

Prevalencia y determinantes de la infección por virus de papiloma humano en mujeres jóvenes de Guanacaste y Puntarenas, Costa Rica, 2004-2005

Loretto J Carvajal, M Gral, M en Epidem,^(1,2) Rolando Herrero, Oncól, D en Epidem,⁽²⁾ María M Angulo, M Gral, M en Epidem,⁽³⁾ John Schussler, L en Ing Quím,⁽⁴⁾ Carolina Porras, Microb, M en Epidem,⁽²⁾ Rebeca Ocampo, M Gral,⁽²⁾ Bernal Cortés, Farmac,⁽²⁾ Viviana Loría, M Gral,⁽²⁾ Hariane Castrillo, L en Psic,⁽²⁾ Byron Romero, M Gral,⁽²⁾ Gloriana Barrientos, L en Enf,⁽²⁾ Karla Coronado, L en Admon,⁽²⁾ Carlos Ávila, L en Ing en Sist,⁽²⁾ Allan Hildesheim, D en Epidem,⁽¹⁾ Ana C Rodríguez, M Gral, M en SP,⁽⁵⁾ Silvia E Jiménez, M en Epidem,⁽⁶⁾ Aimée R Kreimer, D en Epidem,^(1,*) Mónica S Sierra, D en Epidem,^(1,*) en representación del Ensayo de Vacunación de Costa Rica (CVT).

Carvajal LJ, Herrero R, Angulo MM, Schussler J, Porras C, Ocampo R, Cortés B, Loría V, Castrillo H, Romero B, Barrientos G, Coronado K, Ávila C, Hildesheim A, Rodríguez AC, Jiménez SE, Kreimer AR, Sierra MS. Prevalencia y determinantes de la infección por virus de papiloma humano en mujeres jóvenes de Guanacaste y Puntarenas, Costa Rica, 2004-2005. *Salud Publica Mex.* 2023;65:253-264. <https://doi.org/10.21149/14286>

Carvajal LJ, Herrero R, Angulo MM, Schussler J, Porras C, Ocampo R, Cortés B, Loría V, Castrillo H, Romero B, Barrientos G, Coronado K, Ávila C, Hildesheim A, Rodríguez AC, Jiménez SE, Kreimer AR, Sierra MS. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in young women from Guanacaste and Puntarenas, Costa Rica, 2004-2005. *Salud Publica Mex.* 2023;65:253-264. <https://doi.org/10.21149/14286>

Resumen

Objetivo. Estimar la prevalencia e identificar determinantes de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres jóvenes (18-25 años). **Material y métodos.** Se analizaron datos de 5 871 mujeres sexualmente activas a quienes se les realizó una entrevista y toma de muestras cervicouterinas para detección de VPH y citología durante la visita de reclutamiento del Ensayo de Vacunación contra VPH16/18 en Costa Rica. Se calculó la prevalencia total para cualquier tipo de VPH y tipos oncogénicos, no oncogénicos y específicos, con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se utilizó regresión logística múltiple paso-a-paso para identificar determinantes asociados con la infección. **Resultados.** La prevalencia total de VPH fue 50.0% (IC95% 48.8,51.3) y por tipos oncogénicos fue 33.8% (IC95% 32.6,35.0). EIVPH-16 fue

Abstract

Objective. To estimate the prevalence and identify the determinants of human papillomavirus (HPV) infection in young women (18-25 years). **Materials and methods.** We analyzed data from 5 871 sexually active women who underwent an interview and cervical swab collection for HPV screening and cytology during the enrollment visit of the HPV16/18 Vaccination Trial in Costa Rica. We calculated the total prevalence for any type of HPV, and oncogenic, non-oncogenic and specific types, with 95% confidence intervals (95%CI). We used stepwise multiple logistic regression to identify determinants associated with infection. **Results.** The total prevalence of HPV was 50.0% (95%CI 48.8,51.3) and the prevalence by oncogenic types was 33.8% (95%CI 32.6,35.0). HPV-16 was the most prevalent type (8.3%, 95%CI

* Estos autores supervisaron el trabajo en conjunto

- (1) Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA,
- (2) Agencia Costarricense de Investigaciones Biomédicas, Fundación INCIENSA. San José, Costa Rica,
- (3) Área Rectora de Salud de Garabito, Ministerio de Salud, Jacó, Puntarenas, Costa Rica.
- (4) Information Management Services, Silver Spring, Maryland, USA,
- (5) Consultora independiente. San José, Costa Rica,
- (6) Westat, Rockville, Maryland, USA,

Fecha de recibido: 6 de septiembre de 2022 • **Fecha de aceptado:** 6 de enero de 2023 • **Publicado en línea:** 21 de abril de 2023
 Autor de correspondencia: Loretto J. Carvajal, Cancer Prevention Fellow, Infections and Immunoepidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, 9609 Medical Center Drive Rockville, MD 20850-9761
 Correo electrónico: loretto.carvajal@nih.gov

Licencia: CC BY-NC-SA 4.0

el tipo más prevalente (8.3%, IC95% 7.6,9.0). Los determinantes asociados con un alto riesgo de infección prevalente por VPH oncogénicos fueron no estar casada/unión libre, >1 compañero sexual, infección concomitante por *Chlamydia trachomatis*, y entre aquellas con un único compañero sexual en su vida, un compañero con antecedente de múltiples compañeras sexuales. **Conclusión.** Se confirma la asociación de las infecciones por VPH oncogénicos con el comportamiento sexual de la mujer y se destacan los comportamientos del compañero sexual.

Palabras clave: Virus de papiloma humano; prevalencia; oncogénicos; conducta sexual; compañero sexual; *Chlamydia trachomatis*

7.6,9.0). Determinants associated with a high risk of prevalent oncogenic HPV infection were: not being married/common-law marriage, >1 sexual partner, concomitant *Chlamydia trachomatis* infection, and among those with only one sexual partner in their lifetime, a partner with history of multiple sexual partners. **Conclusion.** The association of oncogenic HPV infections with the sexual behavior of women is confirmed and the behavior of the sexual partner is highlighted.

