

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**HPV KNOW. Un estudio sobre el conocimiento del VPH de  
nuestras pacientes en las consultas de ginecología de España**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**María del Carmen González Granados**

**DIRIGIDA POR**

**Pluvio Jesús Coronado Martín**

Madrid

© María del Carmen González Granados, 2024

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

HPV KNOW. Un estudio sobre el conocimiento del VPH de nuestras pacientes  
en las consultas de ginecología de España

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA  
PRESENTADA POR

María del Carmen González Granados

DIRECTORES  
Pluvio Jesús Coronado Martín

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

HPV KNOW: Un estudio sobre el conocimiento del VPH de nuestras pacientes en las consultas de ginecología de España

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María del Carmen González Granados

DIRECTOR

Pluvio Jesús Martín Coronado

## **Agradecimientos**

A mis compañeros de ginecología del Hospital Clínico San Carlos, que me enseñaron y me transmitieron el amor, la entrega y dedicación a mi profesión. Aquí me acuerdo especialmente de Mar Ramírez, de Pluvio J. Coronado, de M. Ángel Herráiz, Jose María Román, Jorge Ruíz, Isabel Campo...

Después de llevar 15 años fuera de Madrid, a ellos acudí cuando más lo necesitaba, porque hay veces que la vida te pone las pruebas más difíciles y gracias a su profesionalidad y a su cariño, puedo decir que sigo viva, disfrutando de mi familia y de mis seres queridos. En este apartado tengo una mención especial para Jose Ángel García Sáez y otra para mis dos amigas y compañeras Miriam de la Puente y Leyre Navarro, los dos regalos más bonitos que me ha dado el Hospital Clínico.

A mi marido, mi compañero de vida, con el que más me he reído y más he llorado. Es quien me escucha, me anima y empuja a seguir creciendo como persona, como madre y también y no menos importante como profesional, pese a las dificultades que se me presentan.

A mis tres hijas, porque ellas son capaces de colorear y llenar de amor todos los días de mi vida.

A mi madre, que con su empeño y su amor consiguió que me convirtiera en la mujer que ahora soy.

A mi cuñado, a Mari que siempre han estado a mi lado ayudándome a seguir para adelante y con los que siempre estaré en deuda.

Por último, he de decir que mi tesis doctoral se la debo a Pluvio J. Coronado, mi director, que ha hecho posible que mi sueño de más de 15 años se hiciera realidad. Agradezco a Andrés Carlos López su ayuda en el inicio del proyecto en Málaga; a Javier Rejas su paciencia explicándome las infinitas tablas de estadística. Y...en este apartado no me olvido de una arriesgada hazaña que llevaron a cabo M. Ángel Herráiz y mi marido, ambos compinchados me apuntaron en el programa de doctorado a escondidas mía,

estando yo ingresada en el hospital porque, pese a la dificultad, sabían que podía hacerlo.

Y por supuesto no me olvido de la mujer de las flores, que espero siempre me acompañe

**“La vida a veces duele, a veces cansa, a veces hiera. No es perfecta, no es coherente, no es fácil, no es eterna; pero a pesar de todo, la vida es bella”.**

# INDICE

<b>1.-Resumen/abstract</b> .....	6
<b>2.-Introducción</b> .....	15
2.1.-Magnitud del problema.....	16
2.2.- Historia del VPH.....	17
2.3.-Descripción del Virus del Papiloma Humano.....	26
2.4.- Epidemiología de la infección por vph.....	32
2.5.- Clasificación clínicopatológica de la infección por VPH.....	37
2.6.- Pruebas diagnósticas utilizadas en el cuello de útero.....	44
2.7.- Opciones terapéuticas para las lesiones premalignas del cuello de útero.....	47
2.8.- Prevención primaria y secundaria de las lesiones producidas por el VPH.....	49
2.9.- Objetivos propuestos por la OMS para el cáncer de cérvix.....	53
2.10.- Nivel de conocimiento sobre el VPH en la población general.....	54
<b>3.- Hipótesis y objetivos</b> .....	58
3.1.- Hipótesis.....	59
3.2.-Objetivos.....	59
<b>4.- Material y métodos</b> .....	60
4.1.- Criterios de inclusión y exclusión.....	61
4.2.- Diseño del trabajo.....	61
4.3.- Desarrollo de la prueba de conocimiento.....	65
4.4.- Diseño del consentimiento informado.....	66
4.5.- Reclutamiento de pacientes.....	66
4.6.- Análisis estadístico.....	67
4.7.- Consideraciones éticas.....	72
4.8.- Consideraciones económicas.....	73
<b>5.- Resultados</b> .....	74
5.1.- Análisis descriptivo.....	75
5.2.- Infección general por VPH Sí/No: análisis univariante de las variables descriptivas.....	86
5.3.- Conocimiento sobre la infección VPH.....	99
<b>6.- Discusión</b> .....	148

6.1.- Conocimiento sobre el VPH.....	149
6.2.- Análisis del conocimiento de las pacientes con VPH positivo, sobre las características de la infección.....	157
6.3.- Vacunación: 50% de mujeres vacunadas en el estudio, la mayoría fuera del calendario vacunal.....	165
6.4.- Fortalezas y limitaciones.....	166
<b>7.- Conclusión.....</b>	<b>168</b>
7.1.- Primaria.....	169
7.2.- Secundaria.....	169
<b>8.- Índice de tablas y figuras.....</b>	<b>171</b>
<b>9.- Glosario.....</b>	<b>179</b>
<b>10.- Bibliografía.....</b>	<b>183</b>

## **RESUMEN**

# 1.- Resumen

## 1.1.- Introducción

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, responsable de patología benigna y maligna en ambos sexos.

Las campañas de prevención frente al VPH han mejorado la incidencia del cáncer de cérvix en países desarrollados. Sin embargo, hay otros tumores asociados a esta infección para los que no hay cribado, que están aumentando su incidencia.

Hemos diseñado un estudio sobre el conocimiento de las mujeres acerca del VPH que aporte información al Sistema Nacional de Salud para elaborar planes preventivos relacionados con el VPH.

Nuestro **principal objetivo** es estudiar el conocimiento sobre el VPH de las mujeres que acuden a las consultas de ginecología general, mediante unos cuestionarios ad hoc y su relación con la infección o no previa por este virus.

Como objetivos secundarios:

- Analizar las variables que pueden explicar las diferencias de conocimiento sobre el VPH en las pacientes de ginecología en general.
- Analizar el conocimiento de las pacientes infectadas por el VPH sobre las características de su infección y el grado de satisfacción con la información recibida por su médico.
- Analizar los factores sociodemográficos relacionados con la infección del VPH en las mujeres que acuden a las consultas de ginecología.

## 1.2.- Material y Métodos

Se trata de un estudio transversal, multicéntrico, de ámbito nacional, en una muestra representativa de la población femenina que acude a las consultas de ginecología en España.

A las mujeres que participaron en el estudio se les entregó un cuestionario que recopilaba información sobre las variables epidemiológicas, conocimiento de la infección y aspectos psicométricos. Cada sección estaba formada por una serie de preguntas cerradas con diferentes opciones de respuesta.

### 1.3.- Resultados

El estudio se realizó en el periodo comprendido entre 2022 y 2023.

**La nota media del examen de conocimiento fue 78,61.** Se observan **diferencias significativas entre infectadas y no infectadas por VPH (medias= 66,90 y 82,88, respectivamente y  $p=0,000$ ).**

**El menor** porcentaje de aciertos de los dos grupos está en: **la protección del preservativo** (42% y 60%) y **la igualdad de afectación del hombre y la mujer** (42 y 53%); **las mayores diferencias** entre infectados y no infectados están en la **afectación de ambos sexos** (62% y 86%) y el **curso benévolo** de la infección, en la mayoría de las ocasiones (56% y 77,25%).

El 65% de los no infectados y el 72% de los infectados piensan que **la vacuna es muy eficaz.**

**El estatus de infección** ( $\beta=0,142$ ), el **nivel académico** ( $\beta=0,168$ ), la **premenopausia** ( $\beta=0,118$ ) y el **estado de inmunosupresión** ( $\beta=-0,076$ ) influyen en el conocimiento.

Se estudian las diferencias y resultan significativas ( $p<0,005$ ):

- **Entre infectados y no infectados** (d de Cohen=0,37); cuando tienen estudios básicos ( $p=0,013$ ; d de Cohen=0,79); cuando son premenopáusicas [d de Cohen ( $0,2 < d < 0,50$ )] y cuando no están inmunosuprimidos (d de Cohen=0,34).
- **Cuando tienen infección** hay diferencias entre:
  - Personas con estudios básicos y personas con estudios superiores (d de Cohen=  $0,5 \leq d < 0,80$ )
  - Personas con estudios instituto/fp y universitarios (d de Cohen=0,22)
  - Personas con premenopausia y personas con menopausia [d de Cohen ( $0,2 < d < 0,50$ )].

- **Cuando no tienen infección** hay diferencias entre:
  - o Personas con estudios básicos y personas con estudios superiores ( $p < 0,001$ ;  $d$  de Cohen  $\geq 0,80$ ).

**El 74%** de las mujeres infectadas por VPH **están satisfechas** con la información recibida de su médico, pero el 57,9% desconocen si es una infección por VPH de alto o bajo riesgo; el 72% desconoce el genotipo viral; el 47,8% de las citologías patológicas son desconocidas y el 69,58% de las Neoplasias Cervicales intraepiteliales son desconocidas.

**El 73,3%** de las mujeres **han tenido infección por VPH**; la edad de la primera relación sexual fueron los 18 años; el 70,8% han tenido 4 ó más parejas sexuales; el preservativo es el anticonceptivo más utilizado (64,8%).

El 50% están vacunadas frente al VPH (50,18%).

#### 1.4.- Conclusión

1. **El conocimiento** de la mujer española sobre el VPH **es mayor** del supuesto
2. **Hay diferencias significativas en la nota media entre infectadas y no infectadas por VPH de pequeña relevancia**
3. Del **análisis del conocimiento** que tienen las personas sobre el VPH lo más significativo sería que:
  - a. **Las principales lagunas de nuestras pacientes**, con independencia del estado de infección **son la protección que el uso del preservativo proporciona y la afectación por igual a ambos sexos.**
  - b. Las **cuestiones que tienen más claras** ambos grupos son la **necesidad de la citología** como parte del cribado, **la transmisión del virus y su asociación a patología tumoral**
  - c. Entre los **no infectados** se observa **una mayor preocupación** a que ésta no se elimine o termine en cáncer.
  - d. Más de un tercio de los encuestados piensa **que la vacuna contra el VPH no es muy eficaz.**

4. Las **variables que mejor explican las diferencias en el conocimiento entre las mujeres encuestadas son:**
  - a. El nivel académico,
  - b. El estatus de infección,
  - c. La premenopausia, y
  - d. El estado de inmunosupresión, aunque este último se relaciona de manera inversa con el conocimiento y puede ser por un bajo número de efectivos en el grupo de inmunosupresión.
5. La influencia de estas variables en el conocimiento es grande cuando se trata del nivel académico, moderada con el estado de inmunosupresión y pequeña con la infección y premenopausia.
6. La **mayor brecha de conocimiento está entre personas con estudios básicos y el resto** de los estudios superiores.
7. La infección por el VPH hace que mejore el conocimiento de las personas con estudios básicos, premenopáusicas y no inmunosuprimidas; también hace que se vacunen más.
8. La infección por VPH no debería ser una distinción en el conocimiento entre las mujeres; debería haber campañas de concienciación que lleguen a toda la población.
9. **El conocimiento de los pacientes con VPH sobre las características de su infección es bajo**, aunque la mayoría están satisfechos con la información recibida.
10. Del análisis de los factores sociodemográficos relacionados con la infección del VPH en las mujeres que acuden a la consulta de ginecología, se concluye que:
  - a. Una alta prevalencia de infección por VPH con un aumento en el número de parejas sexuales por persona respecto a estudios previos.
  - b. Una tasa más alta de vacunación frente al VPH entre la población adulta que la reportada en trabajos previos
  - c. El preservativo es el principal anticonceptivo usado.

# 1.- Abstract

## 1.1.- Introduction

Human Papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection in the world, responsible for benign and malignant pathology in both sexes.

HPV prevention campaigns have improved the incidence of cervical cancer in developed countries. However, there are other tumours associated with this infection for which there is no screening, which are increasing in incidence.

We have designed a study on women's knowledge of HPV to inform the National Health System in order to develop HPV-related preventive plans.

Our main objective is to study the knowledge about HPV of women attending general gynaecology consultations, using ad hoc questionnaires and their relationship with previous infection or not by this virus.

Secondary objectives:

- To analyse the variables that may explain the differences in knowledge of HPV in general gynaecology patients.
- To analyse the knowledge of HPV-infected patients about the characteristics of their infection and the degree of satisfaction with the information received by their doctor.
- To analyse the socio-demographic factors related to HPV infection in women attending gynaecology consultations.

## 1.2.- Material and Methods

This is a cross-sectional, multicentre, nationwide study in a representative sample of the female population attending gynaecology consultations in Spain.

The women who participated in the study were given a questionnaire that collected information on epidemiological variables, knowledge of the infection and psychometric aspects. Each section consisted of a series of closed questions with different response options.

### 1.3.- Results

The study was conducted in the period 2022 to 2023.

The mean score of the knowledge test was 78.61. Significant differences were observed between HPV-infected and non-infected women (means= 66.90 and 82.88, respectively and  $p=0.000$ ).

The lowest percentage of correct answers of the two groups is in: condom protection (42% and 60%) and Equality of male and female involvement (42% and 53%); the greatest differences between infected and uninfected are in the involvement of both sexes (62% and 86%) and the benevolent course of the infection, in the majority of occasions (56% and 77.25%).

65% of the uninfected and 72% of the infected think that the vaccine is very effective.

Infection status ( $\beta=0.142$ ), educational level ( $\beta=0.168$ ), premenopausal ( $\beta=0.118$ ) and immunosuppression status ( $\beta=-0.076$ ) influence knowledge.

Differences are studied and are significant ( $p<0.005$ ):

- Between infected and uninfected (Cohen's  $d=0.37$ ); when they have basic studies ( $p=0.013$ ; Cohen's  $d=0.79$ ); when they are premenopausal [Cohen's  $d$  ( $0.2 < d < 0.50$ )] and when they are not immunosuppressed (Cohen's  $d=0.34$ ).
- When they have infection there are differences between:
  - o People with basic education and people with higher education (Cohen's  $d= 0.5 < d < 0.80$ ).
  - o People with high school/college and university education (Cohen's  $d=0.22$ )
  - o People with pre-menopause and people with menopause [Cohen's  $d$  ( $0.2 < d < 0.50$ )].
- When uninfected there are differences between:
  - o o Persons with basic education and persons with higher education ( $p<0.001$ ; Cohen's  $d \geq 0.80$ ).

### 1.4.- Conclusión

1. Spanish women's knowledge of HPV is higher than assumed
2. There are differences in knowledge about HPV infection between women who have and have not been infected.
3. From the analysis of people's knowledge about HPV the most significant would be that:
  - a. The main gaps of our patients, regardless of infection status are the protection that condom use provides and the equal involvement of both sexes.
  - b. The issues that are clearer for both groups are the need for cytology as part of the screening, the transmission of the virus and its association with tumor pathology.
  - c. Among the uninfected, there is greater concern that it may not be eliminated or may end in cancer.
  - d. More than a third of those surveyed think that the HPV vaccine is not very effective.
4. The variables that best explain the differences in knowledge among the women surveyed, ordered from most to least influential are:
  - a. Academic level,
  - b. Infection status,
  - c. premenopausal status, and
  - d. Immunosuppression status, although the latter is inversely related to knowledge and may be due to low numbers in the immunosuppression group.
5. The influence of these variables on knowledge is large when it comes to academic level, moderate with immunosuppression status and small with infection and premenopause.
6. The largest gap in knowledge is between people with basic studies and the rest with higher studies.

7. HPV infection improves awareness among those with basic education, premenopausal and immunosuppressed individuals and leads to increased vaccination.
8. Women receive more information when they become infected than they do with HPV prevention campaigns.
9. The knowledge of patients with HPV about their infection is low, although most are satisfied with the information received.
10. From the analysis of sociodemographic factors related to HPV infection in women attending gynecology consultation, we conclude that:
  - a. A high prevalence of HPV infection with an increase in the number of sexual partners per person with respect to previous studies.
  - b. A higher rate of HPV vaccination among the adult population than reported in previous studies.
  - c. Condoms are the main contraceptive used.

# **INTRODUCCIÓN**

## 2.- Introducción

### 2.1.- Magnitud del problema

**2.1.1.- La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), es considerada la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo y afecta a casi todas las personas sexualmente activas en algún momento de su vida<sup>1</sup>.**

El VPH afecta por igual a hombres y mujeres, ambos pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de infección por el VPH.

Se estima que el 80% de las mujeres estarán en contacto con el VPH en algún momento de su vida; en el hombre, la prevalencia está menos estudiada, no obstante, en nuestro medio, el 30-50% de los varones de mediana edad tienen infección por VPH y como el virus suele persistir más tiempo en ellos tras la infección, se estima que la prevalencia de infección a partir de los 50 años es mayor en el hombre que en la mujer<sup>2</sup>.

El número de mujeres portadoras de VPH disminuye con la edad. La tasa de infección es máxima por debajo de los 25 años<sup>3</sup>. Sin embargo, el número de varones portadores de virus se mantienen estable a lo largo de los años.

Figura 1. Prevalencia infección genital del VPH por sexo y edad<sup>4</sup>.

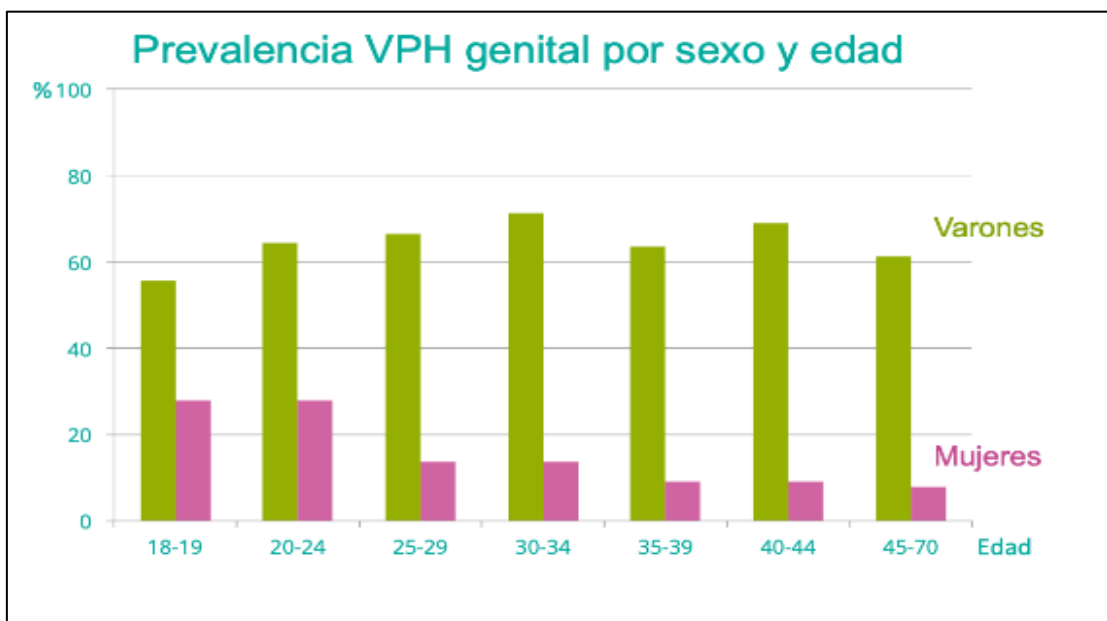


Figura 2. Prevalencia infección oral del VPH por sexo y edad<sup>5</sup>.



**2.1.2.- El VPH es uno de los agentes infecciosos que puede causar cáncer en diferentes partes del cuerpo, además de otras patologías.**

El VPH es el responsable del 99% de los cánceres de cérvix, 88% de los cánceres de ano, 74% de los tumores primarios de vagina, 25% de los cánceres de orofaringe y 10-30% de otros carcinomas escamosos (vulva y pene).

Figura 3. Cáncer. Epidemiología de la infección VPH<sup>6</sup>.

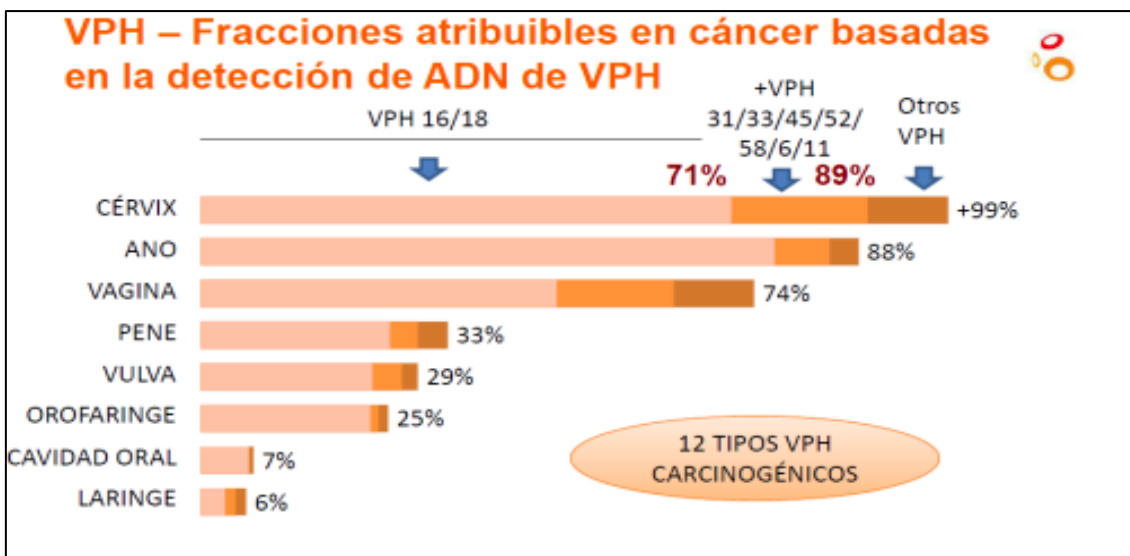
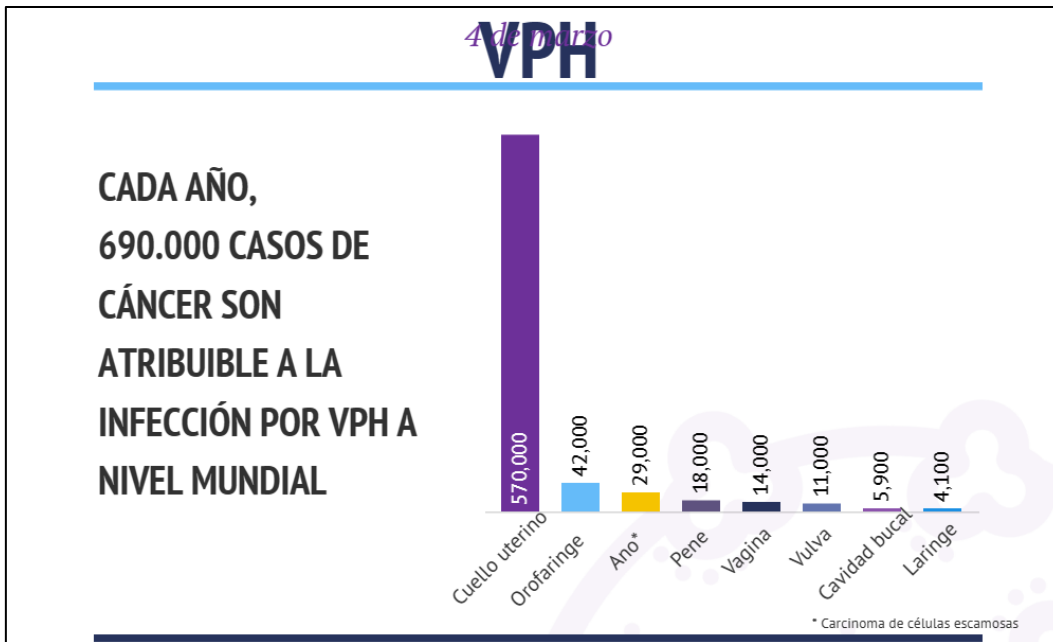


Figura 4. Infografía Globocan 2020.



