pseudotype. *J Virol* 1996; **70**: 5875-83.
- 33 Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; **181**: 1911-9.
- 34 Simon P, Roumequere T, Christophe Noel J. Human papillomavirus infection in couples with female low-grade intraepithelial cervical lesion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; **153**: 8-11.
- 35 Moscicki A-B, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998; **132**: 277-84.
- 36 Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, Abrahamson M, Inserra P, Olvera S, Hatch K. Incidence, Prevalence, and Clearance of Type-Specific Human Papillomavirus Infections: The Young Women's Health Study. *JID* 2002; **186**: 462-9.
- 37 Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus: HPV Information for Clinicians. 2007.
- 38 Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodríguez A, Bratti M, Sherman M, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright T, Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle P, Burk R. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; **337**: 76-84.
- 39 Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010*, Vol. 59. 2010.
- 40 Badia X, Colombo J, Lara N, Llorens M, Olmos L, Sainz de los Terreros M, Varela J, Vilata J. Combination of qualitative and quantitative methods for developing a new Health Related Quality of Life measure for patients with anogenital warts. *Health Qual Life Outcomes*. 2005; **7**: 24.
- 41 Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, Lo Muzio L, De Rosa G, Bufo P. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer* 2011; **6**: 4.
- 42 Callaway C. Rethinking the head and neck cancer population. *Clin J Oncol Nurs* 2011; **15**: 165-70.
- 43 Psyrri A, Boutati E, Karageorgopoulou S. Human papillomavirus in head and neck cancers: biology, prognosis, hope of treatment, and vaccines. *Anticancer Drugs* 2011.
- 44 Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; **11**: 9-22.
- 45 Allen CT, Lewis JS, Jr., El-Mofty SK, Haughey BH, Nussenbaum B. Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. *Laryngoscope* 2010; **120**: 1756-72.
- 46 Lajer CB, von Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *APMIS* 2010; **118**: 510-9.
- 47 Baba M, Castillo A, Koriyama C, Yanagi M, Matsumoto H, Natsugoe S, Shuyama KY, Khan N, Higashi M, Itoh T, Eizuru Y, Aikou T, Akiba S. Human papillomavirus is frequently detected in gefitinib-responsive lung adenocarcinomas. *Oncol Rep* 2010; **23**: 1085-92.
- 48 Zhang DH, Zhang QY, Hong CQ, Chen JY, Shen ZY, Zhu Y. Prevalence and association of human papillomavirus 16, Epstein-Barr virus, herpes simplex vi-

- rus-1 and cytomegalovirus infection with human esophageal carcinoma: A case-control study. *Oncol Rep* 2011; **25**: 1731-8.
- 49 Ortoski RA, Kell CS. Anal cancer and screening guidelines for human papillomavirus in men. *J Am Osteopath Assoc* 2011; **111**: S35-43.
- 50 Rodríguez-Pinilla S, Rodríguez-Peralto J, Fernández-Figueras M. Transitional cell papilloma of the penis associated with human papilloma virus infection. Report of two cases. *Virchows Arch.* 2003; **442**: 601-4.
- 51 Wattleworth R. Human papillomavirus infection and the links to penile and cervical cancer. *J Am Osteopath Assoc* 2011; **111**: S3-10.
- 52 Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Nesi G, Geppetti P, Malossini G, Bartoletti R. Human papillomavirus and non-muscle invasive urothelial bladder cancer: potential relationship from a pilot study. *Oncol Rep* 2011; **25**: 485-9.
- 53 Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 6ª edn., Vol. 2. New York: McGraw-Hill Professional. 2003.
- 54 Azorín D, Rodríguez-Peralto J, García-García E, Salamanca J. Cutaneous papillary squamous cell carcinoma. Report of three new cases and review of the literature. *Virchows Arch.* 2003; **442**: 298-301.
- 55 Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiol* 2003; **157**: 218-26.
- 56 Pan American Health Organization. Human Papillomavirus Vaccines. A new tool for cancer prevention. 2005.
- 57 Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León. Presentación de la campaña de vacunación frente al virus del papiloma humano en Castilla y León. 2008.
- 58 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection. Report to Congress. 2004.
- 59 WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). *Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Spain*. 2007.
- 60 Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV Infection among Men: A Systematic Review of the Literature. *JID* 2006; **194**: 1044-57.
- 61 Nielson C, Flores R, Harris R, Abrahamsen M, Papenfuss M, Dunne E, Markowitz L, Giuliano A. Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution in Male Anogenital Sites and Semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; **16**: 1107-14.
- 62 Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduño JA, Cruz-Valdez A, Díaz V, Schiavon R, Hernández P, Kornegay JR, Hernández-Avila M, Franceschi S. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int. J. Cancer* 2006; **119**: 1934-9.
- 63 Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorincz A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000; **163**: 503-8.
- 64 Lüdicke F, Stalberg A, Vassilakos P, Major AL, Campana A. High- and Intermediate-Risk Human Papillomavirus Infection in Sexually Active Adolescent Females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; **14**: 171-4.
- 65 Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi L-F, Stern ME, Lee S-K, O'Reilly SF, Hawes SE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection in Men: Incidence and Risk Factors in a Cohort of University Students. *JID* 2007; **196**: 1128-36.