Keywords: Human papillomavirus; prevalence; oncogenic; sexual behavior; sex partner; *Chlamydia trachomatis*

La infección persistente por virus de papiloma humano (VPH) oncogénicos es una causa necesaria para el desarrollo de cáncer cervicouterino.¹ Las vacunas actuales contra el VPH proporcionan una protección eficaz y duradera contra los VPH-16 y VPH-18, responsables de causar ~70% de los casos de cáncer cervicouterino alrededor del mundo.²

En 2020, el cáncer cervicouterino fue la cuarta causa de incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres costarricenses, con tasas anuales de 11.7 y 5.4 por cada 100 000 mujeres, respectivamente.³ Guanacaste y Puntarenas han presentado históricamente tasas de incidencia y mortalidad ~20%-28% más altas que el resto de Costa Rica⁴ debido a realización de pruebas de Papanicolaou de calidad subóptima e infrecuente, y falta de tratamiento de lesiones cervicales precancerosas.⁵

En 2019, Costa Rica incluyó en su esquema de vacunación la vacuna contra VPH dirigida a niñas de 10 años para la prevención del cáncer cervicouterino. Es necesario aportar datos de prevalencia de la infección previos a la implementación de la vacunación ya que no existe una encuesta nacional del VPH para evaluar su impacto a futuro. También es relevante investigar el papel del compañero sexual de la mujer en la prevalencia de infección por VPH, ya que hay muy pocos datos publicados.⁶ Este tipo de evaluaciones son útiles para informar el desarrollo de nuevas estrategias de prevención en Costa Rica. Este estudio describe la prevalencia y determinantes de la infección por VPH en mujeres jóvenes costarricenses sexualmente activas, no vacunadas contra VPH.

Material y métodos

Diseño del CVT

El ensayo clínico de la vacuna bivalente contra el VPH en Costa Rica (CVT, clinicaltrials.gov NCT00128661) es

un estudio aleatorizado controlado diseñado para evaluar la eficacia de la vacuna bivalente para prevenir el precáncer cervicouterino. Los detalles de la metodología del estudio se han publicado previamente.² En breve, se incluyeron mujeres no embarazadas o en periodo de lactancia, las cuales firmaron y entendieron el consentimiento informado, y tenían 18-25 años, utilizaban un método de anticoncepción durante el periodo de vacunación, y estaban en buen estado de salud y sin histerectomía. En la visita de reclutamiento las participantes respondieron un cuestionario que incluyó detalles sociodemográficos, historia sexual y reproductiva, anticoncepción y antecedente de tabaquismo; a quienes reportaron haber tenido un único compañero sexual en su vida se les realizaron preguntas adicionales sobre el compañero sexual. La elegibilidad para la vacunación se determinó mediante una historia médica y un examen físico. A las mujeres sexualmente activas se les realizó un examen pélvico. Se reclutaron 7 466 mujeres de Guanacaste y Puntarenas, se distribuyeron aleatoriamente 1:1 a recibir 3-dosis (0, 1 y 6 meses) de 0.5 ml de la vacuna bivalente contra VPH16/18 o la vacuna control contra la hepatitis A, inyectadas intramuscularmente en la región deltoidea.

Aspectos éticos

CVT fue aprobado por los Comités Éticos Científicos del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud y del Instituto Nacional de Cáncer de USA.

Recolección de muestras y pruebas de laboratorio

Para la citología de base líquida y pruebas de detección de ADN de VPH, se recolectaron células cervicales con un cepillo y se colocaron en solución PreservCyt. En el

laboratorio se extrajeron dos alícuotas de 0.5 mL para detección y genotipificación de VPH y preparación de láminas de citología para evaluar la presencia de infecciones (ej., Herpes simple 2), pero no se incluyó en el análisis por su baja frecuencia.⁷ El volumen residual se utilizó para pruebas de captura de híbridos para detección de VPH, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Detección de ADN VPH y genotipificación

Todas las muestras cervicales fueron sometidas a un sistema de inmunoensayo enzimático (DEIA) de ADN de VPH, seguido de genotipificación con el método LiPA25 versión 1. LiPA25 identifica 25 genotipos de VPH oncogénicos (VPH-16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 y VPH-68/73) y no oncogénicos (VPH-6/11/34/40/42/43/44/53/54/66/70/74).² Este método es muy robusto para estudiar la historia natural del VPH y la eficacia de las vacunas contra el VPH^{8,9} y ha sido utilizado para obtener la aprobación regulatoria de la vacuna Cervarix.¹⁰ Sin embargo, no se utiliza para manejo clínico debido a su alta especificidad.

Una muestra cervical se catalogó como positiva por “cualquier tipo de VPH” si fue positiva por ≥ 1 de los 40 tipos de VPH evaluados por DEIA; positiva por “cualquier tipo oncogénico” si cualquiera de los tipos oncogénicos fue detectado; positiva por “cualquier tipo no oncogénico” si se detectó solamente algún tipo no oncogénico en la ausencia de un tipo oncogénico; y “no caracterizadas” si fueron DEIA positivo, pero LiPA25 negativo.

Para asegurarse de que todas las infecciones por VPH-16 y VPH-18 fueran detectables, todas aquellas muestras que fueron DEIA positivas, pero negativas por LiPA25, también se sometieron a pruebas utilizando cebadores específicos para VPH-16 y VPH-18.²

Análisis estadístico

De las 7 466 mujeres reclutadas, se excluyeron de este análisis 1 595 mujeres (1 592 no habían iniciado actividad sexual y en tres no se realizó examen pélvico), así que se incluyeron 5 871 mujeres, quienes reportaron ser sexualmente activas y se les realizó un examen pélvico. Se calculó la prevalencia y los intervalos de confianza al 95% (IC95%) de una o más (1+) infecciones por cualquier tipo de VPH, 1+ infección oncogénica, 1+ infección no oncogénica, e infecciones no caracterizadas. Una mujer puede tener una o más infecciones por VPH al mismo tiempo, lo que se calculó la prevalencia de infecciones únicas y múltiples.

Se utilizaron modelos de regresión logística para estimar la asociación entre tener infección oncogénica

prevalente con 1+ tipos y cada uno de los determinantes seleccionados (edad, indicadores socioeconómicos, antecedente de tabaquismo (ha fumado alguna vez en la vida), antecedentes sexuales, antecedentes reproductivos, uso de anticonceptivos, condón, anticonceptivos orales, e índice de masa corporal [IMC]) y se calcularon los OR (razón de momios) crudos con su correspondiente IC95%.