Este virus también es responsable de otras patologías que, aunque no malignizan sí que afectan notablemente a la calidad de vida de nuestros pacientes como son las verrugas genitales o condilomas y la papilomatosis laríngea del recién nacido.

**2.1.3.- Se observa una disminución de la incidencia del cáncer de cérvix, pero sigue siendo la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer a nivel mundial.**

Hasta ahora los programas de salud se han centrado en intentar disminuir la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix. Se estima que desde mediados de la década de 1970 hasta el año 2000 la incidencia del cáncer de cérvix disminuyó un 50%, gracias a los programas de diagnóstico y tratamiento precoz de lesiones premalignas. Luego con la llegada de la vacunación frente al VPH esta incidencia siguió disminuyendo, pero a menor velocidad.

En 2020 se produjeron en el mundo 604.127 diagnósticos de cáncer de cuello uterino y 342.000 muertes <sup>7</sup>. Hoy en día, sigue siendo el cuarto tumor más frecuente en mujeres después del de mama, colon y pulmón y el tercero en mortalidad.

Figura 5. Estimación de nuevos casos en 2020 a nivel mundial, de cáncer en mujeres: Globocan 2020

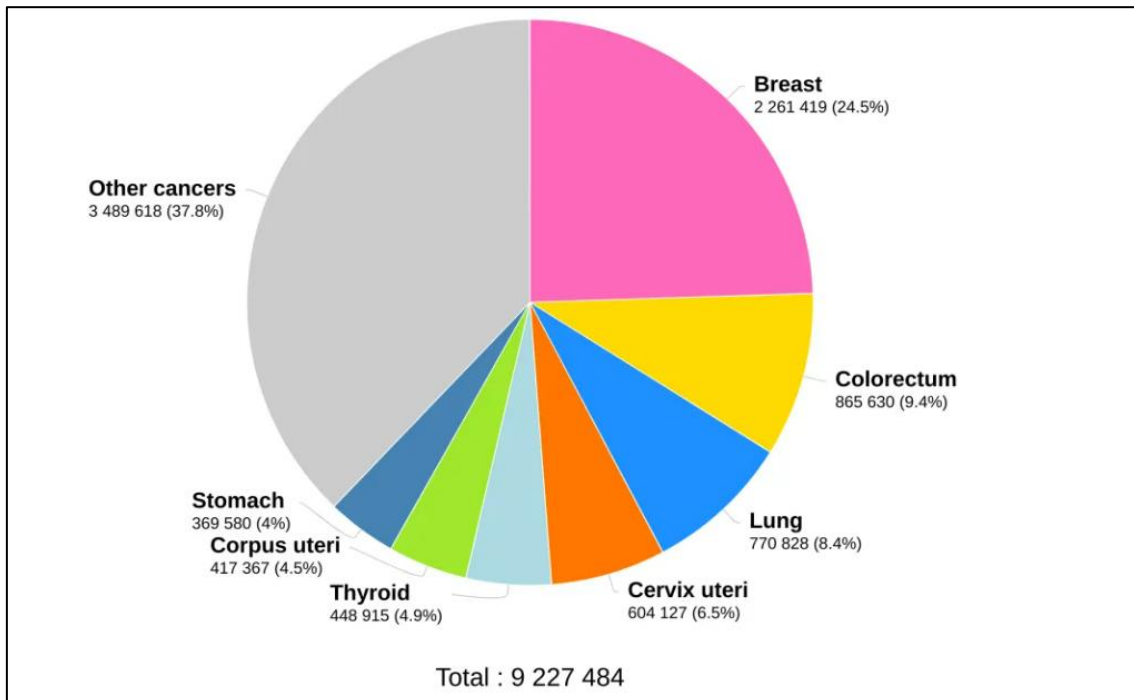
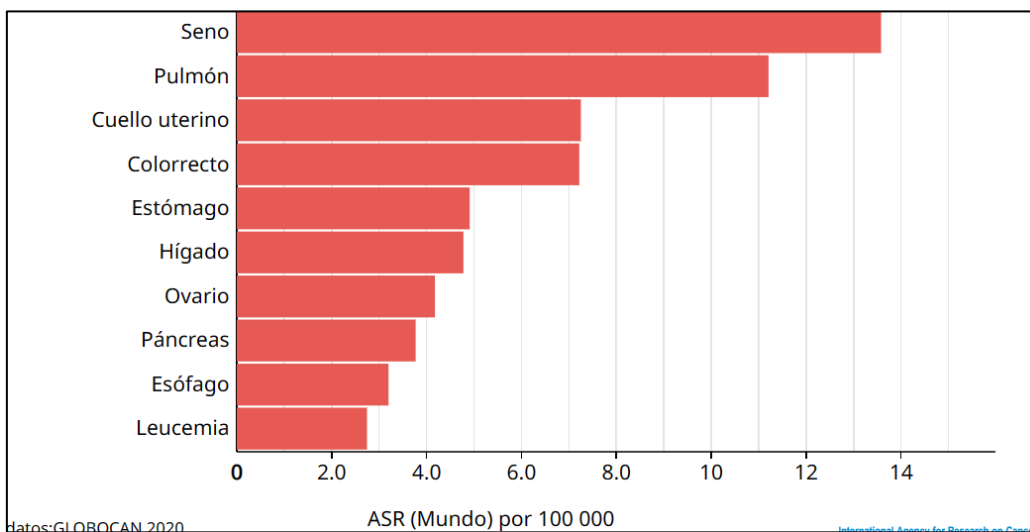


Figura 6. Tasas de mortalidad estandarizadas por edades estimadas (mundo) en 2020 en mujeres de todas las edades. Globocan 2020<sup>8</sup>

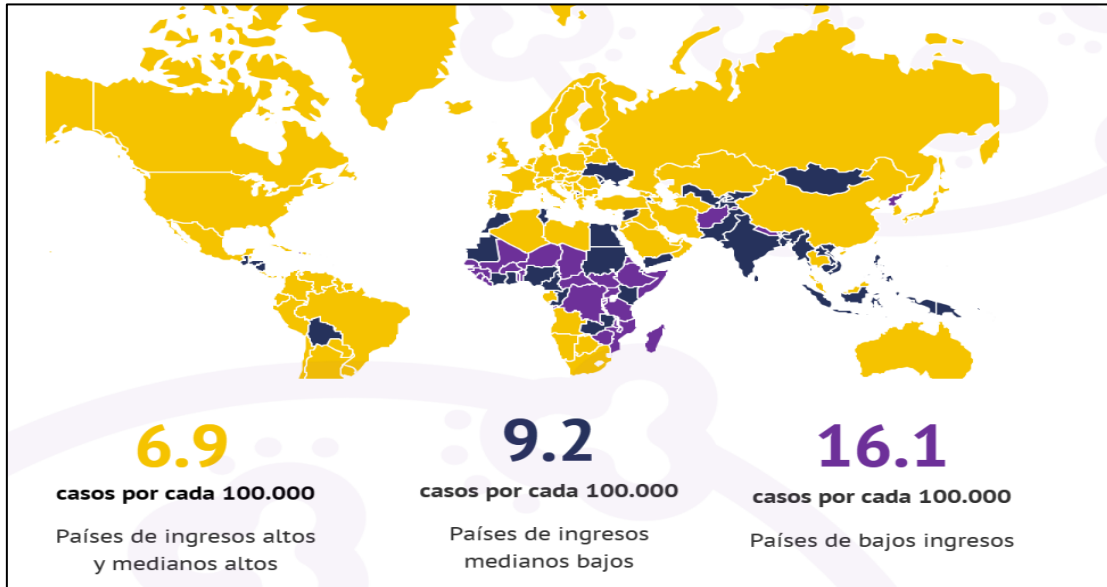


**2.1.4.- Las desigualdades que presenta el cáncer de cérvix entre las distintas zonas geográficas.**

En países desarrollados se ha visto como la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix va en disminución, pero ¿qué hay del resto de países en los que aún no han llegado los programas de diagnóstico precoz y prevención de este tumor?

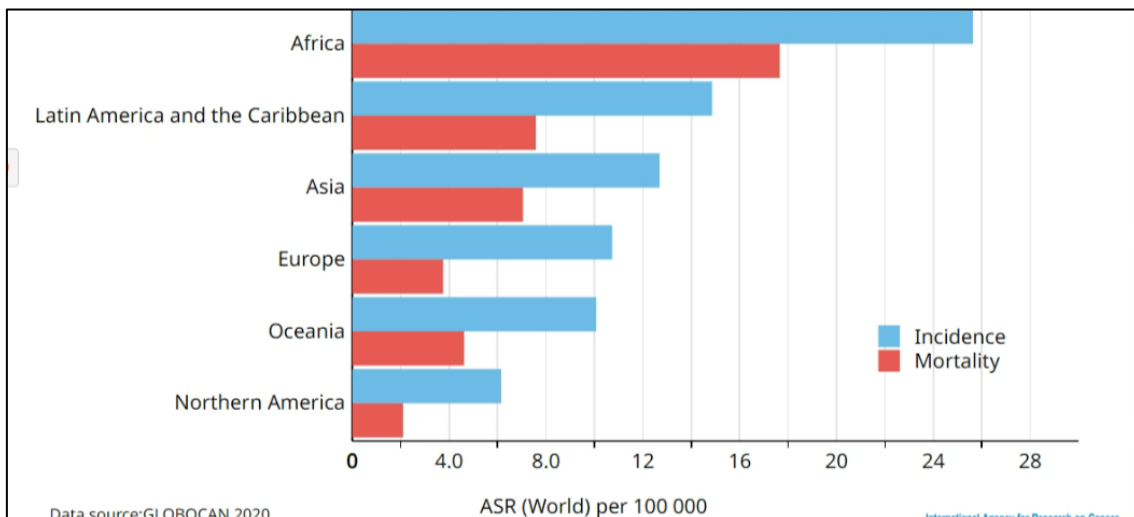
La situación actual se muestra en la figura 7, donde se refleja la incidencia de nuevos casos de cánceres atribuibles al VPH.

Figura 7. Infografía Globocan 2020.



Vemos que existe una gran desigualdad según la localización geográfica. En países subdesarrollados se observa una incidencia muy alta de cáncer causado por la infección por VPH, con 16 casos de cáncer por cada 100.000 habitantes y si nos centramos en el cáncer de cérvix, éste sigue siendo la principal causa de muerte en mujeres. África subsahariana y Sudamérica son las zonas del mundo con mayor incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix.

Figura 8. Tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix basadas en la localización geográfica (2020).<sup>9</sup>



**2.1.5.- En países desarrollados, la incidencia del cáncer de cérvix disminuye, pero aumenta la de otros tumores atribuibles al VPH que afectan más al hombre.**

Los últimos estudios epidemiológicos apuntan a una tendencia creciente en la incidencia de cáncer anal y orofaríngeo en hombres<sup>10</sup>, hasta el punto de superar en algunos países al cáncer de cérvix. En EE. UU el cáncer orofaríngeo es la patología oncológica más frecuente atribuible al VPH<sup>11</sup> (figura 9).

En las próximas décadas, se estima que la incidencia siga en aumento en las tanto en países desarrollados como subdesarrollados, lo que plantea un nuevo problema porque para estos tumores no existe cribado y la única estrategia para prevenirlos será la vacunación tanto a hombres como mujeres (figura 10).

Figura 9. Incidencia de cáncer cervical en mujer y orofaringe en hombres en EE. UU desde 1999 a 2015 <sup>12</sup>

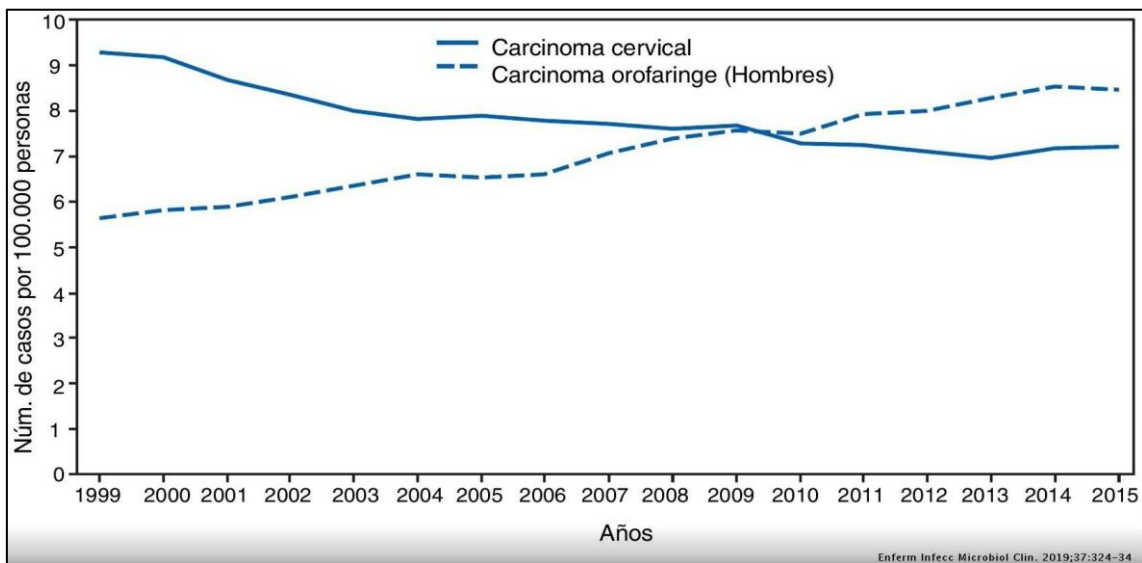
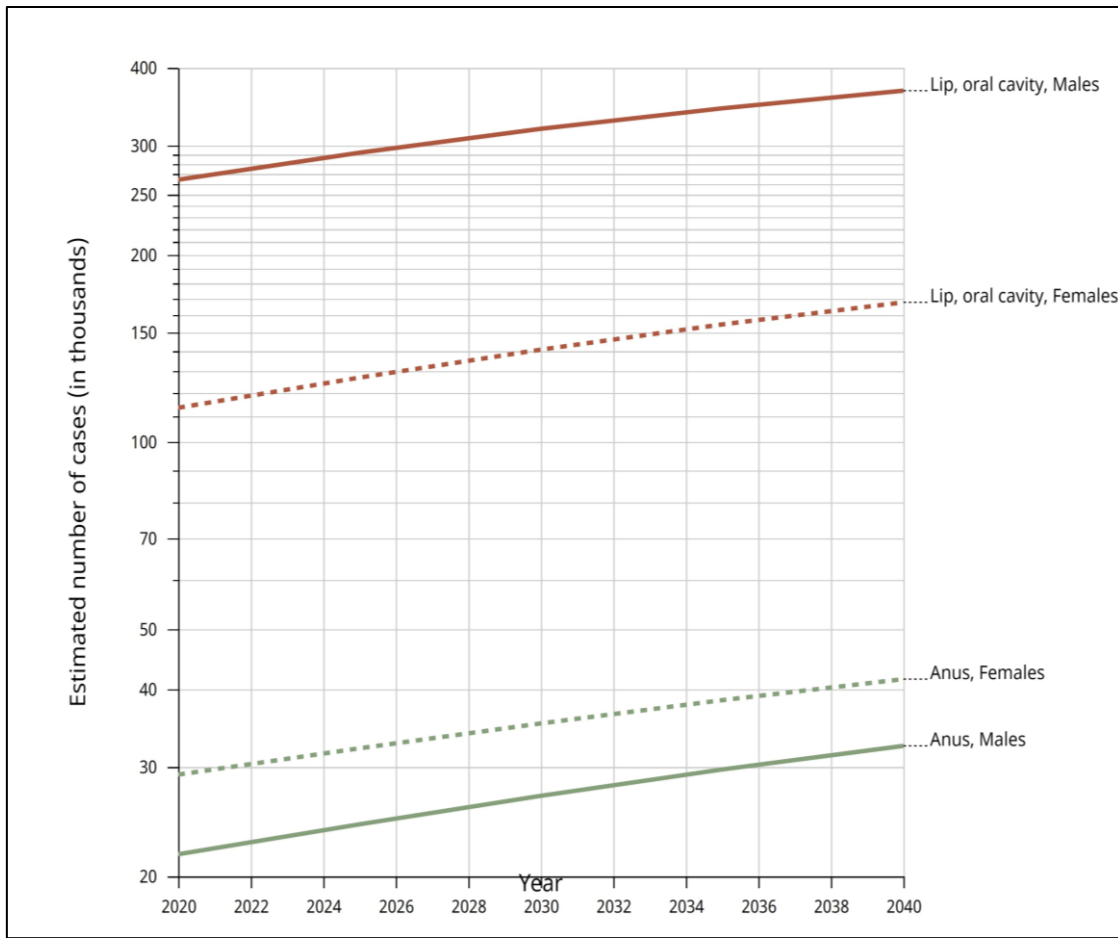


Figura 10. Globocan 2020. Casos nuevos estimados entre 2020 y 2040, en hombres y mujeres, edad (0-85+). África+ América Latina y Caribe+ América del Norte+ Europa+ Oceanía y Asia. <sup>13</sup>



### 2.1.6.- Las tasas de vacunación contra el VPH son bajas y desiguales.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) propone el objetivo de alcanzar una cobertura vacunal contra el VPH del 90% en niñas menores de 15 años para el 2030. Pero, aún estamos muy lejos de conseguir ese objetivo:

- En el año 2022, la cobertura mundial de vacunación con la primera dosis de la vacuna contra el VPH en niñas fue del 21%<sup>14</sup>.

- Hay desigualdades en la cobertura de vacunación:

- Entre países desarrollados y subdesarrollados: el 80% de las niñas que recibieron la vacuna vivían en países desarrollados<sup>15</sup>.
- Entre países desarrollados: la media de la cobertura vacunal contra el VPH es del 64%, pero hay países como Portugal con una cobertura del 92% y otros como Japón donde apenas alcanza el 1%<sup>16</sup>.

Por tanto, la situación mundial actual que tenemos con la infección del VPH está aún muy alejada de alcanzar el objetivo propuesto por la OMS de erradicar el cáncer de cérvix para el 2030.

### **2.1.7.- Situación en España: disminuye la incidencia del cáncer de cérvix, pero aumenta la de otros tumores asociados al VPH**

En España se está haciendo un gran esfuerzo en la prevención de la morbi-mortalidad asociada a la infección por VPH:

Hasta abril del 2019 el cribado en España era oportunista. Posteriormente, se establece una modificación de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS) que establece un plazo de 5 años para que todas las Comunidades Autónomas (CCAA) inicien un programa poblacional de cribado en las mujeres con edades comprendidas entre los 25 y 65 años<sup>17</sup>. 1 año después, 6 de las 11 CCAA ya lo habían implantado, a pesar de que solo un 16,7% alcanzaba la implantación total. Se identificaron los grupos sociales sin cobertura: personas sin tarjeta sanitaria, inmigrantes y población institucionalizada en centros penitenciarios fueron los colectivos mayormente identificados<sup>18</sup>.

La vacunación contra el VPH se introdujo en el programa nacional de inmunización en 2007-2008 dirigida exclusivamente a niñas de 12 años hasta el 2022<sup>19</sup>, fecha en la que se aprueba la vacunación en niños de 12 años y se da un plazo hasta final del 2024 para que todas las CCAA lo incorporen en su calendario. En 2020, la tasa media de cobertura de vacunación (VCR) total es del 81,8% en 2020<sup>20</sup>.

Gracias a estos esfuerzos, ha disminuido la prevalencia del cáncer de cérvix y actualmente se sitúa en 8ª posición en cuanto a prevalencia total se refiere, en la mujer (39.758 casos). No obstante, sigue produciendo entre 700 y 8000 muertes al año<sup>21</sup>.

Sin embargo, parece que es más la prevención secundaria que la primaria, lo que está haciendo disminuir la prevalencia del cáncer de cérvix, porque el resto morbilidad asociada al VPH se mantiene o incluso aumenta. La incidencia del cáncer de orofaringe va en aumento, principalmente entre la población masculina. Según las estimaciones de Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) se encuentra entre los 10 más

diagnosticados en España, con unos 8000 nuevos casos anuales, de los cuales un 30% puede deberse al VPH, según los datos de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC)<sup>22</sup>.

La incidencia del cáncer de ano también ha aumentado en las últimas décadas y el VPH es el responsable del 91% de los casos<sup>23</sup>.