- 66 Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee J-H, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Jolles E, Nielson CM, Baggio ML, Silva R, Quiterio M. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; **17**: 2036-43.
- 67 Gomez-Roman JJ EC, Salas S, González-Morán MA, Perez-Mies B, García-Higuera I, Nicolás Martínez M, Val-Bernal JF. A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. *APMIS* 2009; **117**: 22-7.
- 68 Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 2645-54.
- 69 Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Kjaer SK. History of Genital Warts in 10,838 Women 20 to 29 Years of Age From the General Population: Risk Factors and Association With Papanicolaou Smear History. *Sexually Transmitted Diseases* 1997; **24**: 567-72.
- 70 De Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz N, Català I, Meijer CJLM, Snijders PJF, Herrero R, Bosch FX. Cervical Human Papillomavirus Infection in the Female Population in Barcelona, Spain. *Sexually Transmitted Diseases* 2003; **30**: 788-93.
- 71 Ishida W, Singto Y, Kanjanavirojkul N, Chatchawan U, Yuenyao P, Settheetham D, Ishida T. Co-risk factors for HPV infection in Northeastern Thai women with cervical carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2004; **5**: 383-6.
- 72 Wang S, Schiffman M, Herrero R, Carreon J, Hildesheim A, Rodriguez A, Bratti M, Sherman M, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Clayman B, Burk R, Viscidi R. 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**: 1269-74.
- 73 Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, Markowitz L, Unger ER. Epidemiology of Human Papillomavirus Infection and Abnormal Cytologic Test Results in an Urban Adolescent Population. *JID* 2004; **189**: 46-50.
- 74 Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Østerlind A, Meijer CJLM, Brule AJCvd. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex. Transm. Inf.* 2002; **78**: 215-8.
- 75 Syrjänen S, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J, Podistov J, Chemeris G, Sozaeva L, Lipova E, Tsidaeva I, Ivanchenko O, Pshepurko A, Zakharenko S, Nerovjna R, Kljukina L, Erokhina O, Branovskaja M, Nikitina M, Grujnberga V, Grujnberg A, Juschenko A, Johansson B, Tosi P, Cintonino M, Santopietro R, Syrjänen K. Sexual Habits and Human Papillomavirus Infection Among Females in Three New Independent States of the Former Soviet Union. *Sexually Transmitted Diseases* 2003; **30**: 680-4.
- 76 Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, Liaw K-L, Nygård J, Nygård M. The Burden of Genital Warts: A Study of Nearly 70,000 Women from the General Female Population in the 4 Nordic Countries. *JID* 2007; **196**: 1447-54.
- 77 Ho GYF, Studentsov Y, Hall CB, Bierman R, Beardsley L, Lempa M, Burk RD. Risk Factors for Subsequent Cervicovaginal Human Papillomavirus (HPV) In-