Posteriormente, se realizó una regresión logística múltiple paso-a-paso para construir el modelo final ajustado; se estableció un nivel de significancia de 0.1 para seleccionar la entrada de las variables y 0.05 para seleccionar las variables que permanecerían en el modelo final. Los modelos finales también fueron ajustados por la edad de la participante. Se reportan OR ajustados (ORa) con su IC95%. En el análisis restringido al grupo de mujeres que reportó tener un único compañero sexual en su vida se incluyeron las variables que fueron estadísticamente significativas en el modelo final ajustado de la cohorte de 5 871 mujeres, se agregaron las variables del compañero sexual y se siguieron los mismos pasos descritos anteriormente para generar los modelos ajustados.

El análisis estadístico se realizó utilizando PROC LOGISTIC de SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Resultados

Características de las mujeres

La mediana de edad fue 21 años, 15.3% tenía educación universitaria y 52.4% vivía casada/unión libre. La mediana de edad de la primera relación sexual fue 17 años y la mediana de años de actividad sexual fue 4. El 42.3% había tenido un único compañero sexual en su vida. Un 96.7% reportó historia de uso de algún método anticonceptivo, 76.8% utilizó anticonceptivos orales y 60.4% utilizó condón alguna vez. El 42% de las mujeres nunca habían estado embarazadas, 56.1% tenía un IMC de 18.5-24.9 kg/m², y 83.9% nunca había fumado. El 0.8% de las participantes presentaba una infección por *Neisseria gonorrhoeae* y 14.2% por *Chlamydia trachomatis* (cuadro 1).

Prevalencia de la infección cervical por VPH

La prevalencia de la infección cervical por VPH fue de 50.0% (IC95% 48.8,51.3) para cualquier tipo, 33.8% (IC95% 32.6,35.0) para tipos oncogénicos y 18.1% (IC95% 17.2,19.1) para tipos no oncogénicos. Aproximadamente 24.0% (IC95% 22.9,25.1) de las mujeres estaban infectadas por un único tipo de VPH, 18.2% (IC95% 17.3,19.2) tenía infección por al menos 2 tipos y 7.8% (IC95% 7.2,8.5) tenía infección no caracterizada.

Los VPH oncogénicos más prevalentes fueron el VPH-16 (8.3%, IC95% 7.6,9.0), VPH-52 (6.7%, IC95% 6.1,7.4) y VPH-51 (5.4%, IC95% 4.9,6.0). El 11.0% (IC95%

10.2,11.8) de mujeres presentaba infección por VPH-16 y VPH-18 combinados, y 3.3% (IC95% 2.9,3.8) infección por VPH-6 y VPH-11 combinados (cuadro II).

Cuadro I
CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES DE 18-25 AÑOS SEXUALMENTE ACTIVAS, PARTICIPANTES DE VISITA DE RECLUTAMIENTO DEL ENSAYO DE VACUNACIÓN COSTA RICA, 2004-2005 (N=5 871)

Característica	n*	%	Característica	n*	%
Edad al reclutamiento (años)			Uso de métodos anticonceptivos		
18-21	2 972	50.6	Nunca	192	3.3
22-25	2 899	49.4	Alguna vez	5 675	96.7
Total	5 871	100	Total	5 867	100
Grado de escolaridad (años)			Uso de anticonceptivos orales		
<7	1 859	31.7	Nunca	1 358	23.2
7-9	1 392	23.7	Alguna vez	4 498	76.8
≥ 10 + vocacional	1 718	29.3	Total	5 856	100
Universidad	895	15.3	Uso de condón		
Total	5 864	100	Nunca	2 323	39.6
Casada o unión libre			Alguna vez	3 539	60.4
Sí	3 076	52.4	Total	5 862	100
No	2 789	47.6	Número de embarazos a término		
Total	5 865	100	0	2 469	42.1
Edad de la primera relación sexual (años)			1-2	3 121	53.2
15 o menos	1 855	31.6	≥ 3	281	4.8
16-17	2 101	35.8	Total	5 871	100
≥18	1 906	32.5	Índice de masa corporal		
Total	5 862	100	Bajo peso (<18.5kg/m ²)	359	6.1
Años de actividad sexual			Normal (18.5-24.9 kg/m ²)	3 292	56.1
0-2	1 754	29.9	Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²)	1 413	24.1
3-4	1 543	26.3	Obesidad (≥30 kg/m ²)	807	13.7
5-7	1 638	27.9	Total	5 871	100
7 o más	927	15.8	Antecedente de tabaquismo		
Total	5 862	100	Nunca	4 921	83.9
Número de compañeros sexuales			Alguna vez	944	16.1
1	2 478	42.3	Total	5 865	100
2-3	2 410	41.1	Infección por <i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
≥ 4	969	16.5	Sí	49	0.8
Total	5 857	100	No	5 782	99.2
Frecuencia mensual de relaciones sexuales			Total	5 831	100
1 o menos	1 045	18.1	Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i>		
2-4	1 557	27.0	Sí	827	14.2
5-9	1 290	22.3	No	5 002	85.8
≥ 10	1 885	32.6	Total	5 829	100
Total	5 777	100			

* Número total de participantes varía por datos faltantes para algunas características

Cuadro II
PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VPH EN MUJERES DE 18-25 AÑOS, PARTICIPANTES DE VISITA DE RECLUTAMIENTO DEL ENSAYO DE VACUNACIÓN COSTA RICA, 2004-2005, POR TIPO ESPECÍFICO Y CATEGORÍA