La incidencia del cáncer de pene va en aumento y probablemente se relación con la revolución sexual mundial y una mayor exposición al VPH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS)<sup>24</sup>. Aunque es un tumor raro, en España, su incidencia es mayor que en otros países europeos<sup>25</sup>.

Respecto a verrugas anogenitales, en nuestro país se estima una prevalencia global de 182 casos por cada 100000 personas, con una prevalencia mayor (203 casos) en varones.

Pensamos que hay que realizar campañas que se centren en la prevención primaria, para así disminuir la incidencia de toda la patología asociada al VPH y no solo del cérvix.

## **2.2.- Historia del VPH**

La historia del descubrimiento del VPH como agente causal del cáncer de útero comienza en 1842, cuando Domenio Rigoni-Stern encuentra en la transmisión sexual, un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix.

Pero la primera descripción sobre el virus del papiloma pertenece a Richard Shope, quien en 1933 identifica el primer virus del papiloma en verrugas cutáneas presentes en conejos<sup>26</sup>.

Se trataba de un virus fácilmente transmisible de conejos salvajes a domésticos, además era un virus que generaba inmunidad, en tanto que los conejos portadores de papilomas difícilmente volvían a reinfectarse.

Figura 11. Virus del papiloma humano



en conejos<sup>27</sup>

Dos años más tarde Peyton Rous observó que estas verrugas que aparecían en conejos podían malignizar y que la causa principal de estos cánceres era el virus que las había producido<sup>28</sup>. En 1966 obtuvo el Premio Nóbel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de “virus inductores de tumores”.

En 1974 Harald Zur Hausen postuló que el virus del papiloma podía estar involucrado en el desarrollo del cáncer de cuello de útero en humanos<sup>29</sup>.

A finales de 1979 Lutz Gissmann y Ethel-Michele de Villers, ambos del equipo de trabajo del doctor Zur Hausen, aislaron y clonaron con éxito el primer ADN de verrugas ano genitales, el VPH 6. Inicialmente fue decepcionante no hallar este ADN en muestras de cáncer de cuello de útero, sin embargo, fue la guía para aislar el VPH 11, de un papiloma laríngeo.

Utilizando el VPH 11 como patrón, lograron descubrir en biopsias de cáncer de cérvix, otros VPH relacionados con el VPH 6 y 11, pero diferentes.

En 1983 se logra documentar el aislamiento del VPH 16 y en 1984 del ADN del VPH 18. Se vio que el ADN del VPH 16 estaba presente en el 50% de las biopsias de cáncer de cuello de útero y el VPH 18 en algo más del 20%.

En los años siguientes quedó claro que el VPH16 y 18 tenían un papel importante en el desarrollo del cáncer cervical. Observaron como el ADN del virus se integraba dentro de las células y había 2 genes del virus, E6 y E7, que se transcribían consistentemente en las células cancerígenas.

Las lesiones precursoras también expresaban estos virus y sus genes.

La hipótesis inicial de que el VPH es el agente causal del cáncer cervical, el aislamiento exitoso de los dos tipos de VPH más frecuentes en este cáncer y los pasos posteriores que llevaron a una mejor comprensión del mecanismo de carcinogénesis y al desarrollo de la vacuna, se citaron como las principales razones para otorgarle Harald Zur Hausen el Premio Nóbel de Fisiología y Medicina en 2008.

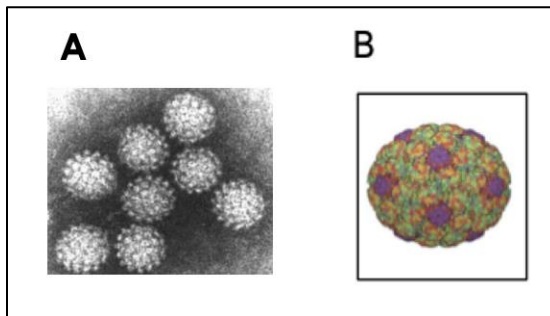
### **2.3.- Descripción del Virus del Papiloma Humano**

El VPH es un virus de ADN, perteneciente a la familia Papillomaviridae. Hasta el 2002 se habían considerado como una subfamilia de los Papovaviridae, pero en el 7º informe del Comité Internacional de Taxonomía del Virus (ICTV) se reclasifican como una familia independiente "Papillomaviridae"<sup>30</sup>

La familia Papillomaviridae contiene 29 géneros, formados por 189 tipos de papilomavirus, de los cuales 120 han sido aislados en humanos, el resto en mamíferos no humanos, aves y reptiles.

Se trata de un virus pequeño, de 55 nm de diámetro. Tiene una cápsula proteica icosaédrica con 72 capsómeros, sin envoltura lipídica.

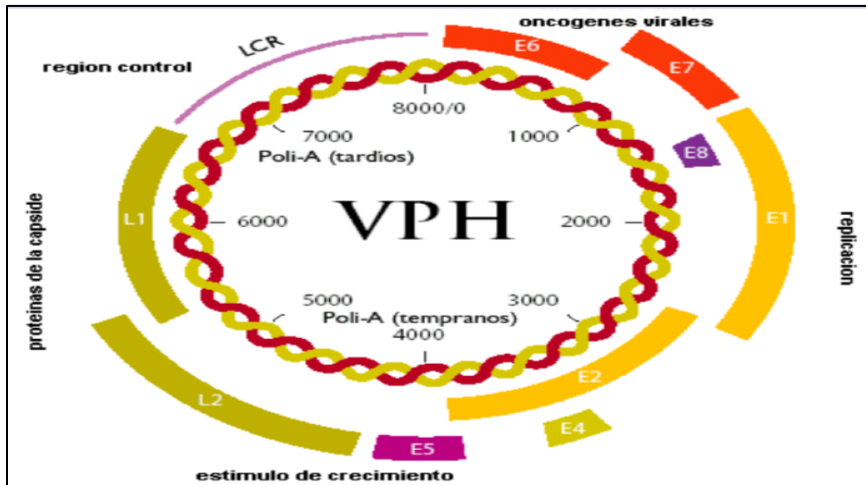
Figura 12 Virión del papilomavirus. A: Micrografía electrónica del virión del papiloma.



Tomado de la revista ciencia; B: reconstrucción tridimensional de la partícula vírica. Pueden observarse los capsómeros pentavalentes correspondientes a L2 (morado) y los hexavelentes correspondientes <sup>31</sup>.

Cada partícula viral contiene un ADN de doble cadena circular de 8000 pares de bases que codifica aproximadamente 8 regiones Open Reading Frame (ORF). De las cuales 6 codifican para proteínas tempranas (E1-E7) necesarias para la replicación viral y 2 para proteínas tardías (L1-L2), necesarias para el ensamblaje del virión. Además, hay 800 pares de bases que forman la región larga de control (LCR) no codificante que contiene elementos necesarios para la replicación y transcripción del ADN viral.

Figura 13. Organización del Genoma del VPH, los ORFs (E1-E8, L1-L2) y la Región larga de control (LCR) <sup>32</sup>.



### 2.3.1.- Replicación viral y oncogénesis

El ciclo viral se inicia con la infección de las células epiteliales en la capa basal, por ello se piensa que el virión VPH infecta tejidos a través de microabrasiones que permiten un acceso más fácil a las células basales. Una vez en contacto estas células, los viriones entran dentro de ella por endocitosis y el genoma del virus es transportado al núcleo donde se mantiene como una microsoma circular libre. Aquí, puede permanecer de forma episomal, en estado latente, dentro de las células basales o puede aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical.

Las infecciones que permanecen en estado latente pueden reactivarse con el paso de los años. Anne F demostró en su estudio publicado en 2012 que el 72% de las infecciones en pacientes de 35 a 60 años eran atribuidas al pasado<sup>33</sup>.

Si la infección sale del estado latente y decide progresar, paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los VPHs expresan sus genes de forma secuencial. Primero se transcriben los genes tempranos (E), en las capas basales, necesarios para la replicación viral, lo que resulta en 50-100 genomas virales por célula.

Cuando las células basales se diferencian a queratinocitos y migran a capas superiores, el ADN del virus continúa replicándose y además se fabrican las proteínas tardías L1 y L2, encargadas del ensamblaje del virus.

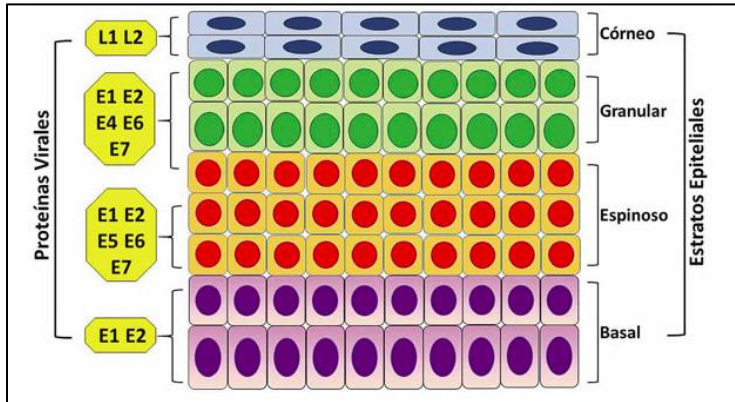
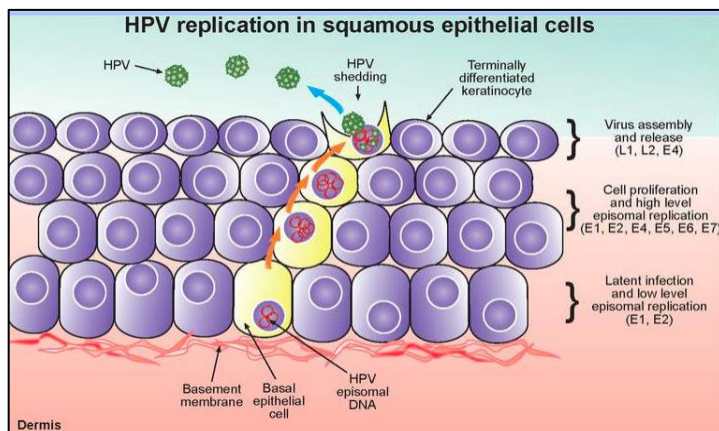


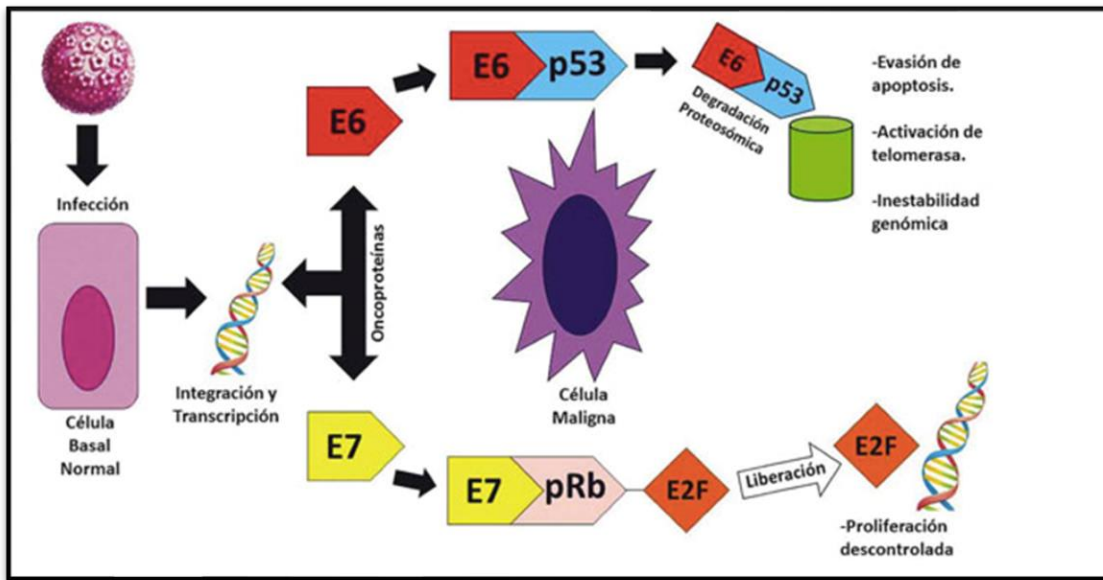
Figura 14. Proteínas del VPH AR y correspondiente lugar de acción en el epitelio escamoso estratificado <sup>34</sup>.



Cuando las células muertas se desprenden del epitelio, los virus que se han formado en su interior quedan liberados y así se perpetúa el ciclo vital del VPH. Figura 15. Replicación viral <sup>35</sup>

En determinadas circunstancias fisiológicas de “permisividad inmunológica” y tras un periodo de persistencia de la infección generalmente largo, las partículas ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular. Esta integración la encontramos en las lesiones de alto grado (HSIL) y en los carcinomas. El genoma vírico integrado se rompe, el gen E6 se une a la proteína p53, inductora de la apoptosis, alterando su función y el gen E7 a la retinoblastoma (pRb), evadiendo así el control del ciclo celular. De esta forma el VPH consigue generar aberraciones en los cromosomas de las células del epitelio, tanto estructurales como numéricas.

Figura 16. Mecanismo de carcinogénesis del VPH 36



### 2.3.2.- Patogenicidad del VPH

La mayoría de las infecciones producidas por el VPH, incluidas los Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH AR) son eliminadas por sistema inmunológico en un periodo de 12 meses, desarrollándose así una inmunidad natural contra ese tipo de VPH y contra otros similares (inmunidad cruzada)<sup>37</sup>.

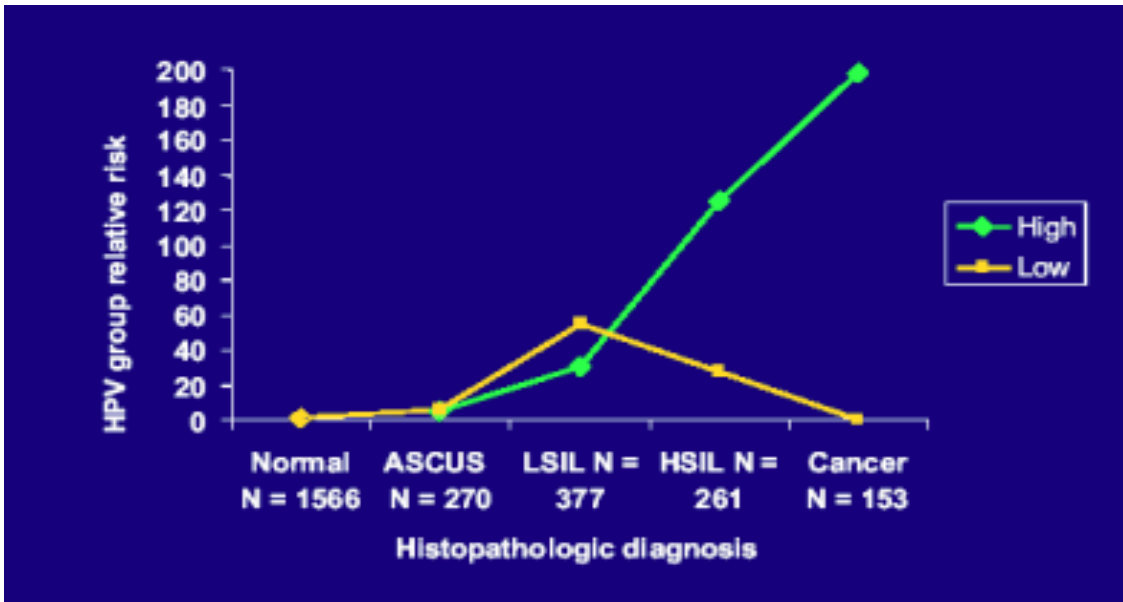
Existen una serie de factores que van a favorecer la progresión neoplásica:

- **Tipo de virus**

El diferente potencial oncogénico de los VPH de alto riesgo y los VPH de bajo riesgo (VPH BR) bajo riesgo se basa en su capacidad de integración en el genoma celular, así como la eficacia de los productos de los genes E6 y E7 para bloquear las proteínas celulares supresoras de tumores p53 y Rb<sup>38</sup>.

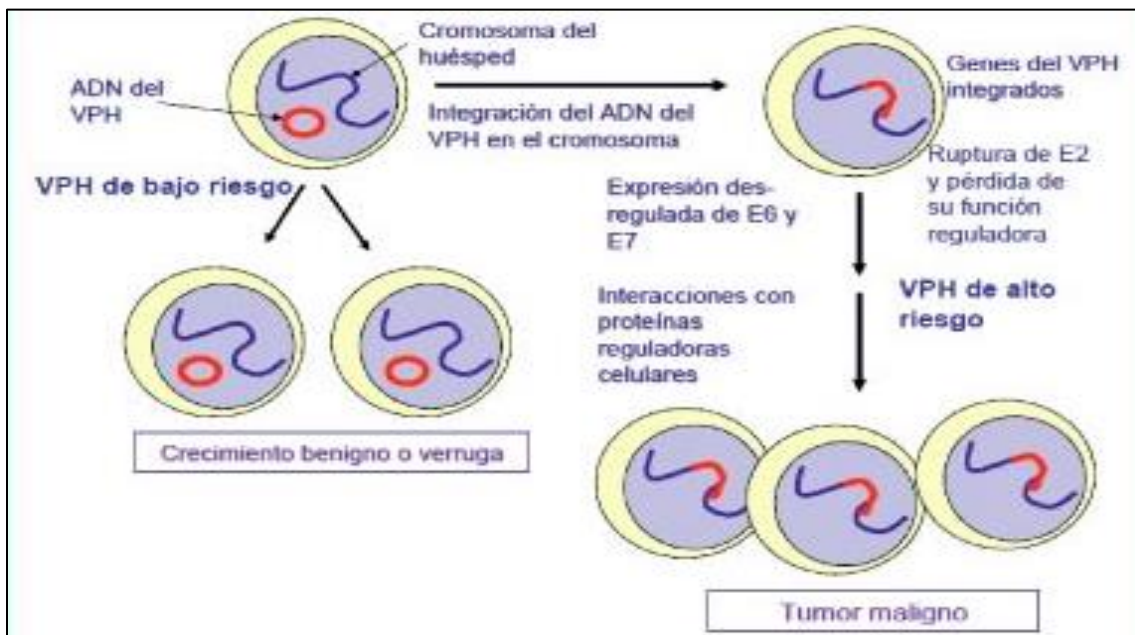
En la figura 17 se observa como el riesgo relativo (RR) de VPH AR y BR es similar en LSIL. Sin embargo, es muy diferente en HSIL. La asociación entre cáncer de cuello y VPH BR es prácticamente inexistente.

Figura 17. Riesgo relativo de las lesiones cervicales según el tipo de virus <sup>39</sup>.



El ADN del VPH BR tiende a permanecer separado del ADN de la célula huésped como episomas. Mientras VPH de alto riesgo integra su ADN en el de la célula huésped. Esta integración es la que encontramos en las lesiones preinvasoras (HSIL) y en los carcinomas (Figura 18).

Figura 18. Modelo que explica la asociación entre integración y oncogénesis <sup>40</sup>



Hay aproximadamente 200 tipos de VPH aislados y 16 se consideran VPH AR (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,69,73,82). En el 70% de los cánceres de cuello de útero vamos a encontrar el VPH 16 y el 18.

- **Persistencia de la infección**

Si la infección no se ha resuelto pasados los 12 meses, hablamos de persistencia, lo que conlleva una mayor probabilidad de progresión a HSIL y cáncer.

Una característica especial de la patogenia de esta infección es que desde la infección hasta el desarrollo de HSIL o cáncer se requiere un largo periodo de tiempo, años. La edad media de detección de un HSIL es aproximadamente 10 años desde el inicio de las relaciones sexuales<sup>41</sup>. Esto ha permitido sentar las bases de un modelo de cribado para prevenir el cáncer de cuello de útero.

- **Sistema inmune**

Una supresión inmunológica selectiva permite el desarrollo de neoplasias, tanto por predisposición a la infección con virus oncogénicos como por el escape de las células neoplásicas a los mecanismos reguladores del huésped. Esto queda demostrado por la evidencia epidemiológica de que la infección crónica por VPH es más frecuente en individuos inmunosuprimidos y que los condilomas que desarrollan tienden a ser más grandes, multicéntricos y refractarios a tratamiento.

Por otra parte, ciertos agentes terapéuticos como la azatioprina, los corticoesteroides y los agentes alquilantes potencian aún más el compromiso del sistema inmune. Se ha visto que las pacientes con trasplante renal tienen un incremento en el riesgo relativo para desarrollar cáncer de cérvix (5.4 veces más que la población general).

Estudios publicados en pacientes con el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han demostrado que las mujeres VIH + tienen una mayor prevalencia e incidencia de infecciones cervicales por VPH, mayor riesgo de infección persistente y de lesión

intraepitelial cervical, así como una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino, principalmente en periodos de inmunosupresión<sup>42</sup>.

En una población de pacientes con artritis reumatoide también se corroboró una mayor frecuencia de infección por VPH<sup>43</sup>.

- **Otros factores de riesgo**

- La carga viral por unidad celular
- Factores ambientales adicionales de progresión son el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales y la alta paridad.
- Otros factores posiblemente asociados son la coexistencia con otras infecciones de transmisión celular, principalmente Chlamydia Trachomatis o VHS tipo 2.

#### **2.4.- Epidemiología de la infección por vph**

La infección por el VPH se considera la enfermedad de transmisión sexual más frecuente del mundo. Se ha demostrado que el 80% de la población sexualmente activa estará en contacto con el VPH en algún momento de su vida.

No obstante, hay expertos que aseguran que todos los adultos sexualmente activos han sido infectados por el VPH. La razón es que esta infección en la mayoría de las ocasiones es transitoria y puede no llegar a detectarse en el transcurso del cribado<sup>44</sup>. Los tipos de alto riesgo oncogénico son los de mayor prevalencia. El subtipo más frecuente en el mundo es el 16, excepto Indonesia y Argelia donde el VPH 18 es el más común. El VPH 45 es muy prevalente en África Occidental.