- fection and the Protective Role of Antibodies to HPV-16 Virus-Like Particles. *JID* 2002; **186**: 737-42.
- 78 Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GYF, Burk RD. Mediators of the Association Between Age of First Sexual Intercourse and Subsequent Human Papillomavirus Infection. *Pediatrics* 2002; **109**.
- 79 Moscicki A-B, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, Miller S, Clayton L, Farhat S, Broering J, Darragh T, Palefsky J. Risks for Incident Human Papillomavirus Infection and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Development in Young Females. *JAMA* 2001; **285**: 2995-3002
- 80 Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jørgensen HO, Meijer CJLM, Brule AJCvd. Acquisition and Persistence of Human Papillomavirus Infection in Younger Men: A Prospective Follow-up Study among Danish Soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 1528-33.
- 81 Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H, Rollason TP, Blomfield P, Young LS, Woodman CBJ. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: A longitudinal study. *Int. J. Cancer* 2005; **114**: 498-500.
- 82 Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of Female Human Papillomavirus Acquisition Associated with First Male Sex Partner. *JID* 2008; **197**: 279-82.
- 83 Giuliano AR, Papenfuss M, Schneider A, Nour M, Hatch K. Risk Factors for High-Risk Type Human Papillomavirus Infection among Mexican-American Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; **8**: 615-20.
- 84 Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernández-Ávila M, Lazcano-Ponce E. Determinants of Prevalence, Acquisition, and Persistence of Human Papillomavirus in Healthy Mexican Military Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 1710-6.
- 85 Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, Vanni AC, Baréa F, Frassini R, Xavier M, Paesi S. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res* 2006; **39**: 177-87.
- 86 Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, De Sanjosé S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Franceschi S. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002; **346**: 1105-12.
- 87 Wickenden C, Hanna N, Taylor-Robinson D, Harris JR, Bellamy C, Carroll P, Malcolm AD, Coleman DV. Sexual transmission of human papillomaviruses in heterosexual and male homosexual couples, studied by DNA hybridisation. *Genitourin Med* 1988; **64**: 34-8.
- 88 Bar-Am A, Niv J, Jaffo A, Peyser RM. Prevalence of human papillomavirus infection and HPV DNA among male partners of Israeli women with genital premalignant and human papillomavirus lesions. *Isr J Med Sci* 1995; **31**: 349-52.
- 89 Strand A, Rylander E, Wilander E, Zehbe I. HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV. *Acta Derm Venereol* 1995; **75**: 312-6.
- 90 Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Munoz N, Shah KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis* 1997; **176**: 353-61.