VPH	Mujeres sexualmente activas (n=5 871)			Mujeres con un único compañero sexual (n=2 478)		
	No. de infecciones	Prevalencia general % (IC95%)	% VPH positivo	No. de infecciones	Prevalencia general % (IC95%)	% VPH positivo
Cualquier tipo*	2 938	50.0 (48.8-51.3)	100	893	36.0 (34.2-37.9)	100
Cualquier tipo oncogénico	1 983	33.8 (32.6-35.0)	67.5 (65.8-69.2)	565	22.8 (21.2-24.5)	63.3 (60.1-66.4)
16/18	646	11.0 (10.2-11.8)	22.0 (20.5-23.5)	156	6.3 (5.4-7.3)	17.5 (15.1-20.1)
16	488	8.3 (7.6-9.0)	16.6 (15.3-18.0)	112	4.5 (3.8-5.4)	12.5 (10.5-14.8)
52	395	6.7 (6.1-7.4)	13.4 (12.2-14.7)	109	4.4 (3.6-5.3)	12.2 (10.2-14.5)
51	318	5.4 (4.9-6.0)	10.8 (9.7-12.0)	70	2.8 (2.2-3.5)	7.8 (6.2-9.7)
31	272	4.6 (4.1-5.2)	9.3 (8.2-10.3)	73	2.9 (2.3-3.7)	8.2 (6.5-10.1)
56	239	4.1 (3.6-4.6)	8.1 (7.2-9.2)	63	2.5 (2.0-3.2)	7.1 (5.5-8.9)
39	229	3.9 (3.4-4.4)	7.8 (6.9-8.8)	61	2.5 (1.9-3.1)	6.8 (5.3-8.6)
18	188	3.2 (2.8-3.7)	6.4 (5.6-7.3)	49	2.0 (1.5-2.6)	5.5 (4.1-7.1)
68/73	187	3.2 (2.8-3.7)	6.4 (5.5-7.3)	63	2.5 (2.0-3.2)	7.1 (5.5-8.9)
58	183	3.1 (2.7-3.6)	6.2 (5.4-7.1)	48	1.9 (1.4-2.5)	5.4 (4.0-7.0)
45	129	2.2 (1.8-2.6)	4.4 (3.7-5.2)	39	1.6 (1.1-2.1)	4.4 (3.2-5.9)
59	104	1.8 (1.5-2.1)	3.5 (2.9-4.3)	31	1.3 (0.9-1.7)	3.5 (2.4-4.8)
35	101	1.7 (1.4-2.1)	3.4 (2.8-4.1)	25	1.0 (0.7-1.5)	2.8 (1.9-4.0)
33	89	1.5 (1.2-1.9)	3.0 (2.5-3.7)	20	0.8 (0.5-1.2)	2.2 (1.4-3.4)
Cualquier tipo no oncogénico	1 064	18.1 (17.2-19.1)	36.2 (34.5-38.0)	296	11.9 (10.7-13.3)	33.1 (30.1-36.3)
6 y 11	193	3.3 (2.9-3.8)	6.6 (5.7-7.5)	44	1.8 (1.3-2.4)	4.9 (3.6-6.5)
53	238	4.1 (3.6-4.6)	8.1 (7.2-9.1)	61	2.5 (1.9-3.1)	6.8 (5.3-8.6)
66	215	3.7 (3.2-4.2)	7.3 (6.4-8.3)	61	2.5 (1.9-3.1)	6.8 (5.3-8.6)
70	149	2.5 (2.2-3.0)	5.1 (4.3-5.9)	47	1.9 (1.4-2.5)	5.3 (3.9-6.9)
6	131	2.2 (1.9-2.6)	4.5 (3.8-5.3)	23	0.9 (0.6-1.4)	2.6 (1.7-3.8)
74	120	2.0 (1.7-2.4)	4.1 (3.4-4.8)	38	1.5 (1.1-2.1)	4.3 (3.1-5.7)
54	113	1.9 (1.6-2.3)	3.8 (3.2-4.6)	32	1.3 (0.9-1.8)	3.6 (2.5-5.0)
44	89	1.5 (1.2-1.9)	3.0 (2.5-3.7)	18	0.7 (0.4-1.1)	2.0 (1.2-3.1)
43	79	1.3 (1.1-1.7)	2.7 (2.1-3.3)	25	1.0 (0.7-1.5)	2.8 (1.9-4.0)
11	67	1.1 (0.9-1.4)	2.3 (1.8-2.9)	21	0.8 (0.5-1.3)	2.4 (1.5-3.5)
40	57	1.0 (0.7-1.2)	1.9 (1.5-2.5)	14	0.6 (0.3-0.9)	1.6 (0.9-2.6)
34	15	0.3 (0.1-0.4)	0.5 (0.3-0.8)	4	0.2 (0.1-0.4)	0.4 (0.1-1.1)
42	12	0.2 (0.1-0.3)	0.4 (0.2-0.7)	2	0.1 (0.0-0.3)	0.2 (0.0-0.7)
No caracterizadas	459	7.8 (7.2-8.5)	15.6 (14.3-17.0)	169	6.8 (5.9-7.9)	18.9 (16.5-21.6)
Infección única	1 409	24.0 (22.9-25.1)	48.0 (46.2-49.8)	469	18.9 (17.4-20.5)	52.5 (49.2-55.8)
Infección múltiple	1 070	18.2 (17.3-19.2)	36.4 (34.7-38.2)	255	10.3 (9.1-11.5)	28.6 (25.7-31.6)

* Incluye infecciones no caracterizadas, únicas y múltiples

Determinantes de la infección prevalente por VPH oncogénico

Según el modelo multivariado ajustado (cuadro III), tener 18-21 años (ORa 1.12 [IC95% 0.99,1.26] vs. 22-25 años), no estar casada/unión libre (ORa 1.71 [IC95% 1.51,1.93] vs. sí), antecedente de ≥ 4 compañeros sexuales (ORa 2.86 [IC95% 2.41,3.39] vs. solamente uno), haber utilizado algún método anticonceptivo alguna vez (ORa 1.49 [IC95% 1.06,2.08] vs. no), haber fumado alguna vez (ORa 1.19 [IC95% 1.02,1.39] vs. nunca), presentar infección concomitante con *Chlamydia trachomatis* (ORa 1.85 [IC95% 1.58,2.16] vs. no) se asociaron con un mayor riesgo de presentar infección prevalente por VPH oncogénico. Se encontró una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de infección con el aumento del IMC (p -tendencia=0.001). No se observaron asociaciones estadísticamente significativas con los otros determinantes evaluados y la infección prevalente por VPH oncogénico.