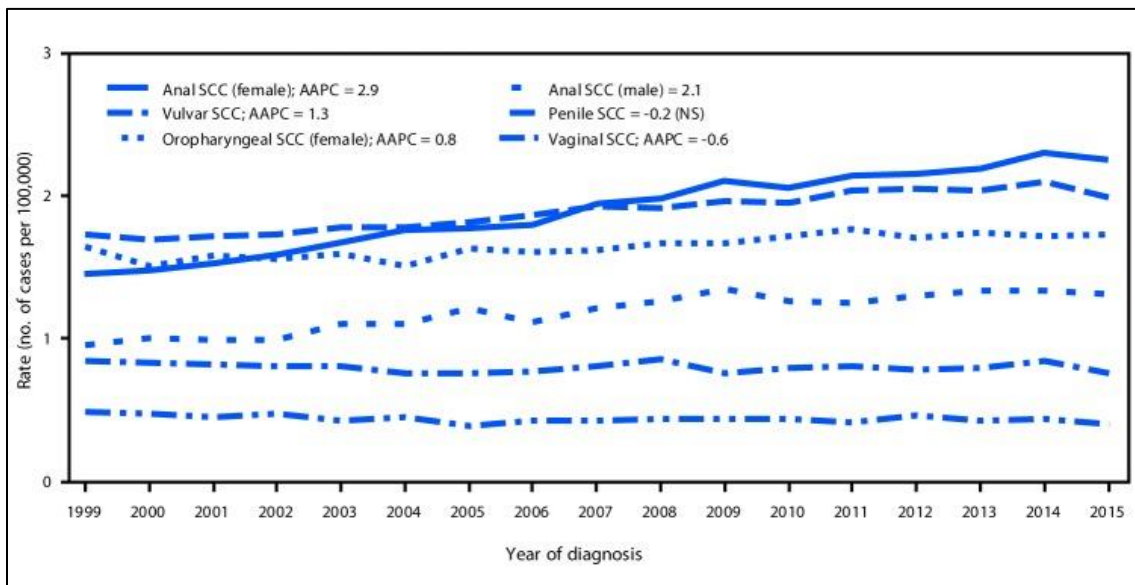
EL VPH de alto riesgo es causa de cáncer en distintas partes del cuerpo: cérvix, vagina, vulva, ano, pene y orofaringe.

En el caso del cáncer de cérvix, la historia natural desde la infección hasta su progresión a neoplasia maligna es bien conocida. El 90% son infecciones transitorias y por tanto irrelevantes y solo el 10% restante, persistente, es capaz de producir un proceso

oncogénico. Gracias a los programas de vacunación y cribado, la incidencia de cáncer de cuello uterino se ha visto disminuida en países desarrollados.

Sin embargo, en el resto de los territorios del cuerpo humano el curso de la infección por VPH es menos conocido<sup>45</sup> y como hemos explicado anteriormente su incidencia se está viendo en aumento en las últimas décadas a nivel global, debido a la falta de programas de cribado<sup>46</sup>

Figura 19. Incidencia ajustada por edad en el cáncer atribuible a VPH desde 1999 a 2015<sup>47</sup>

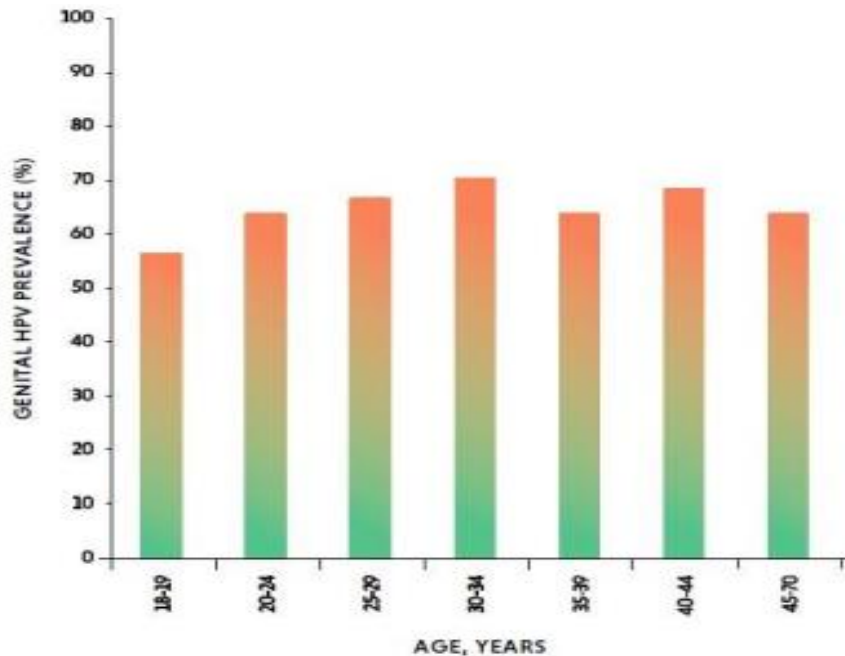


#### 2.4.1.- Prevalencia de la infección genital por VPH

- **Prevalencia de infección genital por VPH en el varón**

En los genitales externos (surco coronal, glande del pene, eje y escroto), la prevalencia de infección por VPH es alta (50.4%) y constante con la edad (Figura 20).

Figura 20. Prevalencia de infección genital en el varón por edad <sup>48</sup>



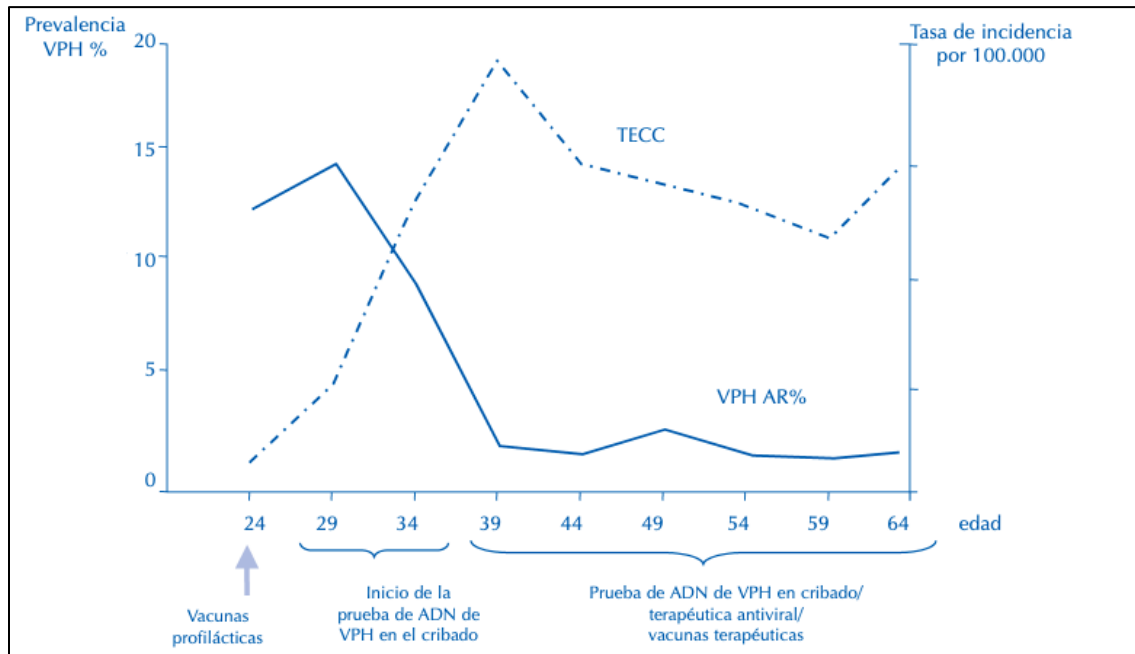
El 99% de las infecciones por VPH AR no llegan a producir patología maligna. Los factores de riesgo asociados a neoplasia intraepitelial de pene (PEIN) son el VPH 16 y 18, la falta de circuncisión y algunos comportamientos sexuales<sup>49, 50</sup>

En cuanto a patología benigna, los tipos VPH 6 y 11 son los más frecuentemente detectados en las verrugas genitales (96-100%). Los factores asociados con la incidencia de condilomas en hombres es la edad (<30 años) y el alto número de parejas sexuales masculinas y/o femeninas a lo largo de la vida <sup>51</sup>.

- **Prevalencia de infección genital por VPH en la mujer**

En los genitales externos (vulva, vagina y cérvix), la prevalencia de infección por VPH en la mujer es del 11,7%. Presenta una distribución bimodal con un primer pico en edades más jóvenes (<25 años), coincidiendo con el debut sexual, una disminución, manteniéndose en meseta, en edades medias y un nuevo repunte a partir de los 45 años.

Figura 21. Prevalencia específica por edad del ADN de VPH y tasas de incidencia de cáncer de cuello <sup>52</sup>



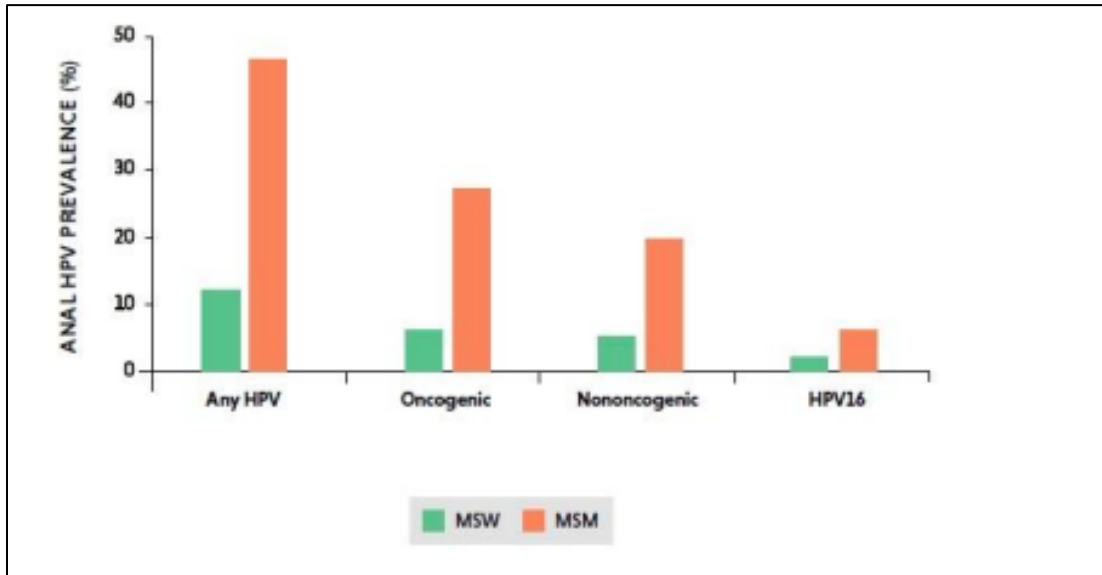
#### 2.4.2.- Prevalencia de la infección anal por VPH

La infección por VPH en el canal anal es frecuente tanto en el hombre como en la mujer y se asocia, sobre todo, a determinados comportamientos sexuales. La mayoría son transitorias, observándose una mayor persistencia en pacientes homosexuales, VIH positivos.

En el trabajo publicado por Nystray en 2011<sup>53</sup> se estima la prevalencia de infección anal por VPH en el 12,2% entre hombres que tienen relaciones sexuales con mujeres (MSW) y en el 47,2% entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (MSM) (Figura 23). Por lo tanto, aunque la infección anal por VPH es comúnmente adquirida tanto por varones heterosexuales como homosexuales, la persistencia de ésta es más frecuente entre homosexuales <sup>54</sup>.

Figura 22. Prevalencia de infección anal en el varón según su comportamiento sexual

55



Existe una estrecha asociación entre la infección por cepas oncogénicas del VPH y muchas lesiones premalignas y malignas del aparato genital, el ano y el recto <sup>56</sup>.

#### 2.4.3.- Prevalencia de la infección en orofaringe por VPH

La prevalencia de infección oral por VPH en hombres y mujeres es del 6,9% <sup>57</sup>, tres veces superior en hombres. Al igual que el resto de las infecciones por VPH, ésta suele ser silente y transitoria. Pero una infección persistente por un VPH oncogénico puede causar cáncer orofaríngeo.

En estas últimas décadas se está viendo un descenso del cáncer clásico de orofaringe, probablemente debido a una disminución de sus factores de riesgo, tabaco y alcohol. Sin embargo, sucede al contrario con el cáncer de orofaringe asociado al VPH. El motivo de este ascenso en su incidencia no está del todo claro. Se sabe que se relaciona con los hábitos sexuales y probablemente un cambio en las prácticas sexuales, sexo oral, sea uno de los motivos de su ascenso, pero no existe correlación con la infección genital y algunos cofactores que se ha visto que aumentan el riesgo son el tabaco y la escasa higiene bucal.

## **2.5.- Clasificación clínico patológica de la infección por VPH**

El VPH (virus del papiloma humano) es un virus ADN que solo infecta a la especie humana.

Hay más de 200 tipos de VPH con inclinación a infectar distintas partes del cuerpo y por tanto a producir distintas enfermedades.

Según el tropismo tisular y las diferentes manifestaciones clínicas del VPH se distinguen 3 tipos clínico-patológicos: cutáneo, mucoso, epidermodisplasia verruciforme.

### **2.5.1.- Enfermedades en la mujer:**

- **Cáncer de cuello uterino:**

El VPH está implicado en el 99.7% de los cánceres de cuello de útero y de sus lesiones precursoras. Su persistencia es por tanto una causa necesaria para su desarrollo<sup>58</sup>

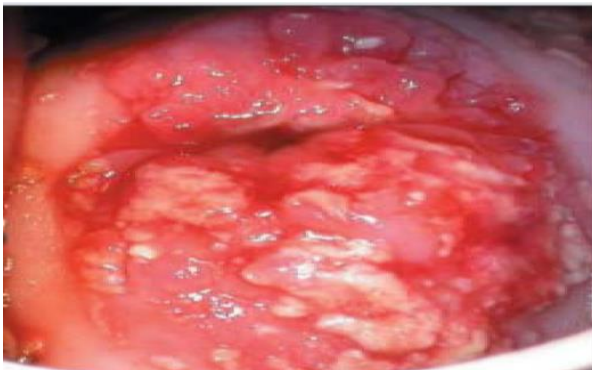


Figura 23. Cáncer cervical visible macroscópicamente<sup>59</sup>

Tal y como se expuso anteriormente, este tumor habla muy bien de las desigualdades en materia de recursos económicos y sanitarios que existen en el mundo. A nivel global es el cuarto cáncer más común en la mujer, sin embargo, esta distribución no es homogénea porque su incidencia es el doble en países subdesarrollados (Figura 24); En cuanto a su mortalidad, el 90% de las muertes por cáncer de cérvix ocurren en países en desarrollo, donde además de ser el tumor más frecuente en mujeres, éstas carecen de acceso a servicios de detección precoz y de tratamiento oncológico<sup>60</sup>

Figura 24. Incidencia del cáncer de cuello de útero. Map production, GLOBOCAN 2020

61

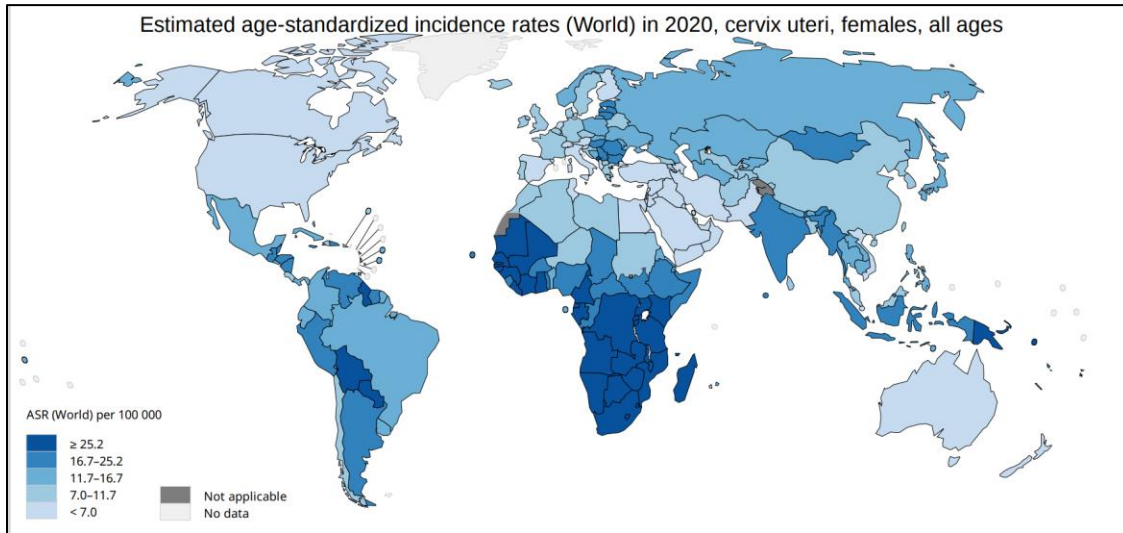
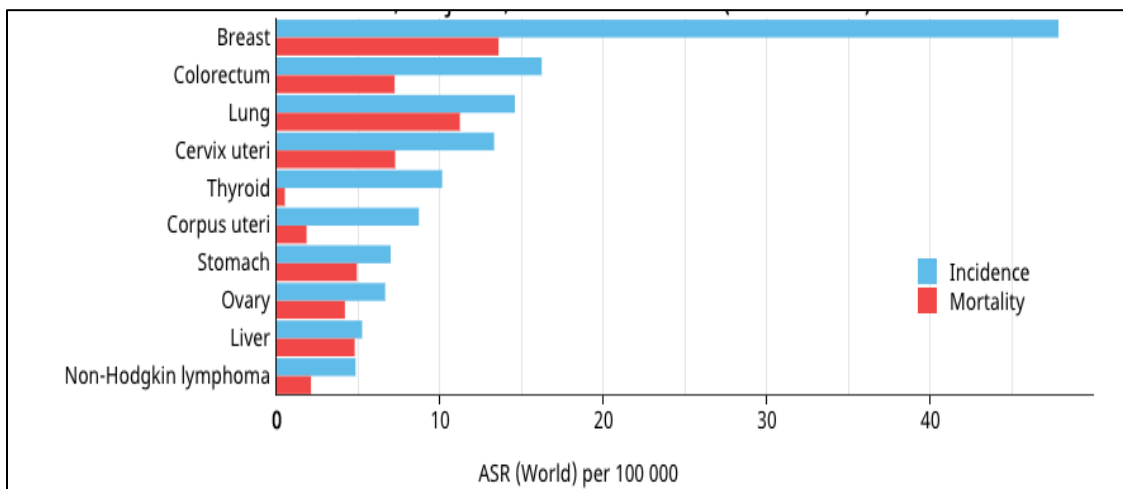


Figura 25. Tasa de incidencia y mortalidad global por cáncer en la mujer <sup>62</sup>



- **Cáncer de vulva y vagina:**

A diferencia del cáncer de cérvix, el VPH no siempre va a ser el responsable de estos tumores. A nivel global está presente en el 70% de los cánceres de vagina y en el 40% de los de vulva<sup>63</sup>, pero esta proporción varía según la localización geográfica y la edad de la mujer. En la publicación de Silvia San José<sup>64</sup> se observa como los tumores VPH positivos son más frecuentes en África y en población joven (< 56 años). Figura 26.

Figura 26. Porcentaje de VPH –P16 en cáncer de vulva distribuido por edad y localización geográfica <sup>65</sup>

Characteristic	All invasive vulvar cancer				SCC
	Number	Crude	Adjusted <sup>#</sup>	95%CI	Num
<b>Geographical region*</b>					
Europe	903	18.3	15.0	(12.8–17.5)	119
North America	50	50.0	50.0	(36.2–63.8)	7
Central-South America	324	35.2	34.2	(29.0–39.7)	98
Africa	24	70.8	71.9	(50.8–86.3)	7
Asia	188	22.9	21.1	(15.8–27.6)	31
Oceania	220	37.7	36.7	(30.3–43.6)	64
<b>Period of diagnosis*</b>					
1980–1999	501	21.2	18.2	(15.0–22.0)	85
2000–2011	1208	26.7	24.3	(21.8–27.0)	241
<b>Age at diagnosis*</b>					
<56	312	48.1	48.1	(42.4–53.8)	103
56–66	304	28.3	27.3	(22.5–32.7)	69
67–74	333	15.0	14.0	(10.7–18.2)	31
75–80	309	17.2	16.1	(12.4–20.7)	46
≥81	365	16.4	15.1	(11.8–19.2)	54
Missing	86	34.9	33.2	(23.6–44.3)	23
<b>Total</b>	<b>1709</b>	<b>25.1</b>	<b>22.4</b>	<b>(20.3–24.6)</b>	<b>326</b>

En el carcinoma de células escamosas de vulva existen dos vías independientes para su desarrollo; la primera está relacionada con la infección por el VPH y la segunda con procesos inflamatorios crónicos (distrofia vulvar) o autoinmunes. Los tumores asociados al VPH afectan a mujeres relativamente jóvenes y surgen de lesiones intraepiteliales de alto grado, idénticas a otras lesiones premalignas del tracto anogenital producidas por este virus <sup>66</sup>. La supervivencia de este tumor dependerá en gran medida de la afectación ganglionar; en los casos resecables quirúrgicamente, sin ganglios positivos, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años se acerca al 90%, sin embargo, desciende al 50-60% cuando hay diseminación linfática.

El cáncer de vagina es un tumor primario raro, normalmente son metástasis de otros tumores. No obstante, 1 de cada 100 000 mujeres será diagnosticada de cáncer primario de vagina in situ o invasivo <sup>67</sup>. El tipo histológico más común es el carcinoma de células escamosas y la edad media en el momento del diagnóstico es de 60 años. La mayoría de los casos de cáncer de vagina primario son causados por el VPH. En un estudio de casos y controles de 156 mujeres con cáncer de vagina in situ o invasivo, más del 50 % dieron positivo para anticuerpos contra los subtipos 16 o 18 del VPH <sup>68</sup>.

- **Cáncer de mama:**

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer. Son múltiples los factores etiológicos que han demostrado su implicación y entre ellos también están las infecciones por virus oncogénicos.

La primera asociación entre el VPH y el cáncer de mama fue reportada por primera vez por Lonardo y sus colegas en 1992<sup>69</sup>. En las últimas décadas, múltiples estudios han puesto de manifiesto la presencia de ADN del VPH en las células BC<sup>70</sup>,<sup>71</sup>,<sup>72</sup>; Una revisión de 70 artículos publicados sobre la relación del VPH con el cáncer de mama en 2023 concluye que la prevalencia del VPH AR en la capa basal del tejido mamario de pacientes con cáncer de mama, es 6 veces mayor que en pacientes con tejido mamario sano o con patología benigna<sup>73</sup>.