- 91 Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, van den Brule AJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 612-20.
- 92 Nicolau SM, Camargo CGC, Stávale JN, Castelo A, Dôres GB, Lörincz A, Rodrigues De Lima G. Human Papillomavirus DNA Detection in Male Sexual Partners of Women with Genital Human Papillomavirus Infection. *Urology* 2005; **65**: 251-55.
- 93 Giovannelli L, Bellavia C, Capra G, Migliore MC, Caleca M, Giglio M, Perino A, Matranga D, Ammatuna P. HPV group- and type-specific concordance in HPV infected sexual couples. *J Med Virol* 2007; **79**: 1882-8.
- 94 Ho L, Tay SK, Chan SY, Bernard HU. Sequence variants of human papillomavirus type 16 from couples suggest sexual transmission with low infectivity and polyclonality in genital neoplasia. *J Infect Dis* 1993; **168**: 803-9.
- 95 Hippelainen MI, Yliskoski M, Syrjanen S, Saastamoinen J, Hippelainen M, Saarikoski S, Syrjanen K. Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-infected women and their male sexual partners. *Sex Transm Dis* 1994; **21**: 76-82.
- 96 Baken LA, Koutsky LA, Kuypers J, Kosorok MR, Lee SK, Kiviat NB, Holmes KK. Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. *J Infect Dis* 1995; **171**: 429-32.
- 97 Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel CA, Chichareon S, Eluf-Neto J, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, Bosch FX, Muñoz N. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer*. 2002; **86**: 705-11.
- 98 Benevolo M, Mottolese M, Marandino F, Carosi M, Diodoro MG, Sentinelli S, Visca P, Rollo F, Mariani L, Vocaturo G, Sindico R, Terrenato I, Donnorso RP, Vocaturo A. HPV prevalence among healthy Italian male sexual partners of women with cervical HPV infection. *J Med Virol* 2008; **80**: 1275-81.
- 99 Varela JA, Otero L, Junquera ML, Melón S, del Valle A, Vázquez F. Investigación de infecciones de transmisión sexual en varones heterosexuales asintomáticos pareja de mujeres con neoplasia cervical intraepitelial. *Actas Dermosifiliogr* 2006; **97**: 319-22.
- 100 Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology* 2010; **21**: 31-7.
- 101 Rodríguez Pichardo A. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en ETS. 2004. Disponible en: www.e-derma.org/descargas/PROTOCOLOETS.pdf. [Fecha de acceso: 9 de julio de 2010]
- 102 Bouza E, Hellín T, Rodríguez Pichardo A, Ribera E. Protocolos clínicos SEIMC. VIII. Enfermedades de transmisión sexual. 2009. Disponible en: www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/proto8.htm [Fecha de acceso: 9 de julio de 2010]
- 103 Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Berkhof J, Hesselink AT, Lettink M, Starink TM, Stoof TJ, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV-associated flat penile lesions in men of a non-STD hospital population: less frequent and smaller in size than in male sexual partners of women with CIN. *Int J Cancer* 2005; **113**: 36-41.

-
- 104 McGinley K, Hey W, Sussman D, Brown G. Human papillomavirus testing in men. *J Am Osteopath Assoc* 2011; **111**: S26-8.
- 105 Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts. *Clin Infect Dis* 1998; **27**: 796-806.
- 106 Giménez F, Costa e Silva I, Daumas A, Araújo J, Medeiros S, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in hiv-positive patients. *Arq. Gastroenterol* 2011; **48**: 136-45.
- 107 Melsheimer P, Kaul S, Dobeck S, Bastert G. Immunocytochemical detection of HPV high-risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as compared with detection of HPV L1 DNA. *Acta Cytol* 2003; **47**: 124-8.
- 108 Fiedler M, Muller-Holzner E, Viertler HP, Widschwendter A, Laich A, Pfister G, Spoden GA, Jansen-Durr P, Zwerschke W. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. *FASEB J* 2004; **18**: 1120-2.
- 109 Li Y, Nichols MA, Shay JW, Xiong Y. Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependent kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product pRb. *Cancer Res* 1994; **54**: 6078-82.
- 110 Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, Kurman RJ, Schmidt D, Stoler M, von Knebel Doeberitz M. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002; **26**: 1389-99.
- 111 Jacobs MV, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Dillner J, Forslund O, Johansson B, von Knebel Doeberitz M, Meijer CJ, Meyer T, Nindl I, Pfister H, Stockfleth E, Strand A, Wadell G, Walboomers JM. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol* 1999; **52**: 498-503.
- 112 *Clinical Arrays. Papillomavirus Humano. Manual de instrucciones.* Coslada: Genomica. 2007.
- 113 Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; **338**: 423-8.

ANEXOS

ANEXO I: DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña _____ de _____ años de edad y con DNI nº _____, manifiesto que he sido informado/a a mi entera satisfacción sobre el planteamiento y objeto del estudio sobre “INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS Y CONCORDANCIA DEL TIPO VIRAL”.

Se me ha explicado que se me harán unas preguntas sobre aspectos personales, se me hará un reconocimiento general de los genitales, que incluirá prueba del ácido acético, y se me tomarán muestras de epitelio del área genital con una torunda a fin de detectar la presencia de DNA del virus del papiloma humano. Todos estos procedimientos son indoloros y carecen de efectos secundarios significativos. Se llevarán a cabo en varias ocasiones.