Prevalencia de la infección por VPH y determinantes de la infección prevalente por VPH oncogénico en mujeres con un único compañero sexual en su vida

La prevalencia de la infección cervical por VPH entre las mujeres con un único compañero sexual fue de 36.0% (IC95% 34.2,37.9) para cualquier tipo, 22.8% (IC95% 21.2,24.5) para tipos oncogénicos, 11.9% (IC95% 10.7,13.3) para tipos no oncogénicos. El 18.9% (IC95% 17.4,20.5) estaban infectadas por un único tipo de VPH. Los VPH oncogénicos más comunes fueron VPH-16 (4.5% IC95% 3.8,5.4), VPH-52 (4.4% IC95% 3.6,5.3) y VPH-31 (2.9% IC95% 2.3,3.7) (cuadro II).

Según el modelo multivariado ajustado (cuadro IV), no estar casada/unión libre (ORa 1.47 [IC95% 1.14,1.88] vs. sí); haber utilizado algún método anticonceptivo alguna vez (ORa 2.56 [IC95% 1.13,5.83] vs. no) y presentar infección concomitante con *Chlamydia trachomatis* (ORa 2.39 [IC95% 1.70,3.37] vs. no) se asociaron con un mayor riesgo de presentar infección prevalente por VPH oncogénico. Si su único compañero sexual había fumado alguna vez (ORa 1.59 [IC95% 1.25,2.02] vs. nunca), tenía un alto número de compañeras sexuales (p -tendencia= <0.001) y tenía ≥ 7 años de escolaridad (p -tendencia 0.037) se asoció con un mayor riesgo de presentar infección prevalente por VPH oncogénico. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre las otras características del compañero sexual evaluadas y la infección prevalente por VPH.

Discusión

Este estudio provee información sobre los determinantes de la infección por VPH en mujeres jóvenes sexualmente activas que participaron en el CVT. Los presentes resultados son consistentes con otros estudios que muestran que el comportamiento sexual de la mujer¹¹⁻¹³ y de su compañero sexual^{11,13,14} se asocia significativamente con el riesgo de infección oncogénica prevalente, al igual que el uso de métodos anticonceptivos¹⁵ y antecedentes de tabaquismo.^{16,17}

Se observó que la prevalencia de la infección por VPH en mujeres sexualmente activas fue alta (50.0% [IC95% 48.8,51.3] y 36.0% [IC95% 34.2,37.9] en el análisis restringido a mujeres con un único compañero sexual) con predominio de tipos oncogénicos como VPH-16 y VPH-52, potencialmente prevenibles mediante la vacunación. No obstante, se ha reportado una prevalencia más baja (~25%) en mujeres latinoamericanas ≤ 25 años con citología normal.¹⁸ Los cinco tipos oncogénicos más comunes reportados en las Américas en mujeres con citología normal son VPH-16, VPH-51, VPH-31, VPH-52, y VPH-18,¹⁹ sin embargo, en este estudio el VPH-18 ocupó el séptimo lugar. Estas diferencias podrían deberse a la variabilidad de pruebas de laboratorio utilizadas (ej., especificidad de la prueba, tipo de cebadores); además, el patrón de comportamiento sexual y la edad de las cohortes analizadas podrían explicar las diferencias entre regiones geográficas.

Se confirma la estrecha asociación de la infección por VPH con el comportamiento sexual de las mujeres. Aquéllas con ≥ 4 compañeros sexuales tenían casi cuatro veces el riesgo de presentar infección, consistente con otros estudios.^{11,12} Se observa que las mujeres con infección concomitante con *Chlamydia trachomatis* tenían 2.3 veces el riesgo de infección por VPH oncogénico que aquéllas sin *Chlamydia trachomatis*. La infección por *Chlamydia trachomatis* es la infección bacteriana de transmisión sexual más prevalente y puede ser un indicador de comportamiento sexual de riesgo relativamente alto.²⁰

Entre las mujeres que reportaron tener solo un compañero sexual en su vida, se corroboró la influencia del comportamiento sexual, antecedentes de tabaquismo y educación del compañero sexual en la positividad del VPH oncogénico. Se ha mostrado que el riesgo de infección en la mujer aumenta significativamente con un alto número de compañeras sexuales del compañero.^{6,13,14} Aunque el antecedente de tabaquismo del compañero sexual no se ha estudiado ampliamente, se ha encontrado una asociación modesta entre el tabaquismo pasivo (incluye un familiar fumador que vive

Cuadro III
DETERMINANTES DE LA INFECCIÓN PREVALENTE POR VPH ONCOGÉNICO EN MUJERES SEXUALMENTE ACTIVAS DE 18-25 AÑOS, PARTICIPANTES DE VISITA DE RECLUTAMIENTO DEL ENSAYO DE VACUNACIÓN DE COSTA RICA, 2004-2005 (N=5 871)

Característica	Número de participantes*	Infección por VPH oncogénico		
		Participantes positivas por VPH (%)	RM crudo (IC95%)	RMa (IC95%) [‡]
Edad al reclutamiento (años)				
18-21	2 972	1 058 (53.4)	1.18 (1.06-1.31)	1.12 (0.99-1.26)
22-25	2 899	925 (46.6)	Ref	Ref
Grado de escolaridad (años)				
<7	1 859	554 (28.0)	Ref	
7-9	1 392	467 (23.6)	1.19 (1.02-1.38)	
≥ 10 + vocacional	1 718	638 (32.2)	1.39 (1.21-1.60)	
Universidad	895	321 (16.2)	1.32 (1.11-1.56)	
p tendencia			<.001	
Casada/unión libre				
Sí	3 076	804 (40.6)	Ref	Ref
No	2 789	1 176 (59.4)	2.06 (1.85-2.30)	1.71 (1.51-1.93)
Edad de la primera relación sexual (años)				
15 o menos	1 855	637 (32.2)	1.07 (0.94-1.23)	
16-17	2 101	717 (36.2)	1.06 (0.93-1.21)	
≥18	1 906	625 (31.6)	Ref	
p tendencia			0.314	
Años de actividad sexual				
0-2	1 754	620 (31.3)	1.15 (0.97-1.36)	
3-4	1 543	518 (26.2)	1.06 (0.89-1.26)	
5-7	1 638	542 (27.4)	1.04 (0.87-1.23)	
7 o más	927	299 (15.1)	Ref	
p tendencia			0.082	
Número de compañeros sexuales				
1	2 478	565 (28.6)	Ref	Ref
2-3	2 410	916 (46.4)	2.08 (1.83-2.35)	1.83 (1.61-2.09)
≥ 4	969	494 (25.0)	3.52 (3.01-4.12)	2.86 (2.41-3.39)
p tendencia			<.001	<.001
Frecuencia mensual de relaciones sexuales				
1 o menos	1 045	395 (20.3)	1.43 (1.22-1.68)	
2-4	1 557	578 (29.6)	1.39 (1.21-1.61)	
5-9	1 290	416 (21.3)	1.12 (0.96-1.31)	
≥ 10	1 885	561 (28.8)	Ref	
p tendencia			<.001	
Uso de métodos anticonceptivos				
Nunca	192	52 (2.6)	Ref	Ref
Alguna vez	5 675	1 929 (97.4)	1.39 (1.00-1.91)	1.49 (1.06-2.08)

(continúa...)