Las rutas de acceso del VPH al tejido mamario pueden ser varias: desde cualquier territorio con infección (cervix, mucosa orofaríngea, ano) vía circulatoria o linfática o a través de microtraumas en la piel del pezón con las relaciones sexuales. El trabajo concluye que la mera demostración de una mayor prevalencia del VPH en el tejido mamario oncológico no es suficiente para demostrar una asociación de causalidad, harían falta trabajos que investiguen esta posible asociación

#### 2.5.2.- Enfermedades en el hombre y la mujer:

- **Verrugas no genitales:**

Las infecciones por VPH de la piel son muy frecuentes. Destacan las verrugas comunes frecuentes en niños y con un pico de incidencia entre los 12-16 años. Otras verrugas como las plantares y planas son más frecuentes en adultos. Su transmisión es por contacto cercano<sup>74</sup>.



Figura 27. Verrugas planas en la mano de un adulto <sup>75</sup>.

- **Verrugas anogenitales (condilomas acuminados):**

Son verrugas anogenitales benignas, causadas en la mayoría de las ocasiones por el VPH 6 y 11 <sup>76</sup>. Su mayor incidencia es entre los 17 y 33 años. El tratamiento es tópico, con láser o crioterapia.



Figura 28. Condilomas en vulva <sup>77</sup>

- **Cáncer de ano:**

El cáncer anal más frecuente es el de células escamosas y en un 91% de las ocasiones se atribuye a una infección por VPH <sup>78</sup>.

El espectro de tipos de VPH en el canal anal es similar al descrito en el cuello uterino y se asocia con los mismos fenotipos de "riesgo". El VPH 16 es el tipo aislado con mayor frecuencia en las neoplasias malignas anales <sup>79</sup>, y su presencia predice tanto el cáncer preinvasivo como el invasivo. El cáncer anal asociado con el VPH 16 puede identificarse histológicamente mediante la expresión inmunohistoquímica de p16.

Se trata de un tumor poco frecuente, aunque su incidencia ha ido en aumento. En general en la última década, la incidencia de cáncer anal ha aumentado un 2,2% cada año. El motivo no es del todo conocido, aunque se piensa que se debe a un aumento de los factores de riesgo asociados a este tumor.

Entre los factores de riesgo destacan: infección por VPH, principalmente, antecedente de otros tumores relacionados con VPH <sup>80</sup>; historia de múltiples parejas sexuales, homosexualidad, relaciones sexuales anales receptivas, verrugas ano- genitales, inmunosupresión (VIH <sup>81</sup> o transplante), tabaco y coinfección con otras infecciones de transmisión sexual <sup>82, 83</sup>.

Aunque es más frecuente en la mujer hay un pico de incidencia en el varón homosexual, en particular si es VIH <sup>84</sup>.

El cribado del cáncer de ano con Test VPH no está indicado de forma rutinaria y solo se debería realizar en aquellos centros donde se disponga de una infraestructura adecuada para el diagnóstico de las lesiones anales producidas por VPH. Actualmente se recomienda remitir a cribado vs anoscopia a varones homosexuales VIH positivo.

Por lo general, el cáncer de ano es una enfermedad curable. La mayoría se diagnostican en etapas tempranas y sin invasión ganglionar, por lo que la supervivencia a 5 años supera el 85% <sup>85</sup>.

- **Cáncer de orofaringe:**

Encontramos el VPH en un 25% de estos tumores. El cáncer orofaríngeo asociado a VPH tiene diferencias importantes respecto a los demás tumores de orofaringe. Suele aparecer en población más joven, relacionado más con determinados hábitos sexuales

que con otros factores de riesgo (tabaco, alcohol...) comúnmente presentes en el cáncer de cabeza y cuello no VPH. La localización frecuente es en la base de la lengua y amígdalas<sup>86</sup>. El genotipo 16 está implicado en su mayoría <sup>87</sup>.

Su estadiaje, tratamiento y pronóstico también es diferente, por lo que se hace necesario establecer un correcto diagnóstico diferencial.



Figura 29. Presentación clínica de cáncer orofaríngeo, producido por VPH <sup>88</sup>

- **Papilomatosis respiratoria recurrente:**

Es el tumor laríngeo más frecuente en niños, se asocia al VPH 6 y 11 y se contagia al recién nacido en el canal del parto. Aunque no maligniza, la morbilidad es alta porque las verrugas pueden llegar a obstruir la laringe, precisando de varios procedimientos ablativos.

- **Enfermedad de Bowen:**

Es una neoplasia intraepitelial de alto grado que ocurre en zona genital como extragenital (manos y pies) y se asocia a múltiples HPV de alto riesgo <sup>89</sup>.

- **Epidermoplastia verruciforme**

Es un trastorno hereditario raro que se caracteriza por la aparición en edad temprana de múltiples verrugas asociadas a VPH con transformación maligna en la edad adulta.



Figura 30. Verrugas en manos causadas por cepas 1, 3 y 5<sup>90</sup>

### 2.5.3.- Enfermedades en el hombre:

- **Cáncer de pene**

Es un tumor poco frecuente, pero existe una gran variación entre países. La incidencia global en Europa es de 1/100.000 varones año<sup>91</sup>, sin embargo, existe evidencia de que su incidencia va en aumento<sup>92</sup>, probablemente relacionada con la revolución sexual mundial y una mayor exposición al VPH y otras ITS<sup>93</sup>.

Se han identificado múltiples factores de riesgo, como el tabaquismo, la falta de circuncisión, la fimosis, la obesidad, la falta de higiene y la esclerosis de los líquenes<sup>94</sup>. La exposición al VPH está directamente relacionada con el aumento de la notificación, con una prevalencia de ADN del VPH en el 50,8% de los cánceres de pene, según lo informado por Saraia et al<sup>95</sup>.

### 2.6.- Pruebas diagnósticas utilizadas en el cuello de útero

#### 2.6.1.- Citología:

Se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por rascado o cepillado de la superficie del exo y endocervix. Sigue siendo el método de cribado más utilizado a

nivel mundial. La nomenclatura utilizada para describir los hallazgos citológicos es la de Bethesda, 2014 <sup>96</sup>.

La sensibilidad de la citología convencional para el diagnóstico de HSIL/CIN 2+ se sitúa alrededor del 50%, no superando el 80% en las mejores condiciones de calidad. La baja sensibilidad de la citología se compensa con la repetición de la prueba. Sin embargo, tiene una alta especificidad, superior al 90%.

Los avances más importantes en la citología han sido la incorporación del medio líquido y la lectura automatizada.

- **Citología en medio líquido:**

Consigue una mejoría de la calidad de la muestra, un menor porcentaje de citologías inadecuadas acorta el tiempo de estudio microscópico por parte de los citotécnicos y conlleva un discreto aumento de sensibilidad en algunos laboratorios.

- **Sistemas de lectura automatizada:**

Analizan muestras procesadas mediante citología en medio líquido, seleccionando de forma automática las imágenes que necesitan interpretación por un citotécnico. De esta forma disminuyen el número de muestras insatisfactorias y el tiempo de análisis microscópico.



Figura 31.  
Enfermedad de  
Bowen vulvar<sup>97</sup>

### 2.6.2.- Prueba de VPH:

Existen en el mercado innumerables pruebas para la detección del VPH en muestras cervicales.

Técnicamente se pueden clasificar en pruebas directas, en las que se identifica el DNA de algunos de los 13 VPH AR sin necesidad de amplificarlo (CH-2); Pruebas de amplificación de un fragmento de DNA VPH AR mediante PCR para obtener millones de copias, con o sin genotipado para VPH 16 y18, (Cervista VPH AR, Cobas HPV Test, respectivamente); y pruebas en las que se detecta el ARNm de los oncogenes E6 y E7 (Aptima HPV).

En la práctica clínica, para medir la utilidad que tiene cada una de ellas hay que conocer su sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y nivel de estandarización y hay que validar su capacidad de detectar lesiones HSIL utilizando la prueba gold estándar que sigue siendo el diagnóstico histológico.

### 2.6.3.- Colposcopia:

Es una exploración imprescindible para el diagnóstico y su técnica se basa en la exploración magnificada de los epitelios del cuello uterino, vagina y vulva, cuyo objetivo fundamental es el diagnóstico de lesiones invasivas o precursoras del cáncer. La identificación de características sutiles inapreciables a simple vista que son la expresión

de cambios patológicos permite valorar el grado de anormalidad del tejido, así como la morfología y la topografía de las lesiones y localizar el área más sospechosa para obtener una biopsia.

Existe una clasificación estandarizada para las lesiones observadas en cérvix y es la de la International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) <sup>98</sup>.

#### 2.6.4.- Estudio histológico:

La biopsia, es un procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra total o parcial de tejido para examinarla al microscopio. La biopsia dirigida colposcópicamente permite confirmar el diagnóstico antes de efectuar el tratamiento definitivo y se considera el patrón estándar en el diagnóstico de dicha enfermedad.

### **2.7.- Opciones terapéuticas para las lesiones premalignas del cuello de útero**

#### 2.7.1.- Colposcopia intraoperatoria:

Todos los procedimientos terapéuticos deberían realizarse bajo visión colposcópica. Ésta nos permitiría valorar la lesión en el momento del tratamiento, eliminar la totalidad de la lesión, con márgenes libres y llevándose la menor cantidad posible de tejido sano <sup>99</sup> y evitar la cauterización excesiva para la hemostasia.

#### 2.7.2.- Tratamientos escisionales:

Extirpan la lesión obteniendo una pieza quirúrgica para su estudio histológico.

La IFCPC distingue tres tipos de escisión según sea el componente endocervical de la lesión:

- Escisión tipo 1: se realiza cuando la zona de transformación es tipo 1. Incluye únicamente exocervix y no supera los 8mm de profundidad.

- Escisión tipo 2: En zona de transformación tipo 2. Se reseca una pequeña parte del canal endocervical.
- Escisión tipo 3: Indicada en lesiones con afectación endocervical extensa o en zonas de transformación tipo 3. Implica una resección más profunda del canal endocervical.

Existen diferentes procedimientos escisionales, pero actualmente el más utilizado es el asa de diatermia, large loop excision of the transformation zone (LLETZ), puesto q es una técnica sencilla, rápida y de bajo coste.

Se debe procurar conseguir la sección en una única pieza para facilitar su estudio. En caso de lesiones con afectación endocervical extensa se puede realizar una segunda sección sobre endocervix, “en gorro de vaquero”.

#### 2.7.3.- Tratamientos destructivos:

Estos tratamientos destruyen la lesión sin obtener muestra para estudio histológico, por lo que se corre un pequeño riesgo de que pase desapercibido un cáncer invasor oculto.

Por ello, se necesita tener bien etiquetada la lesión, siendo ésta completamente visible, en una zona de transformación tipo 1 ó 2 y habiendo excluido la invasión.

Son tratamientos con altas tasas de curación (85-95%)<sup>100</sup>, baja incidencia de efectos adversos y de bajo coste, puesto que se pueden aplicar en consulta sin necesidad de anestesia. La principal indicación la encuentran en países con bajos recursos, donde las terapias escisionales no son asequibles.

La crioterapia, vaporización con láser CO2 y coagulación térmica son las distintas técnicas existentes, pero en la práctica las más utilizadas son las dos primeras.

#### 2.7.4.- Histerectomía total con o sin anexectomía:

Este procedimiento para tratar lesiones preinvasoras de cérvix solo está indicado cuando técnicamente no sea posible una conización o si existe patología previa uterina con indicación de histerectomía.

#### 2.7.5.- Observación sin tratamiento:

Es una opción aceptable para pacientes con deseos reproductivos y lesiones HSIL pequeñas, que ocupen menos de 2 cuadrantes y sean totalmente visibles. El seguimiento ha de ser estrecho y durante un máximo de 2 años.

### **2.8.- Prevención primaria y secundaria de las lesiones producidas por el VPH**

#### 2.8.1.- Prevención primaria:

El objetivo de la prevención primaria es evitar la infección.

- **Vacunación**

La vacunación frente al VPH se considera la principal estrategia, puesto que evita la infección persistente por VPH oncogénicos y por tanto el desarrollo de lesiones preneoplásicas.

Las tres vacunas disponibles en el mercado contienen la proteína tardía L1 de la cápside del virus, elaborada a partir de ADN recombinante. Ésta consigue ensamblarse de manera muy similar al VPH, activando al sistema inmune.

La primera vacuna comercializada en EE. UU. y Europa fue Gardasil en 2006, frente a cuatro tipos virales: VPH 16,18, 6 y 11. En 2007 se aprueba Cervarix frente a VPH 16 y 18 y posteriormente, en 2014 aparece Gardasil 9 que protege frente a cinco genotipos adicionales de VPH 6, 11,16,18,31,33,45,52 y 58 responsables del 20% de los cánceres de cuello.

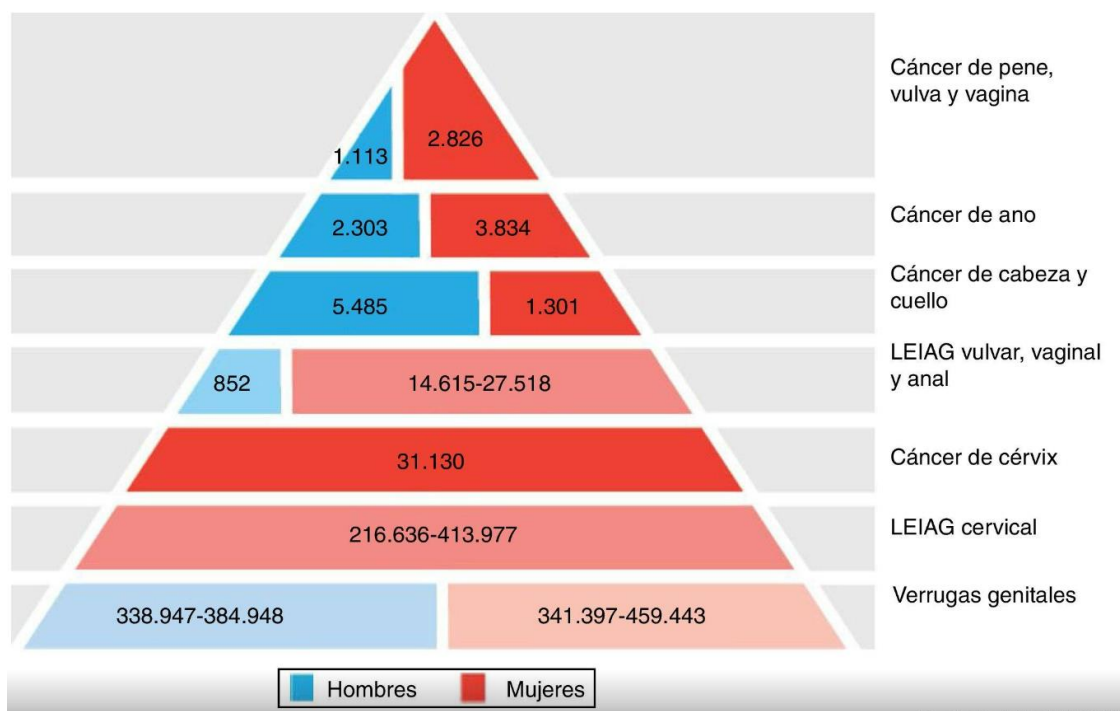
Ya hay datos de inmunidad mantenida a 8 y 10 años frente a los genotipos vacunales, pero nos faltan a más largo plazo para saber si es necesaria la revacunación.

El impacto de la vacunación contra el VPH en la tasa de cáncer aún no se ha visto debido al largo periodo de latencia entre la infección y la progresión a neoplasia.

Si hay estudios que estiman la carga de enfermedad atribuible a los genotipos de VPH incluidos en la vacunación nonavalente. En general se estima que esta vacuna sea capaz de prevenir el 90% de los cánceres asociados a VPH, el 80% de las lesiones precursoras y el 90% de las verrugas genitales.

En la figura 32 se describe la carga de enfermedad asociada a los genotipos de VPH incluidos en la vacuna nonavalente en Europa en ambos sexos.

Figura 32. Carga de enfermedad asociada al VPH por diferencia de sexo.<sup>101</sup>



La recomendación de vacunación es para ambos sexos, puesto que el VPH produce también lesiones en otras partes del cuerpo, distintas del cérvix y en las que además no existe un cribado para su diagnóstico precoz. Y la edad recomendada de vacunación es entre los 9 y 14 años, cuando aún no han iniciado las relaciones sexuales.

Actualmente 55% de los países miembros de la OMS la tienen en sus programas de vacunación.

- **Otras medidas de profilaxis primaria**

La abstinencia sexual, la monogamia o el uso de preservativos se consideran también medidas de profilaxis primaria.

Es importante destacar que el uso de preservativos reduce el riesgo entre un 60-70%, pero no protege zonas genitales no cubiertas y dependiendo del tipo de relación sexual zonas que estén potencialmente infectadas

#### 2.8.2.- Prevención secundaria:

Su objetivo es detectar precozmente la infección o lesiones producidas por VPH y ponerles tratamiento en una fase temprana de la enfermedad.

La prevención secundaria, hoy en día, se realiza principalmente en el cérvix, en el contexto del cribado, estudio y tratamiento de lesiones en su etapa más precoz.

Desde el inicio de la citología en 1940 y la implantación del tratamiento de lesiones precursoras del cáncer de cérvix, el número de muertes producidas por este tumor han disminuido hasta un 70%.

En el resto de los tejidos no se utiliza de forma rutinaria. En orofaringe se estudia la positividad para el VPH cuando ya existe un cáncer como parte del estadiaje y pronóstico; en ano solo se hace un despistaje de infección por VPH en pacientes de riesgo, principalmente varones homosexuales, VIH positivos. La falta de cribado en estos territorios hace que la incidencia de tumores producidos por VPH vaya en aumento.

En países con bajos recursos, donde no está implantado un sistema de diagnóstico precoz, el cáncer de cérvix sigue siendo el tumor más frecuente y el que más muertes ocasiona.

En relación con la estrategia de cribado poblacional, las pruebas VPH ADN son un marcador muy sensible y precoz de lesiones precancerosas y cáncer de cervix.

Actualmente hay acuerdo en que debe sustituir a la citología en el cribado primario, principalmente en mujeres mayores de 35 años.

Sin embargo, estas pruebas tienen el inconveniente de su baja especificidad, menor que la citología. Detectan la totalidad de mujeres infectadas por HPV sin diferenciar entre las infecciones transitorias y las que tienen potencial de transformación oncogénica. Por tanto, si nos basamos únicamente en esta técnica estamos aumentando de forma innecesaria la ruta a colposcopia, con el consiguiente aumento del costo y sobretratamiento.

Esto se acentúa aún más en pacientes menores de 30-35 años, donde la prevalencia de infección por VPH es alta, pero en el 90% es transitoria e irrelevante. En este grupo de edad se utiliza la citología como técnica de cribado, asumiendo una menor sensibilidad y reproducibilidad.

Se necesita una segunda prueba, adicional a la determinación del ADN VPH, llamada de triage, para estratificar a las mujeres según el riesgo de sufrir lesiones premalignas en los próximos años.

Actualmente la prueba de triage recomendada es la combinación de citología “reflex” y genotipado VPH 16/18. De esta forma, se derivarán a colposcopia los genotipados VPH 16 y 18 independientemente de la citología y las citologías de alto grado (ASC-H / HSIL / AIS).

Otras estrategias de triage basadas en el ARN mensajero, la tinción dual u otros marcadores moleculares han sido estudiadas en distintos trabajos y metaanálisis <sup>102 103</sup> <sup>104 105</sup>, sin embargo, hoy en día, la combinación de citología “reflex” y genotipado VPH 16/18 sigue siendo la opción más estudiada y la que presenta un mejor balance entre sensibilidad y especificidad <sup>106</sup>.

El cribado del cáncer de cérvix debe iniciarse a los 25 años, con citologías cada 3 años hasta los 30-35 años y posteriormente con test de detección de VPH cada 5 años hasta los 65-70 años. Para finalizar cribado es preciso que las pacientes en edad de hacerlo tengan 2 test de VPH ó 3 citologías negativas en los últimos 10 años. En caso de no tenerla, se realizará una nueva citología a los 3 años o un test de VPH a los 5 años.

También podrán finalizar cribado independientemente de la edad pacientes con histerectomía total por patología benigna o neoplásica no asociada a VPH, aunque sí deberán continuar con el protocolo de seguimiento indicado para su patología oncológica.

Esta estrategia se basa en que el riesgo de cáncer primario de vagina es uno de los menos frecuentes del tracto genital inferior (0.69 de cada 100.000 mujeres) <sup>107</sup>. Aquellas tratadas de una lesión cervical HSIL deberán continuar con el cribado durante 20-25 años, independientemente de la edad, dado que tienen un riesgo de cáncer de cuello de útero 5-10 veces mayor que la población general. <sup>108</sup>

Las pacientes inmunodeprimidas, independientemente de la causa, deben comenzar el cribado a partir de los 25 años, con citologías anuales <sup>109</sup>, (las guías americanas recomiendan a partir de los 21 años). En caso de VIH, se plantea un cribado en función del estado de inmunosupresión, a partir de los 30 años, se realizará co-test si CD4 >200cl/uL o con tratamiento antirretroviral activo y co-test anual si CD4<200cl/uL o no reciben tratamiento.

Pacientes inmunodeprimidas por causas distintas a VIH, presentan un mayor riesgo de cáncer de cuello de útero comparado con la población general. Por ello, puede considerarse, seguir las mismas pautas que para la población con VIH. <sup>110</sup>

### **2.9.- Objetivos propuestos por la OMS para el cáncer de cérvix.**

La OMS se ha propuesto conseguir eliminar el cáncer de cérvix como problema de salud pública a nivel mundial. Es decir, que todos los países tengan una tasa de incidencia de cáncer cérvico uterino menor de 4 casos por 100.000 mujeres.

Con las medidas implementadas actualmente es imposible conseguirlo en este siglo, ni siquiera en países desarrollados.

Para acelerar esta eliminación, ha desarrollado una estrategia basada en tres pilares: vacunación, detección y tratamiento.

Los objetivos para el 2030 son<sup>11</sup>:

- 90% de niñas menores de 15 años vacunadas,
- 70% de mujeres entre 35 y 45 años deben haberse realizado al menos dos pruebas de cribado del cáncer de cérvix,
- 90% de mujeres con cáncer o lesión precancerosa en el cuello de útero deben haber sido tratadas correctamente.