He sido informado además de que todo el estudio será hecho en condiciones que garanticen la confidencialidad de los datos obtenidos, ya sea durante las entrevistas verbales como los que se deriven de las exploraciones y pruebas practicadas. Los datos serán incluidos en un fichero que estará sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a participar en el estudio sobre “INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN VARONES PAREJA DE MUJERES INFECTADAS Y CONCORDANCIA DEL TIPO VIRAL”.

Salamanca, a _____ de _____ de _____.

Fdo. D/Dña _____

ANEXO II: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ADMINISTRATIVOS

NÚMERO DE REGISTRO

FECHA DE INCORPORACIÓN: _____

Datos de filiación del paciente:

- Nombre: _____
- Edad: _____
- Teléfono: _____

Datos de su pareja:

- Nombre: _____
- Edad: _____
- NHC: _____
- Tipos de VPH aislados: _____
- Fecha de estudio en ginecología: _____
- Patología detectada: _____

Resultados del estudio:

- Primera visita: _____
- Segunda visita: _____
- Tercera visita: _____

ANEXO III: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS CONFIDENCIALES

NÚMERO DE REGISTRO

VISITA NÚMERO

FECHA: _____

FECHA ESTIMADA DE PRÓXIMA VISITA: _____

Datos del paciente:

- ¿Padece alguna enfermedad importante? Sí No
¿Cuál? _____
- ¿Ha tenido alguna enfermedad de transmisión sexual? Sí No
¿Cuál? _____
- ¿Es usted fumador? Sí No
- ¿Cuánto tiempo lleva con su actual pareja? _____
- ¿Con qué frecuencia mantiene relaciones sexuales con ella? _____
- ¿Utiliza siempre preservativo? Sí No
- ¿Cuándo tuvo relaciones sexuales con su pareja por última vez? _____
- Antes de que su pareja fuese a la consulta de ginecología, ¿cuándo fue la última vez que tuvo relaciones sexuales con ella? _____
- ¿Tiene o ha tenido en algún momento relaciones sexuales con alguna persona fuera de su relación de pareja? Sí No
¿Cuánto tiempo hace desde la última vez? _____
¿Con qué frecuencia? _____
¿Con cuántas personas distintas de su pareja habitual ha tenido relaciones sexuales? _____
- ¿Ha utilizado siempre preservativos? Sí No

-
- Antes de la pareja que tiene ahora, ¿tuvo otra pareja? Sí No
 ¿Hace cuánto tiempo? _____
 ¿Cuándo tuvo relaciones sexuales con ella por última vez? _____
 ¿Cuántas parejas ha tenido a lo largo de su vida? _____
 ¿Utilizó siempre preservativos con sus otras parejas? Sí No

 - ¿Alguna vez ha tenido relaciones homosexuales? Sí No
 ¿Hace cuánto tiempo? _____
 ¿Cuándo fue la última vez? _____
 ¿Usó preservativos? Sí No

Datos de la pareja:

- ¿Su pareja tiene alguna enfermedad? Sí No
 ¿Cuál? _____
- ¿Su pareja ha tenido alguna enfermedad de transmisión sexual? Sí No
 ¿Cuál? _____
- ¿Su pareja fuma? Sí No
- ¿Su pareja toma la píldora anticonceptiva? Sí No

- Antes de estar con usted, ¿su pareja tuvo otra pareja? Sí No
 ¿Cuánto tiempo hace? _____
 ¿Cuántas parejas ha tenido su pareja a lo largo de su vida? _____

- ¿Sabe usted si, estando ya con usted, su pareja ha tenido relaciones sexuales con otras personas? Sí No
 ¿Cuánto tiempo hace? _____
 ¿Con qué frecuencia? _____

Exploración física:

- Lesiones sugerentes de infección por VPH a la inspección
- Lesiones sugerentes de infección por VPH con ácido acético
- Circuncisión