(continuación)

Uso de anticonceptivos orales				
Nunca	1 358	478 (24.2)	Ref	
Alguna vez	4 498	1 499 (75.8)	0.92 (0.81-1.05)	
Uso de condón				
Nunca	2 323	717 (36.2)	Ref	
Alguna vez	3 539	1 261 (63.8)	1.24 (1.11-1.39)	
Número de embarazos a término				
0	2 469	938 (47.3)	Ref	
1-2	3 121	946 (47.7)	0.71 (0.64-0.79)	
≥ 3	281	99 (5.0)	0.89 (0.69-1.15)	
p tendencia			<.001	
Índice de masa corporal				
Bajo peso (<18.5kg/m ²)	359	124 (6.3)	0.92 (0.73-1.16)	0.92(0.72-1.17)
Normal (18.5-24.9 kg/m ²)	3 292	1 200 (60.5)	Ref	Ref
Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²)	1 413	428 (21.6)	0.76 (0.66-0.87)	0.82 (0.71-0.94)
Obesidad (≥30 kg/m ²)	807	231 (11.6)	0.70(0.59-0.83)	0.75 (0.63-0.90)
p tendencia			<.001	0.001
Antecedente de tabaquismo				
Nunca	4 921	1 557 (78.6)	Ref	Ref
Alguna vez	944	423 (21.4)	1.75 (1.52-2.02)	1.19(1.02-1.39)
Infección por <i>Neisseria gonorrhoeae</i>				
Sí	49	25 (1.3)	2.07 (1.18-3.63)	
No	5 782	1 937 (98.7)	Ref	
Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i>				
Sí	827	416 (21.2)	2.27 (1.95-2.63)	1.85(1.58-2.16)
No	5 002	1 544 (78.8)	Ref	Ref

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza; RMa: razón de momios ajustado

* Números varían por datos faltantes para algunas características

‡ Solamente se incluyen los RMa de variables que resultaron estadísticamente significativas en el modelo multivariado final

en la misma casa durante ≥6 meses) y la prevalencia de VPH oncogénico en la mujer (OR 1.11; IC95% 1.00,1.24),²¹ pero esta asociación es inconsistente.¹³ La evaluación del tabaquismo pasivo es un desafío, ya que no valora directamente al compañero sexual y es difícil descartar factores de confusión residuales.

Se observó que el riesgo de infección por VPH en mujeres incrementa a mayor nivel de educación de su compañero sexual, similar a los resultados de un estudio multicéntrico de VPH en hombres (OR 1.3; IC95% 0.9,2.0),¹⁴ sin embargo existen datos contradictorios.²¹⁻²⁴ Se necesitan más estudios prospectivos en compañeros sexuales para aclarar el papel de la educación como determinante del VPH oncogénico en la mujer.

Se encontró una asociación significativa entre el uso de métodos anticonceptivos y el tabaquismo, y la infección por VPH. Es posible que la exposición hormonal pueda tener un impacto en la respuesta inmune y aumentar la replicación viral.²⁵ El tabaquismo puede tener un efecto inmunosupresor local en el cuello uterino, facilitando el establecimiento de infección por VPH.¹⁷

Se observó una disminución en el riesgo de infección por VPH significativa con el aumento del IMC. Aunque el mecanismo por el cual el IMC está asociado con el riesgo de infección por VPH no es claro, se ha propuesto que la obesidad puede alterar la respuesta inmunitaria provocando así una mayor susceptibilidad a adquirir infecciones.²⁶ Otros sugieren que las mujeres

Cuadro IV
DETERMINANTES DE LA INFECCIÓN PREVALENTE POR VPH ONCOGÉNICO EN MUJERES DE 18-25 AÑOS CON UN ÚNICO COMPAÑERO SEXUAL, PARTICIPANTES DE VISITA DE RECLUTAMIENTO DEL ENSAYO DE VACUNACIÓN DE COSTA RICA, 2004-2005 (N=2 478)

Características	Número de participantes*	Infección por VPH oncogénico		
		Participantes positivas por VPH (%)	RM crudo (IC95%)	RMa (IC95%) [‡]
Características de la mujer				
Edad al reclutamiento (años)				
18-21	1 399	340 (60.2)	1.22 (1.01-1.48)	1.13 (0.89-1.42)
22-25	1 079	225 (39.8)	Ref	Ref
Casada o unión libre				
Sí	1 519	291 (51.5)	Ref	Ref
No	957	274 (48.5)	1.69 (1.40-2.05)	1.47 (1.14-1.88)
Años de actividad sexual (años)				
0-2	1 076	285 (50.4)	1.26 (0.88-1.79)	
3-4	662	137 (24.2)	0.91 (0.63-1.32)	
5-7	526	96 (17.0)	0.78 (0.53-1.15)	
7 o más	211	47 (8.3)	Ref	
<i>p</i> tendencia			0.002	
Uso de métodos anticonceptivos				
Nunca	103	15 (2.7)		Ref
Alguna vez	2 374	550 (97.3)		2.56 (1.13-5.83)
Índice de masa corporal				
Bajo peso (<18.5 kg/m ²)	172	39 (6.9)	0.93 (0.64-1.35)	
Normal (18.5-24.9 kg/m ²)	1 395	335 (59.3)	Ref	
Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²)	595	129 (22.8)	0.88 (0.70-1.10)	
Obesidad (≥30 kg/m ²)	316	62 (11.0)	0.77 (0.57-1.05)	
<i>p</i> tendencia			0.112	
Antecedente de tabaquismo				
Nunca	2 313	513 (90.8)	Ref	
Alguna vez	163	52 (9.2)	1.64 (1.17-2.32)	
Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i>				
Sí	206	82 (14.6)	2.45 (1.82-3.30)	2.39 (1.70-3.37)
No	2 261	480 (85.4)	Ref	Ref
Características del compañero sexual				
Edad (años)				
16-21	454	96 (17.1)	0.95 (0.69-1.32)	
22-25	879	212 (37.9)	1.13 (0.85-1.50)	
26-30	722	163 (29.1)	1.04 (0.77-1.39)	
31-66	405	89 (15.9)	Ref	
<i>p</i> tendencia			0.984	
Grado de escolaridad (años)				
<7	936	165 (30.4)	Ref	Ref
7-9	545	145 (26.8)	1.69 (1.31-2.18)	1.56 (1.17-2.08)
≥ 10 + vocacional	554	132 (24.4)	1.46 (1.13-1.89)	1.25 (0.92-1.70)