Si todos los países invierten en las intervenciones necesarias para llegar a alcanzar estos objetivos, en el año 2050 se calcula que el cáncer de cuello de útero habrá reducido su incidencia en más de un 40% y habrá evitado 5 millones de muertes a causa de esta enfermedad.

Para el doctor Tedros Adhanom, director general de la OMS, es imprescindible que “se aúne el poder de las herramientas que tenemos con la determinación implacable de ampliar su uso a nivel mundial” y solo así, un sueño que parecía imposible se podrá hacer realidad, la eliminación por primera vez de un cáncer<sup>12</sup>.

## **2.10.- Nivel de conocimiento sobre el vph en la población general**

¿Existe desigualdad en el conocimiento sobre esta infección según la edad, el nivel socioeconómico, el grado de desarrollo de los países?, ¿influyen las creencias religiosas? Vamos a realizar una revisión a los artículos publicados en la literatura.

En países con ingresos bajos y medios sigue estando la mayor incidencia de cáncer de cuello uterino. Pese a la campaña realizada por la OMS para reducir la carga de esta enfermedad, menos del 30% han introducido la vacuna, menos del 3% de los

adolescentes están vacunados contra el VPH y solo el 44% de las mujeres se han sometido alguna vez a un cribado de cáncer de cuello uterino. <sup>113</sup>.

Diversos trabajos han analizado los factores que pueden influir para que no se alcance la cobertura necesaria de vacunación y cribado. Entre ellos destacan: la falta de medios económicos y recursos sanitarios, donde la OMS y países desarrollados tienen un papel importante que hacer en el cambio; la falta de conocimiento sobre la infección tanto de la población general como sanitaria<sup>114</sup>; la falta de educación sexual a los adolescentes que les proteja frente a las infecciones de transmisión sexual y las creencias religiosas, que en estos países siguen teniendo mucho peso.

La falta de conocimiento sobre la infección por el VPH hace que la población siga creyendo firmemente en los rumores sobre efectos secundarios relacionados con la vacuna, la infertilidad que puede acarrear o el posible aumento de la promiscuidad, como efecto colateral de la vacunación. Sin embargo, sorprende el cambio en la disposición de la población a vacunarse y a realizar un cribado, cuando reciben información sobre la infección (Kenia <sup>115</sup> ,Botswana <sup>116</sup> ,Ghana <sup>117</sup> , Zambia<sup>118</sup>,Turquía<sup>119</sup>...).

En países desarrollados la infección por VPH sigue siendo la ITS más frecuente. Se estima que aproximadamente el 80% de las mujeres sexualmente activas contactan con al menos un tipo de VPH en algún momento de su vida.

En España, se observa un aumento en el diagnóstico de todas las ITS sometidas a vigilancia epidemiológica<sup>120</sup> y también de la patología tumoral asociada al VPH, para la que no hay cribado.

El informe publicado por el ministerio de sanidad sobre la conducta sexual de los adolescentes refleja un cambio en la tendencia del 2002 al 2018<sup>121</sup>:

- Un aumento en las prácticas sexuales de riesgo, de un 16,1% en 2002 a un 24,6% en 2018.
- Las relaciones sexuales se han ido haciendo más frecuentes entre los adolescentes de 15 a 18 años, el 35,1% afirma haberlas tenido.

- Ha disminuido la edad de inicio de las relaciones sexuales, situándose en 14,31 años.
- Se observa un descenso en el uso del preservativo, ha pasado de un 88% en 2002 a un 75,4% en 2018.
- El uso de la píldora anticonceptiva va en aumento: en 2002 era del 9,8% y en 2018 es de 14%
- Los embarazos en adolescentes se han mantenido en un 3% desde el 2002, sin embargo, el uso de la píldora del día después ha aumentado de 25,7% entre los adolescentes de 15 – 16 años a un 33,7% de los adolescentes de 17 a 18 años.

En adultos, según la encuesta de Statista realizada en 2015, el número medio de parejas sexuales de los españoles era de 7,9. El 11% de los encuestados había practicado sexo con más de 30 parejas distintas. El 28% de los hombres y el 17% de las mujeres reconocían haber sido infieles alguna vez.<sup>122</sup>

Algo que sorprende, puesto que se han realizado muchos esfuerzos en campañas de concienciación sobre las ITS y su prevención<sup>123, 124, 125</sup>, y de prevención primaria y secundaria contra el VPH. Además, la población tiene más fácil el acceso a Internet, redes sociales, periódicos, que son una importante fuente de información.

Sin embargo, los estudios publicados demuestran que existe aún un bajo conocimiento sobre las ITS y concretamente sobre el VPH, en la población general:

- Un trabajo actual en EE. UU. analiza los factores relacionados con la aceptación de la vacuna frente a VPH en estos grupos de edad y concluye en la necesidad de intervenciones específicas para mejorar las tasas de vacunación <sup>126</sup>.
- Una encuesta realizada en España a adultos, padres de adolescentes en 2022<sup>127</sup>, sobre la aceptabilidad de la vacunación contra el VPH demuestra que el grado de conocimiento sobre el VPH es modesto, observando una clara tendencia a relacionar el VPH con las niñas y las mujeres. Señalan que más de un tercio de los padres aún necesitan más información para vacunar a sus hijos contra el VPH. Concluyen en la necesidad de proporcionar a los padres información adecuada y equilibrada para garantizar el éxito de los programas de vacunación contra el VPH.

- Otros trabajos similares en distintos colectivos de la población (niñas adolescentes, mujeres jóvenes, varones, sanitarios) están publicados antes de la implantación de la vacunación, encuentran resultados similares<sup>128 129 130 131 132</sup>.

Pensamos que hay que realizar campañas que se centren en la prevención primaria, para así disminuir la incidencia de toda la patología asociada al VPH y no solo del cérvix.

Nosotros hemos querido realizar un estudio sobre el conocimiento de las mujeres acerca del VPH que aporte información al Sistema Nacional de Salud para elaborar planes preventivos relacionados con el VPH. Hemos analizado si el conocimiento es diferente entre personas que tienen infección y que han acudido a su médico o se han informado a través de internet y personas sin infección, para así saber, si las campañas de prevención están llegando a la población en general.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **3.- Hipótesis y objetivos**

### **3.1.- Hipótesis**

Según los estudios analizados, las mujeres en general no tienen un conocimiento extenso sobre la patología del VPH, lo cual podría tener repercusiones a la hora de hacer los cribados correctos y prevenir las enfermedades asociadas a la infección.

La hipótesis que se plantea en este estudio es que las mujeres que acuden a la consulta de ginecología no tienen un conocimiento exhaustivo sobre la infección del VPH y este conocimiento puede estar condicionado por el estatus de tener o no infección por el VPH.

### **3.2.- Objetivos**

#### **3.2.1.- Primario**

Estudiar el conocimiento de las mujeres que acuden a las consultas de ginecología general sobre el VPH mediante unos cuestionarios ad hoc y su relación con la infección o no previa por el VPH

#### **3.2.2.- Secundarios**

- Analizar las variables que pueden explicar las diferencias de conocimiento sobre el VPH en las pacientes de ginecología en general.
- Analizar el conocimiento de las pacientes infectadas por el VPH sobre las características de su infección y el grado de satisfacción con la información recibida por su médico.
- Analizar los factores sociodemográficos relacionados con la infección del VPH en las mujeres que acuden a las consultas de ginecología.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **4.- Material y métodos**

Se hizo un estudio transversal, multicéntrico, mediante un examen tipo test en una muestra representativa de la población femenina española que acuden a las consultas de ginecología de España.

El periodo de reclutamiento de mujeres fue el comprendido entre enero 2022 y enero 2023.

### **4.1.- Criterios de inclusión y exclusión**

#### **4.1.- Criterios de inclusión:**

- Mujeres entre 18 y 65 años
- Mujeres que firman un consentimiento informado
- Mujeres que entiendan bien el lenguaje español

#### **4.2.- Criterios de exclusión:**

- Mujeres gestantes
- Mujeres con cáncer de cualquier tipo en tratamiento reciente.
- Mujeres que no deseen o no puedan dar su consentimiento informado y/o no cumplan con los requisitos del estudio.
- Mujeres con enfermedades psiquiátricas severas (se excluye la depresión leve en tratamiento).

### **4.2.- Diseño del trabajo**

Se elaboró una encuesta estructurada, en lengua española, que recogía información sobre las variables epidemiológicas, el conocimiento del VPH y las propiedades psicométricas.

- Variables epidemiológicas:

- Edad, índice de masa corporal, nacionalidad, comunidad autónoma, nivel de estudios, estado civil, número de parejas sexuales, número de partos, anticoncepción, tipo de anticonceptivo, hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), ejercicio, antecedentes de Infección de Transmisión Sexual, etapa fértil de la mujer (premenopausia o menopausia) e inmunosupresión.
- Información relacionada con la infección por VPH: antecedentes de infección por VPH; tipo de VPH (alto riesgo, bajo riesgo); anomalía citológica; tipo de lesión histológica (CIN, condilomas); tratamiento realizado (conización) y grado de satisfacción con la información recibida
- Información sobre la vacunación contra el VPH: antecedentes de vacunación, tipo de vacuna, reacción adversa a la vacuna.
- Prueba de conocimiento:

Se trata de un examen tipo test, estructurado en dos pruebas. Cada una de ellas consta de diez preguntas y se puntúa en una escala de 0 a 100, asignando diez puntos por cada respuesta correcta y restando 10 puntos por cada respuesta incorrecta o en blanco. La puntuación global, que nos informará sobre el conocimiento será la media de las puntuaciones de los dos test juntos. Las pruebas son:

- VPH Test: cada pregunta tiene tres respuestas posibles en la que solo una es la correcta.

- VF Test: prueba en la que hay que seleccionar verdadero o falso.

- Propiedades psicométricas:

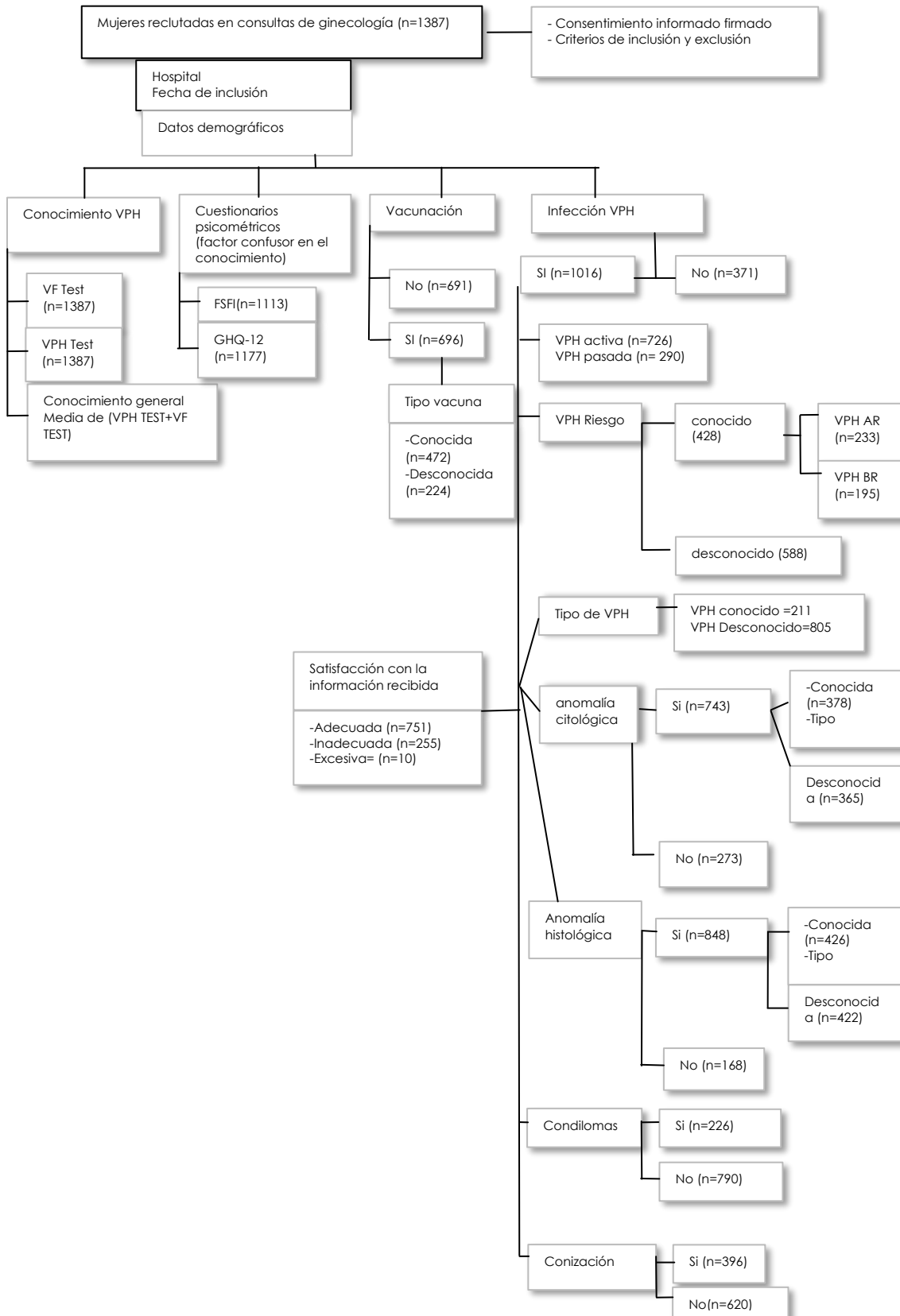
se evalúan mediante dos cuestionarios utilizados como herramienta de cribado para examinar el bienestar psicológico de las personas:

- Global Health Questionnaire de Goldberg (GHQ-12): Este Cuestionario fue diseñado por “British Scholar Goldberg” en 1972 para evaluar el estado de salud mental de las personas y detectar posibles trastornos psicológicos relacionados con el estrés. Consta de 12 preguntas con 4 niveles de respuesta tipo Likert 0-3 (0= muy bueno y 3 muy malo). El valor máximo que se puede obtener es 36 puntos y el mínimo 0 puntos. La puntuación se obtiene por sumatoria simple de las calificaciones en cada uno de los ítems. Las puntuaciones superiores a 12, sugieren deterioro emocional y las superiores a 17, problemas graves de salud mental.<sup>133</sup>.

Nosotros vamos a utilizar la puntuación total de la escala Goldberg para valorar si existe un deterioro en la salud mental de las pacientes con infección por VPH y esto puede influir en el conocimiento que se tiene sobre la infección.

- Cuestionario Índice de Función Sexual Femenina (IFSF): Cuestionario de autoinforme que consta de 19 ítems y se utiliza para medir la función sexual en mujeres. Proporciona una puntuación global sobre la función sexual, en general, en la mujer y puntuaciones en cada uno de los componentes principales de la función sexual de la mujer, que incluyen el deseo sexual, la excitación, el orgasmo, la satisfacción y el dolor. El punto de corte se sitúa en 26,55.<sup>134</sup>. Nosotros vamos a utilizar la puntuación global para valorar si existe un deterioro en la función sexual de las mujeres con VPH y esto puede influir en el conocimiento que se tiene sobre la infección.

La figura 33. Agrama de las cohortes seleccionadas y analizadas



### **4.3.- Desarrollo de la prueba de conocimiento**

El proceso de desarrollo del cuestionario comenzó con la selección de un panel de expertos formado por 6 ginecólogos especialistas en tracto genital inferior, un ginecólogo especializado en sexualidad y un estadístico experto en hacer cuestionarios y escalas sobre calidad de vida para estudios de investigación.

Cada uno de los pasos que se iban dando en el desarrollo del cuestionario eran validados por el panel de expertos.

Se hizo una revisión bibliográfica y se recopilaron artículos con encuestas realizadas a la población, principalmente relacionadas con el VPH. La búsqueda se hizo en Medline, Embase, Current Contents, Cochrane Library, y Google scholarship.

El panel de expertos seleccionó de esta búsqueda los ítems sobre VPH más adecuados a nuestro entorno cultural y sanitario y desarrolló las preguntas en base a:

- Cumplir con los objetivos didácticos que se quieren medir en el examen.
- Tener un nivel adecuado de dificultad para que la población española, con independencia de su nivel académico o estatus de infección por VPH pudiera contestarlo.
- Una redacción clara y precisa de las preguntas, evitando ambigüedades o repeticiones que facilitaran la respuesta por descarte y
- Ser sencillo de incluir en la base de datos RedCap y fácil de corregir y analizar.

Las pruebas de conocimiento se hicieron tipo test para que su corrección fuese automática.

Una vez que se tuvo la primera versión del cuestionario sobre el conocimiento del VPH, se entregó a 30 mujeres con infección por VPH, reclutadas al azar en la consulta de

ginecología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para valorar su viabilidad y se recogieron los comentarios acerca de los problemas que habían tenido a la hora de contestar la prueba de conocimiento, valorando si eran fáciles de entender y si se podía completar en poco tiempo.

Estos comentarios se expusieron en el panel de expertos, se excluyeron las preguntas ambiguas, que llevaban a confusión y las poco relevantes y finalmente se elaboró el cuestionario definitivo.

#### **4.4.- Diseño del consentimiento informado**

Este incluye una hoja informativa acerca del tratamiento de los datos personales y un teléfono para contactar en caso de alguna duda con el consentimiento.

#### **4.5.- Reclutamiento de pacientes**

Se diseñó un estudio transversal, multicéntrico y de ámbito nacional que incluyó participantes de las 17 comunidades autónomas de España.

Todas las personas que participaron debían cumplir los criterios de inclusión y exclusión y antes de rellenar el cuestionario, debían firmar el consentimiento informado.

El cuestionario se administró indiscriminadamente a las pacientes que acudían a las consultas de ginecología y tracto genital inferior, independientemente de si tenían o no infección por VPH, previa firma del consentimiento informado, que se entregaba de forma presencial.

El periodo de reclutamiento fue entre enero del 2022 y enero del 2023, en el que participaron distintos hospitales de España.

## **4.6.- Análisis estadístico**

### **4.6.1.- Variables**

- **VARIABLES DE RESULTADO**

- Variable principal:

La variable de resultado principal es la puntuación media global obtenida entre las dos pruebas de conocimiento.

- Variables secundarias:

- Infección VPH tanto activa como pasiva.
- Las puntuaciones medias obtenidas en cada una de las pruebas de conocimiento.
- Las puntuaciones medias en cada uno de los ítems de las pruebas.

- **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

Cada una de las variables independientes se medirá y analizará para determinar su efecto en la variable resultado del estudio.

- Variables descriptivas, demográficas:

- Edad: Se refiere a la edad de los participantes en el estudio. Esta variable se medirá en años completos.
- IMC (Índice de Masa Corporal): Esta es una medida que se utiliza para determinar si una persona tiene un peso saludable para su altura. Se calcula dividiendo el peso de una persona (en kilogramos) por el cuadrado de su altura (en metros).

- Nacionalidad: Esta variable se refiere a la nacionalidad de los participantes en el estudio.
- Comunidad Autónoma: Se refiere a la comunidad autónoma en la que reside el participante.
- Nivel de estudios: Se trata de una variable categórica ordinal, con tres grupos: estudios básicos, Instituto/FP y universitario.
- Gestaciones: variable cuantitativa que hace referencia al número de embarazos de la mujer, independientemente de si han terminado o no en un recién nacido vivo.
- Partos: variable cuantitativa que hace referencia al número de partos de la mujer. Se incluyen partos vaginales y cesáreas.
- Premenopausia: Esta variable es categórica e indica si una mujer está en la etapa de la premenopausia o en la de menopausia.
  
- Variables descriptivas, relacionadas con la salud:
  - Edad de inicio de las relaciones sexuales: variable que indica la edad a la que se tuvo la primera relación sexual.
  - Tipo de pareja sexual: Variable categórica que se refiere al género de la pareja sexual de los participantes a lo largo de su vida, que puede ser siempre hombre, siempre mujer o ambos.
  - Número de parejas sexuales: se refiere al número de parejas que ha tenido el participante hasta el momento de realizar la encuesta.
  - Actividad sexual: Variable categórica ordinal, con tres grupos: No; si esporádica (< de 1 vez al mes); y SI regular (1 o más veces al mes)
  - Inmunosupresión: Variable categórica con tres grupos: Inmunosupresión, VIH o no inmunosupresión.
  - Tabaco: Variable categórica con tres grupos: No fumador, SI fumador o exfumador.
  - Alcohol: Variable categórica ordinal con tres grupos: no; si a veces y si a diario.
  - Anticoncepción: Variable categórica que incluye 7 grupos: No utiliza, Preservativo, píldora-anillo-parche, implante, DIU LNG, DIU cobre y ligadura-vasectomía.

- Antidepresivos/ansiolíticos: Se refiere al consumo de medicamentos Variable categórica binaria: Si/no que indica si el participante toma habitualmente medicamentos ansiolíticos o antidepresivos.
- Infecciones de transmisión sexual (gonorrea, clamidias, tricomonas, sífilis): variable categórica binaria que hace referencia a si ha tenido en algún momento de su vida alguna de estas infecciones.
- Ejercicio: Esta variable se refiere a la cantidad que realizan los participantes. Es categórica ordinal, con tres grupos: no, si ocasional y si regular ( $\geq 2$  veces en semana)
- Cuestionario GHQ-12: Se trata de una variable cuantitativa que mide la salud mental de las participantes en las últimas 4 semanas. Los resultados se agrupan en 4 dimensiones: Estrés, afrontamiento, autoestima y general.
- Cuestionario IFSF: Se trata de una variable cuantitativa que mide la función sexual de las participantes en las últimas 4 semanas, a nivel general y en cada uno de los componentes principales de la sexualidad (el deseo sexual, la excitación, el orgasmo, la satisfacción y el dolor).
  
- Variables descriptivas relacionadas con la infección por VPH:
  - o Infección VPH: Variable categórica binaria si/no) para describir si en algún momento ha estado infectado por el VPH
  - o Infección VPH activa: Variable categórica binaria (si/no) que hace referencia a si la infección por VPH está presente en el momento de la encuesta o ya está eliminada.
  - o Tipo de VPH: variable categórica para indicar el tipo de VPH de la infección (activa o pasiva). Tiene dos grupos: alto y bajo riesgo.
  - o Tipo concreto de VPH: Variable categórica, donde las categorías son el número de VPH de la infección de la participante.
  - o Anomalía citológica: Variable categórica para designar el tipo de citología alterada que ha presentado la participante. Se tiene en cuenta la de mayor gravedad. Hay 5 categorías según la nomenclatura de Bethesda<sup>135</sup>: ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, ACG, cáncer y “no lo sé”
  - o CIN: Variable categórica ordinal que nos informa de si ha tenido o no una neoplasia cervical intraepitelial y si conoce. Son 5 grupos y se ordenan

- siguiendo la clasificación de Richart <sup>136</sup>, de menos a más (No ha tenido, CIN 1, CIN 2, CIN 3, no lo sabe).
- Condilomas: variable categórica binaria (si/no) que hace referencia a si ha tenido o no condilomas en algún momento de su vida.
  - Conización: es una variable categórica binaria (si/no) para señalar si ha recibido o no tratamiento. El tratamiento de las neoplasias cervicales intraepiteliales es la conización.
  - Satisfacción con la información recibida por parte del médico: Variable categórica ordinal con 4 grupos, ordenados según el grado de satisfacción del participante (insuficiente, inadecuada, adecuada, excesiva)
- Variables descriptivas relacionadas con la vacunación contra el VPH
- Vacunación contra VPH: Variable categórica binaria (si/no) que hace referencia a si se ha vacunado en algún momento de su vida contra el VPH.
  - Tipo de vacuna: variable categórica con tres grupos (Cervarix, Gardasil y Gardasil 9) según el tipo de vacuna que administraron al participante.
  - Edad de vacunación: variable numérica para designar los años que han pasado desde que el participante se puso la vacuna.
  - Número de dosis de vacuna puestas: variable categórica ordinal con 3 grupos (1, 2 ó 3)
  - Reacción a la vacunación: Variable categórica binaria (si/no) que hace referencia a cualquier reacción sufrida justo después de vacunarse.

#### 4.6.2.- Estimación del tamaño muestral

Se diseñó un estudio transversal, multicéntrico y de ámbito nacional que incluyó participantes de las 17 comunidades autónomas de España. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de la Universidad Complutense de Madrid. Se requirió que todos los participantes en el estudio dieran su consentimiento informado. Es representativo geográficamente, teniendo en cuenta la densidad de población de cada región española. El estudio se distribuyó durante la práctica clínica diaria.

El tamaño de la muestra reclutada viene determinado por el objetivo de construir paralelamente los baremos normativos para las mujeres de la población española del cuestionario HPV-QoL, <sup>137</sup> un nuevo instrumento que tiene como objetivo medir el impacto de la infección por VPH en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud de las mujeres.

El tamaño de muestra para construir las normas se basó en la selección de mujeres adultas diagnosticadas con infección por VPH pasada o actual, asegurándose un mínimo de dos participantes para cada posible punto de medición (percentil) y para cada estrato etario (siete estratos de edad), que debía aumentarse en un 5% para compensar los datos perdidos o no evaluables.

El tamaño de la muestra final, 1.387 mujeres (93% de la determinación teórica a priori del tamaño muestral), se consideró suficiente.

#### 4.6.3.- Análisis de datos

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas. Las variables cualitativas se presentan con sus frecuencias absolutas y porcentajes relativos. Las variables cuantitativas se muestran con sus medias, desviaciones estándar e intervalo de confianza del 95%. Se analizó la normalidad de la distribución de las variables principales con el test de Kolgomorov Smirnov.

Se realizó un análisis univariante comparando las variables sociodemográficas y clínicas, según el número de categorías, la prueba t-Student o análisis de la varianza (ANOVA) en caso de distribución normal o mediante la prueba de Mann-Whitney o la de Kruskal-Wallis en caso de distribución no paramétrica, con la finalidad de identificar las variables que pudieran tener un efecto confusor sobre la variable dependiente (conocimiento del VPH).

En segundo lugar, se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple de las variables continuas y el valor de las variables principales para detectar las variables independientes explicativas de conocimiento sobre el VPH.

Una vez identificadas las variables explicativas, las diferencias medias en el conocimiento del VPH se contrastaron mediante un modelo lineal general para 1 o 2 factores, según su caso. En el modelo lineal general, las diferencias de medias se corrigieron teniendo en cuenta las covariables que en el análisis univariante mostraron un valor  $p < 0,01$  para corregir el modelo.

Las covariables incluidas en el análisis fueron la edad, gesta, para, pareja, fuma, alcohol, anticoncepción, ITS, vacunación, Premenopausia, GHQ-12 total y FSFI total. Se aplicó la corrección de Bonferroni en caso de comparaciones múltiples. Cuando se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) se determinó el tamaño del efecto mediante el estadístico  $d$  de Cohen, que se interpretó como: relevante clínicamente de magnitud pequeña ( $0,2 \leq d < 0,50$ ), moderada ( $0,5 \leq d < 0,80$ ) o grande ( $d \geq 0,80$ ).<sup>138</sup>

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas, respuestas individualizadas a cada uno de los ítems de los test de conocimiento, con el test  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0.05. El análisis estadístico se realizó con el paquete informático IBM SPSS package, version 26.0, NY, USA, (<https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>).

#### **4.7.- Consideraciones éticas**

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con las leyes y normativas aplicables, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BCP) de la Conferencia Internacional de Armonización y los principios éticos que tienen sus orígenes en la Declaración de Helsinki.

Al tratarse de una encuesta, no se realizará a las pacientes ninguna prueba o test, ni se aplicará ninguna medicación.

De acuerdo con Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en vigor desde el 7 de diciembre de 2018, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados para la realización del estudio sin desvelar en ningún momento su nombre y apellidos. Sus datos sólo serán utilizados para desarrollar el estudio y su tratamiento tendrá estrictamente fines estadísticos.

El acceso a su información personal quedará restringido al equipo médico del estudio, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y al personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio; pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos de acuerdo con la legislación vigente. Los datos permanecerán en un fichero informatizado propiedad del promotor y del hospital Clínico San Carlos, y de acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al promotor o al médico del estudio.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid (10 de septiembre del 2020, código 20/590-E) y por cada uno de los CEIC de los hospitales que participaron en el estudio.

#### **4.8.- Consideraciones económicas**

Ningún facultativo percibirá remuneración por el estudio ni las pacientes tampoco. Los gastos derivados de la asistencia de las pacientes, coordinación de facultativos y estudio estadístico correrán a cargo del centro implicado en el estudio. La realización de este proyecto no constituye ningún incremento de coste adicional a la mera asistencia médica para el centro de estudio.

# RESULTADOS

## 5.- Resultados

### 5.1.- Análisis descriptivo

Se incluyeron en el análisis un total de 1387 participantes recogidas durante el periodo comprendido entre enero del 2022 y enero del 2023.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas. Las variables cualitativas se presentan con sus frecuencias absolutas y porcentajes relativos. Las variables cuantitativas se muestran con sus medias y desviaciones estándar.

#### 5.1.1.- Variables sociodemográficas

La edad media de las participantes fue de 38,45 años con una desviación típica de 10,25 años. Se distinguen dos cohortes: infectadas (n=1016) y no infectadas por VPH(n=371). Tabla1

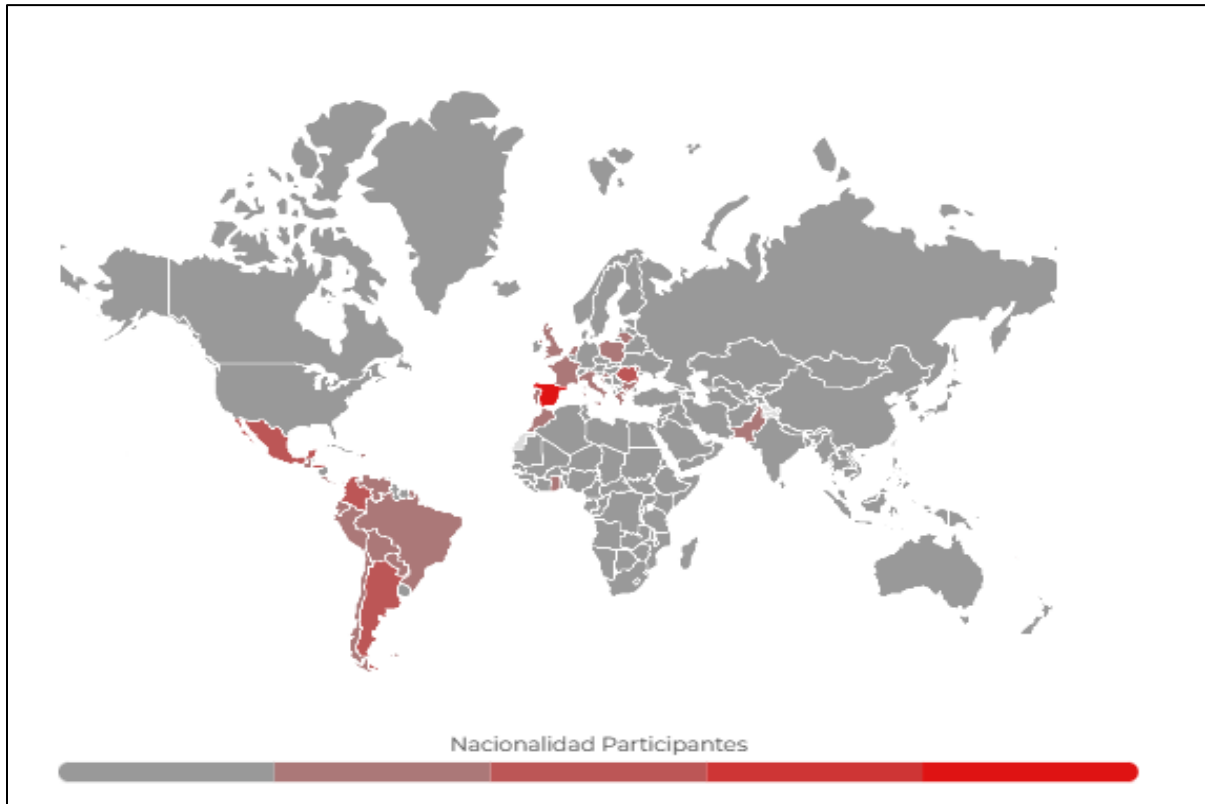
Tabla 1. Edad y estatus de infección de las participantes. Infección general: infección actual o pasada

Infección general VPH	Frecuencia	Edad media	Desviación típica
No	371	38,33	11,42
Si	1016	38,50	9,79
<b>Total</b>	1387	38,45	10,25

- **Nacionalidad de origen de las participantes**

En el estudio se incluyen mujeres residentes en España, la mayoría de nacionalidad española (83,5%), aunque hubo representación de distintos países del mundo. Figura 34; Tabla 2.

Figura 34. Representación gráfica de la proporción de participación de las distintas nacionalidades de origen de las mujeres



Intensidad de color en función de la proporción de participación

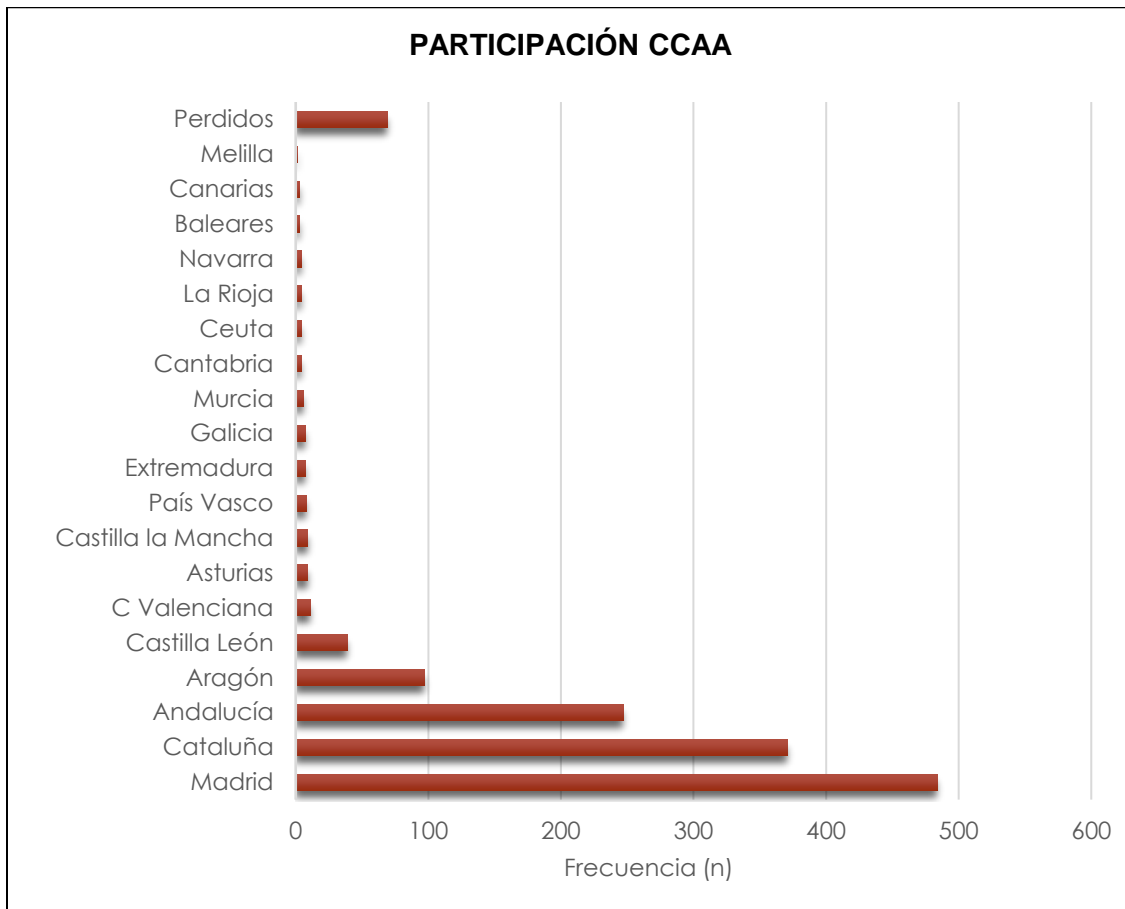
Tabla 2. Proporción de participación según nacionalidad de origen

Nacionalidad de origen		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Bulgaria	2	,1	,1	,1
	España	1153	83,1	83,5	83,6
	Francia	2	,1	,1	83,8
	Reino Unido	1	,1	,1	83,9
	Grecia	1	,1	,1	83,9
	Países Bajos	1	,1	,1	84,0
	Italia	6	,4	,4	84,4
	Polonia	2	,1	,1	84,6
	Portugal	2	,1	,1	84,7
	Rumanía	15	1,1	1,1	85,8
	Croacia	1	,1	,1	85,9
	Letonia	1	,1	,1	86,0
	Moldavia	1	,1	,1	86,0
	Méjico	14	1,0	1,0	87,0
	Costa Rica	2	,1	,1	87,2
	El Salvador	2	,1	,1	87,3
	Guatemala	1	,1	,1	87,4
	Honduras	23	1,7	1,7	89,1
	Rep. Doñana	10	,7	,7	89,8
	Panamá	1	,1	,1	89,9
	Argentina	20	1,4	1,4	91,3
	Bolivia	11	,8	,8	92,1
	Brasil	1	,1	,1	92,2
	Colombia	30	2,2	2,2	94,4
	Chile	1	,1	,1	94,4
	Ecuador	15	1,1	1,1	95,5
	Paraguay	15	1,1	1,1	96,6
	Perú	20	1,4	1,4	98,0
	Venezuela	22	1,6	1,6	99,6
	Pakistan	1	,1	,1	99,7
	Ghana	1	,1	,1	99,8
	Marruecos	3	,2	,2	100,0
	<b>Total</b>	1381	99,6	100,0	
Perdidos	Sistema	6	,4		
<b>Total</b>		1387	100,0		

- **Comunidad Autónoma de las participantes (CCAA)**

Dentro de España, hubo participación de todas las comunidades autónomas; Madrid, Cataluña y Andalucía fueron las que obtuvieron una mayor representación (55% del total). Figura 35.

Figura 35. Representación gráfica de la proporción de participación de las distintas CCAA en el estudio



### 5.1.2 Variables clínicas

En la tabla 3 se muestra la población infectada y no infectada por VPH con sus frecuencias y porcentajes.

En la tabla 4 se hace distinción entre personas con infección cuando realizan el test (infección presente), y personas con infección ya eliminada (infección pasada)

Tabla 3. Proporción de infectados y no infectados por VPH

Descriptivo características		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Infección general VPH	No	371	26,7	26,7	26,7
	Si	1016	73,3	73,3	100
	Total	1387	100	100	

Infección general (infección pasada y presente)

Tabla 4. Proporción de infección presente en el total de infectados por VPH.

Descriptivo características		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Infección presente	Si	290	28,5	28,5	28,5
	No	726	71,5	71,5	100
	Total	1016	100	100	

- **Descriptivo variables dentro del grupo infección general**

En la tabla 5 se muestran las variables estudiadas en el grupo de infectados por VPH en general (infección pasada y presente).

Tabla 5. Descriptivo variables en el grupo infección general

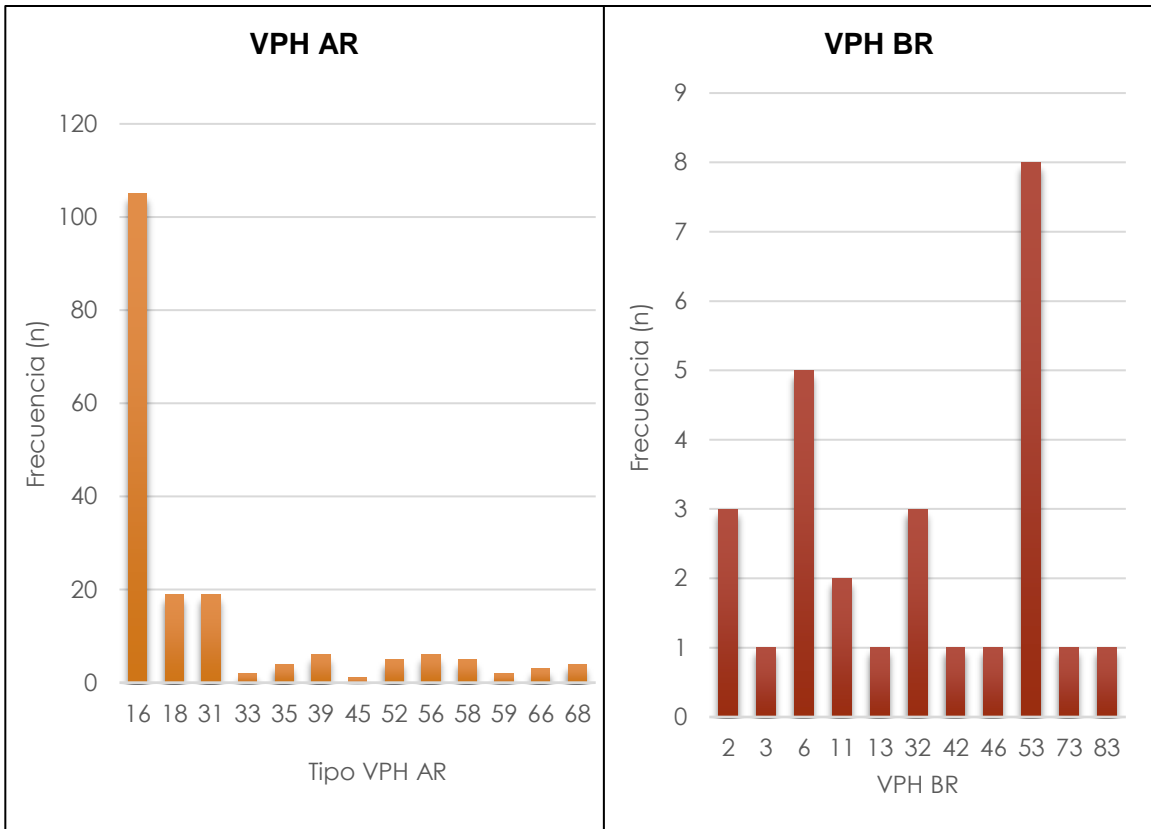
Descriptivo características VPH		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
VPH Riesgo	VPH BR	195	19,2	19,2	19,2
	VPH AR	233	22,9	22,9	42,1
	Desconocido	588	57,9	57,9	100
	Total	1016	100	100	
Citología patológica	No	273	26,9	26,9	26,9
	Si	743	73,1	73,1	100
	Total	1016	100	100	
Neoplasia Cervical Intraepitelial	No	168	16,5	23,9	23,9
	Si	258	25,4	36,7	60,6
	Desconocido	277	27,3	39,4	100,0
	Total	703	69,2	100,0	
	Perdidos	313	30,8		100,0
	Total	1016	100,0		
Condilomas	No	790	77,8	77,8	77,8
	Si	226	22,2	22,2	100
	Total	1016	100	100	
Conizaciones	No	620	61	61	61
	Si	396	39	39	100
	Total	1016	100	100	

Infección general (infección pasada y presente); VPH BR (VPH Bajo Riesgo); VPH AR (VPH alto Riesgo).

- Tipos de VPH encontrados

588 encuestados no supieron qué tipo de VPH habían tenido. Los 288 conocidos se muestran en las figuras 36 y 37, distribuidos según su frecuencia y separados en alto y bajo riesgo respectivamente.

Figura 36 y 37: Frecuencia de cada uno de los VPH AR y BR encontrados.