(continúa...)

(continuación)

Universidad	360	100 (18.5)	1.80 (1.35-2.39)	1.51 (1.08-2.12)
p tendencia			<.001	0.037
Número de compañeras sexuales [§]				
0	492	80 (16.1)	Ref	Ref
I	532	103 (20.8)	1.24 (0.90-1.71)	1.22 (0.86-1.71)
2-3	754	182 (36.7)	1.64 (1.22-2.19)	1.49 (1.09-2.03)
≥ 4	448	131 (26.4)	2.13 (1.55-2.91)	1.83 (1.30-2.56)
p tendencia			<.001	<.001
Antecedente de tabaquismo				
Nunca	1 842	379 (67.7)	Ref	Ref
Alguna vez	625	181 (32.3)	1.57 (1.28-1.93)	1.59 (1.25-2.02)
Circuncisión				
Sí	1 180	279 (55.1)	Ref	
No	1 061	227 (44.9)	0.88 (0.72-1.07)	
Vive con la participante				
Sí	1 525	299 (53.0)	Ref	
No	948	265 (47.0)	1.59 (1.32-1.92)	

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza; RMa: razón de momios ajustado

* Números varían por datos faltantes para algunas características

‡ Se incluyen los RMa de variables que resultaron estadísticamente significativas en el modelo multivariado final y también se ajusta por la edad de la mujer

§ No incluye a la participante

obesas tienen un perfil de conducta sexual menos riesgoso, y por ende tienen menor probabilidad de adquirir una infección.²⁷

Limitaciones. El presente análisis se limita a la evaluación de la prevalencia al momento del reclutamiento, lo cual no permite establecer la direccionalidad de las asociaciones encontradas; principalmente, no es claro si la *Chlamydia trachomatis* se transmitió antes, después o al mismo tiempo que el VPH. Además, ya que la mayoría de las variables de exposición se investigaron mediante un cuestionario, no se tiene completa certeza de su veracidad, particularmente cuando se refiere a las preguntas relacionadas con el comportamiento sexual del compañero. Esto podría resultar en un error de clasificación y, por ende, podría diluir los resultados obtenidos. Es posible que los presentes resultados no sean generalizables ya que las mujeres reclutadas en CVT debían cumplir con ciertos criterios de elegibilidad y no reflejen la prevalencia y determinantes de la infección en la actualidad, ya que los datos analizados son de hace casi 20 años y los comportamientos pueden haber cambiado.

Fortalezas. Este estudio cuenta con un gran tamaño de muestra de mujeres sexualmente activas de 18-25 años,

edades en las que la infección por VPH es más común. Esto también permitió evaluar las características del compañero sexual y el riesgo de la infección por VPH oncogénico en mujeres con un único compañero sexual en su vida. Además, las pruebas de detección y genotipificación de VPH realizadas fueron de alta especificidad, por lo que se considera que estos resultados son confiables y robustos.

Conclusión

El presente estudio mostró un efecto del comportamiento sexual tanto de la mujer como de su compañero sexual en el riesgo de tener infección oncogénica de VPH prevalente, lo cual indica que la inclusión del compañero sexual en los programas de información y educación sobre prevención de la infección por VPH y cáncer cervicouterino puede ser esencial para diseñar estrategias preventivas eficaces contra este cáncer.

Agradecimientos

Este trabajo está dedicado a la memoria de nuestra querida colega y amiga Paula González, investigadora principal del estudio de seguimiento a largo plazo de CVT. En Costa Rica, agradecemos a las mujeres de Guanacaste

y Puntarenas que participaron en el estudio. Reconocemos el esfuerzo y dedicación del personal involucrado; específicamente a Carlos Ávila, Rebeca Ocampo, Cristian Montero, Diego Guillén, Jorge Morales y Mario Alfaro. También a Juan José Romero, Rebeca Alvarado y Eric Brenes, docentes de la maestría en Epidemiología de la Universidad Nacional. En los Estados Unidos, al equipo de *Information Management Services*, responsable del desarrollo y mantenimiento del sistema de datos utilizado en el ensayo, especialmente Jean Cyr, Julie Buckland, John Schussler y Brian Befano. A la Dra. Diane Solomon por sus valiosas contribuciones en el diseño y realización del ensayo y a Nora Macklin y Kate Torres, por la coordinación del estudio. A la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad encargados de proteger la seguridad y el interés de los participantes durante la fase aleatorizada y ciega de CVT (Steve Self, presidente, Adriana Benavides, Luis Diego Calzada, Ruth Karron, Ritu Nayar y Nancy Roach) y al grupo de trabajo científico externo sobre VPH que ha contribuido al éxito de nuestros esfuerzos a lo largo de los años (Henriette Raventós, presidente, Joanna Cain, Diane Davey, Gypsyamber D'Souza, Elizabeth Fontham, Anne Gershon, Elizabeth Holly, Silvia Lara, Wasima Rida, Richard Roden, Maria del Rocío Sáenz Madrigal y Margaret Stanley).

Nota

Investigadores de CVT, Bernal Cortés, Paula González,[†] Rolando Herrero, Silvia E. Jiménez, Carolina Porras, Ana Cecilia Rodríguez (Agencia Costarricense de Investigaciones Biomédicas, anteriormente Proyecto Epidemiológico Guanacaste-PEG, Fundación INCIENSA, Costa Rica); Allan Hildesheim, Aimée R. Kreimer, Douglas R. Lowy, Mark Schiffman, John T. Schiller, Mark Sherman, Sholom Wacholder[†] (Instituto Nacional del Cáncer, USA); Ligia A. Pinto, Troy J. Kemp (*Leidos Biomedical Research, Inc.*, Laboratorio Nacional de Investigación del Cáncer de Frederick, Frederick, MD); Mary K. Sidawy, (Universidad de Georgetown, Washington, DC); Wim Quint, Leen-Jan van Doorn, Linda Struijk (Laboratorio de diagnóstico DDL, Países Bajos); Joel M. Palefsky, Teresa M. Darragh (Universidad de California, San Francisco, CA); Mark H. Stoler (Universidad de Virginia, Charlottesville, VA).

Financiamiento

El CVT de Costa Rica es una colaboración continua entre investigadores de Costa Rica y NCI. El ensayo está patrocinado y financiado por el NCI (contrato N01-CP-11005), con apoyo financiero de *National Institutes of Health Office of Research on Women's Health*. GlaxoSmithKline Biologi-

cals proporcionó vacunas y apoyo para los aspectos del ensayo asociados con las necesidades de presentación reglamentaria de la empresa en virtud de un Acuerdo de Ensayos Clínicos (FDA BB-IND 7920) durante la fase ciega aleatoria de cuatro años de nuestro estudio. Los investigadores del NCI y de Costa Rica son responsables del diseño y la realización del estudio; recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos, y preparación del manuscrito. Registrado en *Clinicaltrials.gov* NCT00128661.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer*. 2017;141(1):8-23. <https://doi.org/10.1002/ijc.30623>
- Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*. 2008;26(37):4795-808. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.002>
- Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Estimated age-standardized incidence and mortality rates (world) in 2020, Costa Rica, females, all ages. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020 [citado junio 30, 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=188&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%252D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%252D#collapse-group-0-1
- Ministerio de Salud de Costa Rica. Situación Epidemiológica del Cáncer. Dirección de Vigilancia de la Salud. San Jose: Ministerio de Salud de Costa Rica, 2015 [citado julio 1, 2022]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas-y-bases-de-datos-vigilancia-de-la-salud/estadisticas-vigilancia-de-la-salud/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/1727-situacion-epidemiologica-del-cancer-actualizado/file>
- Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1796-807. <https://doi.org/10.1086/428850>
- 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. *J Infect Dis*. 2008;197(2):279-82. <https://doi.org/10.1086/524875>
- Porras C, Safaeian M, Gonzalez P, Hildesheim A, Silva S, Schiffman M, et al. Epidemiology of genital *Chlamydia trachomatis* infection among young women in Costa Rica. *Sex Transm Dis*. 2008;35(5):461-8. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181644b4c>

8. Safaeian M, Herrero R, Hildesheim A, Quint W, Freer E, Van Doorn LJ, et al. Comparison of the SPF10-LiPA system to the Hybrid Capture 2 Assay for detection of carcinogenic human papillomavirus genotypes among 5,683 young women in Guanacaste, Costa Rica. *J Clin Microbiol.* 2007;45(5):1447-54. <https://doi.org/10.1128/JCM.02580-06>
9. Castle PE, Porras C, Quint VG, Rodriguez AC, Schiffman M, Gravitt PE, et al. Comparison of two PCR-based human papillomavirus genotyping methods. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):3437-45. <https://doi.org/10.1128/JCM.00620-08>
10. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9580):2161-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60946-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60946-5)
11. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC Human Papillomavirus Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):326-33. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0577>
12. Parada R, Morales R, Giuliano AR, Cruz A, Castellsague X, Lazcano-Ponce E. Prevalence, concordance, and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico. *BMC Infect Dis.* 2010;10:223. Erratum in: *BMC Infect Dis.* 2011;11:25. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-25>
13. Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, Garcia PJ, Perez G. Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26(Suppl 11):L16-36. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.008>
14. Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer.* 2002;86(5):705-11. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600194>
15. Ojiji E, Dike I, Okeudo C, Ejikem C, Nzewuihe A, Agbata A. Local risk factors in genital human papilloma virus infection in cervical smears. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(4):529-35. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.122082>
16. Doku D. Substance use and risky sexual behaviours among sexually experienced Ghanaian youth. *BMC Public Health.* 2012;12(1):571. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-571>
17. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol.* 2008;37(3):536-46. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn033>
18. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5)
19. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and related Diseases in Americas. Summary Report 22. 2021 [citado julio 11, 2022]. Disponible en: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XXM.pdf>
20. Safaeian M, Quint K, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Herrero R, et al. *Chlamydia trachomatis* and risk of prevalent and incident cervical premalignancy in a population-based cohort. *JNCI.* 2010;102(23):1794-804. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq436>
21. Kahn JA, Lan D, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):87-95. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000266984.23445.9c>
22. Yang J, Wang VV, Wang Z, Wang Y, Wang J, et al. Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population-based survey of 10086 women. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(7):1645-52. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1689743>
23. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer.* 2002;87(3):324-33. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600442>
24. Eren F, Erenus M, Bas E, Ahiskali R, Yoldemir T. Prevalence of HPV infection by cytologic diagnosis and HPV DNA extraction and prevalence of the HPV genotypes detected in urban Turkish women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(3):235-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.01.007>
25. Porras C, Bennett C, Safaeian M, Coseo S, Rodriguez AC, Gonzalez P, et al. Determinants of seropositivity among HPV-16/18 DNA positive young women. *BMC Infect Dis.* 2010;10:238. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-238>
26. Urbute A, Thomsen LT, Belmonte F, Kesmodel US, Frederiksen K, Kjaer SK. The role of body mass index in incidence and persistence of cervical human papillomavirus infection. *Ann Epidemiol.* 2020;49:36-41. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.07.011>
27. Faubion SS, Fairbanks F, Kuhle CL, Sood R, Kling JM, Vencill JA, et al. Association between body mass index and female sexual dysfunction: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *J Sex Med.* 2020;17(10):1971-80. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.07.004>