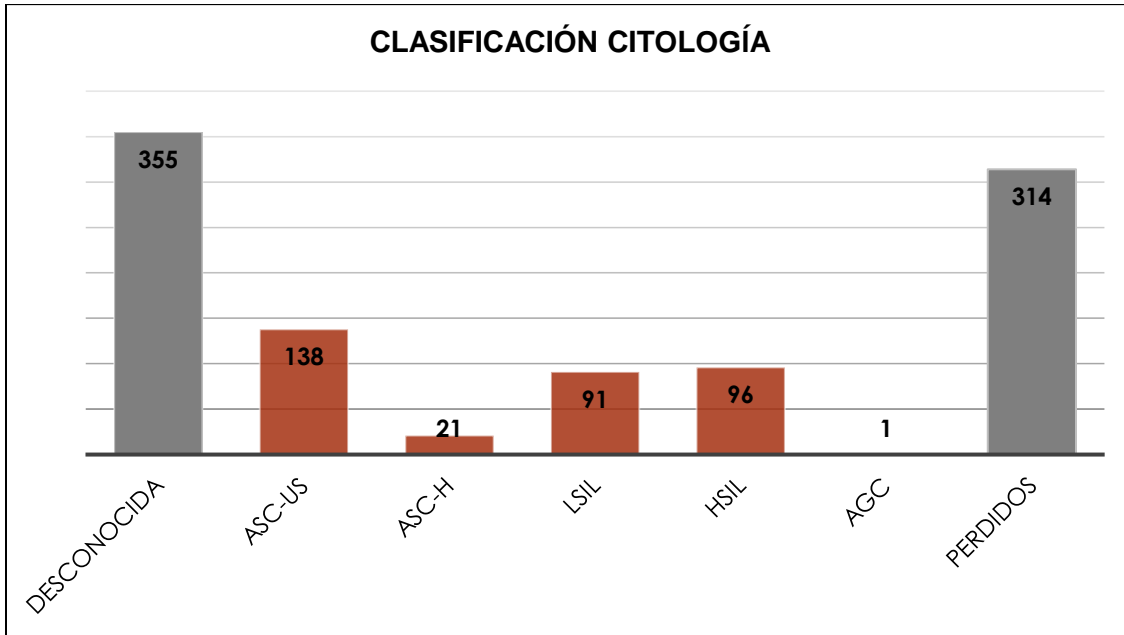


VPH BR (VPH Bajo Riesgo); VPH AR (VPH alto Riesgo).

- Clasificación de las citologías patológicas

De las 1016 infecciones por VPH, 743 tuvieron una citología anormal (Tabla 6), pero solo 347 conocían el tipo de alteración. En el gráfico 38 se muestran las frecuencias de las distintas citologías encontradas.

Figura 38: Distribución según frecuencia, de las citologías patológicas entre personas infectadas (pasada y presente)



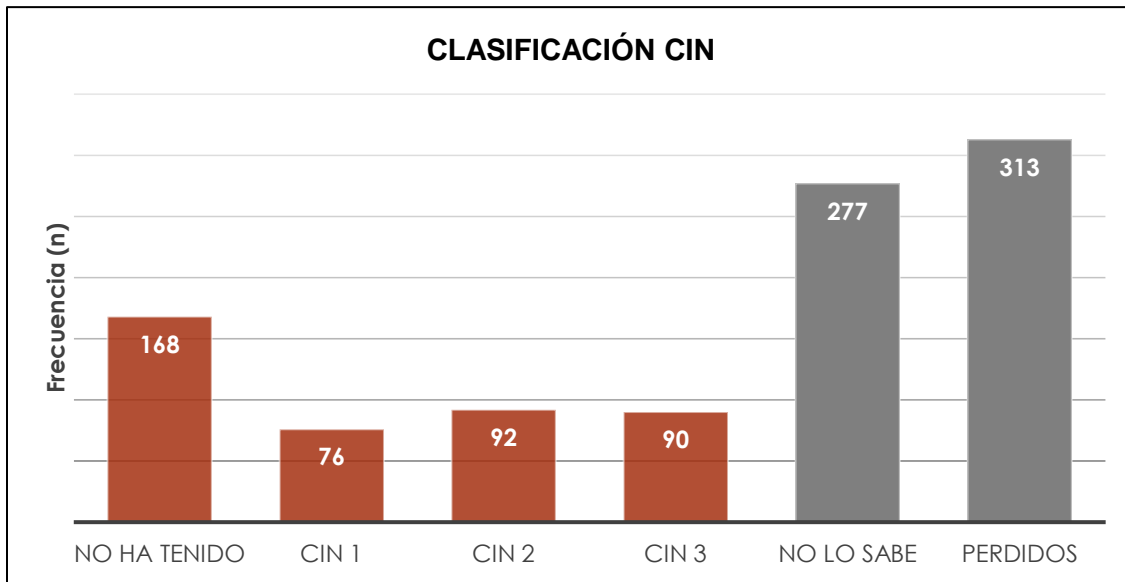
ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H: células escamosas atípicas que no pueden excluir lesión de alto grado;

LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado; AGC: Atipia de células glandulares

- Clasificación de la Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN)

De las 1016 participantes con infección en general por VPH, 168 no llegaron a tener alteración histológica en el cérvix; 277 habían tenido, pero no sabían cual y 313 dejaron la pregunta sin contestar. Figura 39

Figura 39. Distribución según frecuencia de la Neoplasia Cervical Intraepitelial entre personas infectadas (pasada y presente)



○ Condilomas

226 pacientes con infección por VPH tuvieron condilomas

Tabla 6. Frecuencia de condilomas en el grupo infección (pasada y presente)

Condilomas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	790	77,8	77,8	77,8
	Si	226	22,2	22,2	100,0
	Total	1016	100,0	100,0	

○ Conización

El 39% (n=396) de las infecciones por VPH terminaron en una conización.

Tabla 7. Frecuencia de conizaciones en el grupo infección (pasada y presente)

Conización		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	620	61,0	61,0	61,0
	Si	396	39,0	39,0	100,0
	Total	1016	100,0	100,0	

- Satisfacción con la información recibida por parte del médico

El 25,1 % de los infectados por VPH no están contentos con la información dada por el médico, frente al 73,9% que la consideran adecuada.

Tabla 8. Satisfacción con la información recibida en el grupo infección (pasada y presente)

Información VPH		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	inadecuada	26	2,6	2,6	2,6
	insuficiente	229	22,5	22,5	25,1
	adecuada	751	73,9	73,9	99,0
	excesiva	10	1,0	1,0	100,0
	Total	1016	100,0	100,0	

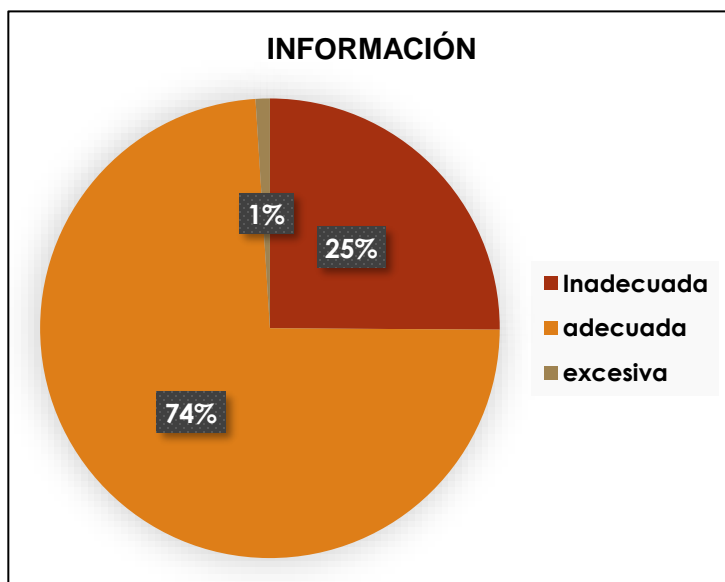


Figura 40. Satisfacción de los infectados por VPH con la información recibida

- **Descriptivo variable vacunación.**

De las 1387 personas que participan en el estudio, 696 están vacunadas. El 32,2% de las vacunadas(n=224) desconoce el tipo de vacuna que le pusieron.

Entre las conocidas, destaca Gardasil 9 como la más prevalente. El 3% contestaron haber sufrido reacción con la vacuna

Tabla 9. Tasa de vacunación en el total de encuestadas

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vacunación	Si				
	<b>Conocida</b>	472	34,0	34,0	34,0
	<b>Desconocida</b>	224	16,1	16,1	50,1
	<b>Total</b>	696	50,18	50,18	
	No	691	49,9	49,9	100
	<b>Total</b>	1387	100	100	

Figura 41. Distribución del tipo de vacuna según su frecuencia, entre los vacunados

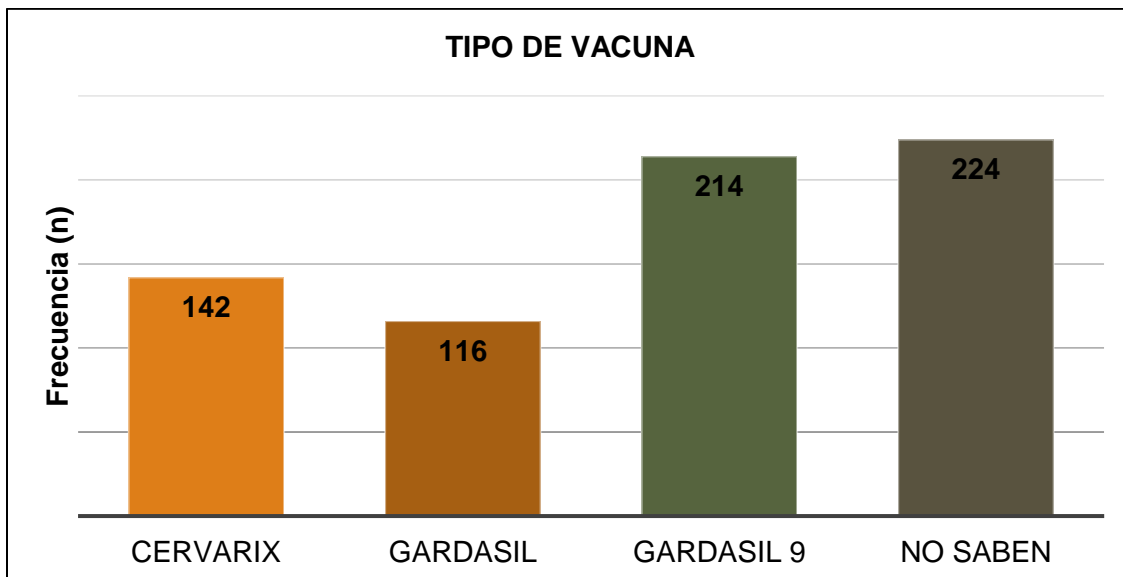


Tabla 10. Proporción de reacciones a la vacunación entre los vacunados

Reacción a la vacuna		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	661	95	96,7	96,7
	Si	22	3,1	3,2	100
	Perdidos	13	1,9		
	Total	696	100		

### **5.2.- Infección general por VPH: análisis univariante de las variables descriptivas**

Se realizó un análisis univariante comparando las variables sociodemográficas y clínicas según el número de categorías, la prueba t-Student o análisis de la varianza (ANOVA) en caso de distribución normal o mediante la prueba de Mann-Whitney o la de Kruskal-Wallis en caso de distribución no paramétrica y la prueba Chi cuadrado para variables categóricas, con la finalidad de identificar las variables que pudieran tener un efecto confusor sobre la variable dependiente (conocimiento del VPH).

Las variables que actúan como factor asociado a la infección por VPH son la premenopausia ( $X^2= 3,99$ ; gl 1;  $p=0,046$ ); la estabilidad de pareja ( $X^2=7,56$ ; gl 2;  $p=0,023$ ); el número de parejas sexuales ( $X^2=147,23$ ; gl 38;  $p= 0,000$ ); el tabaco ( $X^2=15,97$ ; gl 2;  $p=0,000$ ); el alcohol ( $X^2= 4,04$ ; gl 1;  $p=0,045$ ); la anticoncepción si/no ( $X^2=32,46$ ; gl 6;  $p= 0,000$ ); el tipo de anticoncepción ( $X^2=19,20$ ; gl 5;  $p=0,002$ ), Infección de transmisión sexual (ITS) ( $X^2= 19,06$ ; gl 1;  $p=0,000$ ); la paridad ( $X^2=14,81$ ; gl 1;  $p=0,000$ ); la vacunación ( $X^2= 112,500$ ; gl 1;  $p=0,000$ ); la edad de vacunación ( $p=0,000$ ); FSFI ( $p=0,003$ ) y GHQ-12 ( $p=0,029$ )

- **Edad, Índice de Masa Corporal (IMC), edad de la primera relación sexual.**

Los resultados se muestran en la tabla 11 como frecuencias, con su medias, desviación típica e intervalos de confianza. No se observa relación entre estas variables y la infección por VPH ( $p>0,05$ ).

Tabla 11. Análisis univariante variables descriptivas continuas e infección (pasada y presente)

Variables descriptivas	Infección general VPH	Frecuencia	Media	Desv. típica	Intervalo confianza 95%		P
					Límite inferior	Límite superior	
Edad	No	371	38,33	11,42	37,17	39,50	0,803
	Si	1016	38,50	9,79	37,90	39,10	
	Total	1387	38,45	10,25	37,91	38,99	
IMC	No	371	25,24	16,53	23,56	26,93	0,127
	Si	1016	23,87	8,51	23,34	24,39	
	Total	1387	24,24	11,24	23,64	24,83	
Edad 1 <sup>a</sup> RRSS	No	371	18,25	2,95	17,95	18,55	0,369
	Si	1016	18,09	3,03	17,90	18,28	
	Total	1387	18,13	3,01	17,98	18,29	

Edad (años), IMC: índice de Masa Corporal (kg/m<sup>2</sup>, Edad 1<sup>o</sup> RRSS (años)); RRSS (Relaciones Sexuales); Infección VPH (incluye infección pasada y presente). Desv. Típica: Desviación típica

- **Infección presente cuando se realiza la encuesta**

No se observan diferencias significativas en la edad de las pacientes que tienen infección en el momento de realizar la encuesta (infección presente) y las pacientes con infección ya eliminada ( $p > 0,05$ ).

Tabla 12. Análisis univariante variable edad e infección presente(si/no)

Variables descriptivas	Infección actual	Frecuencia	Media	Desv. típica	Intervalo confianza 95%		P
					Límite inferior	Límite superior	
Edad	No	290	38,73	9,44	37,64	39,82	0,637
	Si	726	38,41	9,93	37,68	39,13	
	Total	1016	38,50	9,79	37,90	39,10	

Desv. Típica: Desviación típica

- **Nivel de estudios, premenopausia, tipo de pareja, inmunosupresión, tóxicos (tabaco, alcohol), anticoncepción, ITS y ejercicio.**

Se hace un estudio Chi cuadrado de independencia para valorar como se relacionan estas variables con la infección por VPH.

Las variables descriptivas que se relacionan de manera significativa con la infección por VPH son: premenopausia, estabilidad pareja, tabaco, alcohol, anticoncepción e infección de transmisión sexual asociada. Las mujeres con premenopausia, sin pareja estable, con hábitos tóxicos (tabaco, alcohol), usuarias de anticoncepción, siendo el preservativo el más prevalente entre las infectadas y con ITS tienen una mayor prevalencia de infección por VPH. Lo que sugiere que estos factores pueden influir en el riesgo de tener una infección por VPH.

El nivel de estudios, el sexo de la pareja o la inmunosupresión, son variables que de forma independiente no influyen en la prevalencia de infección por VPH.

Los datos aparecen en las tablas de contingencia 13 y 14 con su recuento y porcentaje, el valor de Chi cuadrado con sus grados de libertad y la significación estadística.

Tabla 13 Análisis univariante variables descriptivas categóricas e infección (pasada y presente)

Variables descriptivas		Infección general VPH (N)			X2 (gl)	p
		No	Si	Total		
Nivel estudios	Básico	38 (10,5%)	75 (6,6%)	113 (8,4%)	2,664 (gl 2)	0,264
	Instituto/FP	111 (30,6%)	310 (31,5%)	421 (31,3%)		
	Universitario	214 (59,0%)	598 (60,8%)	812 (60,3%)		
Total		363 (100%)	983 (100%)	1346 (100%)		
Premenopausia	Si	283 (76,3%)	825 (81,2%)	1108 (79,9%)	3,991 (gl 1)	0,046
	No	88 (23,7%)	191 (18,8%)	279 (20,1%)		
	Total	371 (100%)	1016 (100%)	1387 (100%)		
Pareja	No	78 (21,8%)	279 (27,5%)	357 (25,8%)	7,557 (gl 2)	0,023
	Ocasional	29 (7,8%)	93 (9,2%)	122 (8,8%)		
	Estable	263 (21,1%)	642 (63,3%)	905 (65,4%)		
Total		370 (100%)	1014 (100%)	1384 (100%)		
Tipo pareja	Hombre	277 (95,8%)	689 (94,1%)	966 (94,7%)	2,757 (gl 2)	0,252
	Mujer	9 (3,1%)	23 (3,1%)	32 (3,1%)		
	Ambos	3 (1%)	19 (2,6%)	22 (2,2%)		
Total		289 (100%)	731 (100%)	1020 (100%)		
Inmunosupresión	No	346 (27,6%)	906 (72,4%)	1252 (100%)	4,703 (gl 2)	0,095
	Si	13 (22,8%)	44 (77,2%)	57 (100%)		
	VIH	6 (14,3%)	36 (85,7%)	42 (100%)		
Total		365 (27,0%)	986 (72,99%)	1351 (100%)		
Fuma	No	261 (70,5%)	601 (59,2%)	862 (62,2%)	15,969 (gl2)	0,000
	SI	73 (19,7%)	258 (25,4%)	331 (23,9%)		
	Exfumadora	36 (9,7%)	156 (15,4%)	192 (13,9%)		
Total		370(100%)	1015(100%)	1385 (100%)		

X2 (gl): Chi cuadrado (Grados de Libertad); Infección VPH: infección general VPH (pasada y presente)

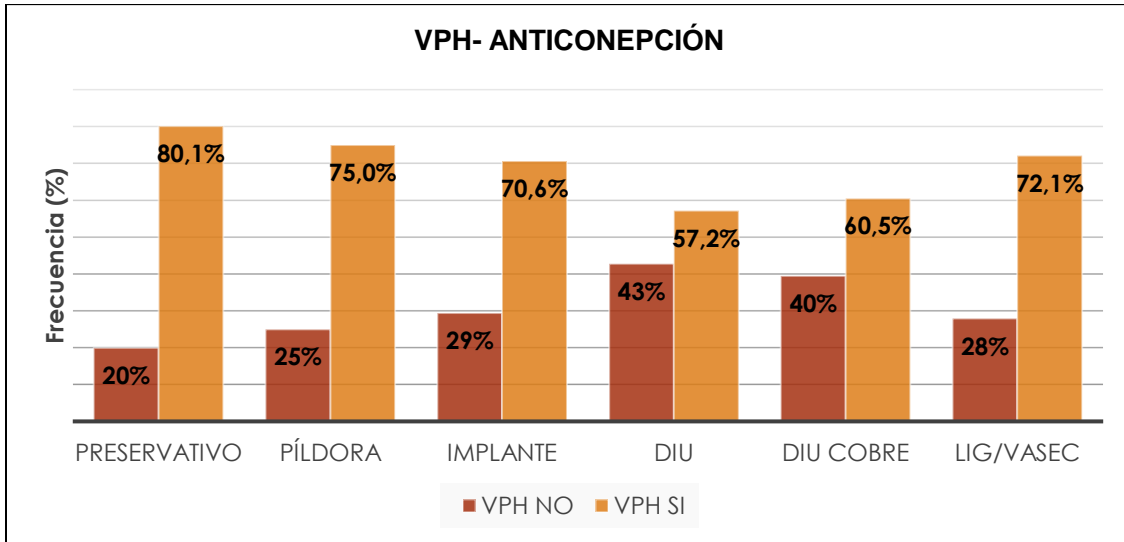
Tabla 14. Análisis univariante variables descriptivas categóricas e infección (pasada y presente)

Variables descriptivas		Infección general VPH (N)			X2 (gl)	p
		No	Sí	Total		
<b>Alcohol</b>	<b>No</b>	148 (40,0%)	356 (35,1%)	504 (36,4%)	4,035 (gl 1)	0,045
	<b>A veces</b>	218 (58,9%)	634 (62,5%)	852 (61,5%)		
	<b>Diario</b>	4 (1,1%)	25 (2,5%)	29 (2,1%)		
	<b>Total</b>	370 (100%)	1015 (73,3%)	1385 (100%)		
<b>Ejercicio</b>	<b>No</b>	72(19,5%)	193 (19,1%)	265 (19,2%)	0,558 (gl 2)	0,757
	<b>Ocasional</b>	156 (42,2%)	408 (40,4%)	564 (40,8%)		
	<b>Regular</b>	142 (38,4%)	410 (40,6%)	552 (40,0%)		
	<b>Total</b>	370 (100%)	1011 (100%)	1381 (100%)		
<b>Anticoncepción</b>	<b>No</b>	147 (40,6%)	301 (30,0%)	448 (32,8%)	32,462 (gl 6)	<b>0,000</b>
	<b>Si</b>	215 (59,4%)	702 (70,0%)	917 (67,2%)		
	<b>Total</b>	362 (100%)	1003 (100%)	1365 (100%)		
<b>Anticoncepción</b>	<b>Preservativo</b>	118 (59,4%)	476 (67,8%)	594 (64,8%)	19,196 (gl 5)	<b>0,002</b>
	<b>Píldora</b>	44 (20,5%)	132 (18,8%)	176 (19,2%)		
	<b>Implante</b>	5 (2,3%)	12 (1,7%)	17 (1,9%)		
	<b>Diu</b>	21 (9,8%)	28 (4,0%)	49 (5,3%)		
	<b>Diu cobre</b>	15 (7,0%)	23 (3,3%)	38 (4,1%)		
	<b>Lig/Vasec</b>	12 (5,6%)	31 (4,4%)	43 (4,7%)		
	<b>Total</b>	215 (100%)	702 (100%)	917 (100%)		
<b>ITS</b>	<b>No</b>	338 (91,6%)	829 (82,6%)	1167(85,0%)	19,062 (gl 1)	<b>0,000</b>
	<b>Si</b>	31 (8,4%)	175 (17,4%)	206 (15,0%)		
	<b>Total</b>	369 (100%)	1004 (100%)	1373 (100%)		

X2 (gl): Chi cuadrado (Grados de Libertad); infección general VPH (pasada y actual);  
ITS: Infección de Transmisión Sexual;

En la figura 42 se observa cómo la proporción de infectados por VPH frente a los no infectados es mayor en todas las usuarias de métodos anticonceptivos. Siendo el preservativo, seguido de la píldora los anticonceptivos con mayor proporción de infección por VPH

Figura 42. Proporción de infectados y no infectados por VPH en cada uno de los anticonceptivos



VPH (infección pasada y presente)

- **Paridad**

El número de partos se asocia significativamente a la infección por VPH ( $p=0,000$ ), de forma inversa, a medida que aumenta el número de partos disminuye la proporción de infectados por VPH (infección en general).

Los resultados se obtienen de una muestra de 1353 personas y se muestran con sus frecuencias y porcentajes para cada una de las categorías (0 a > 6 partos).

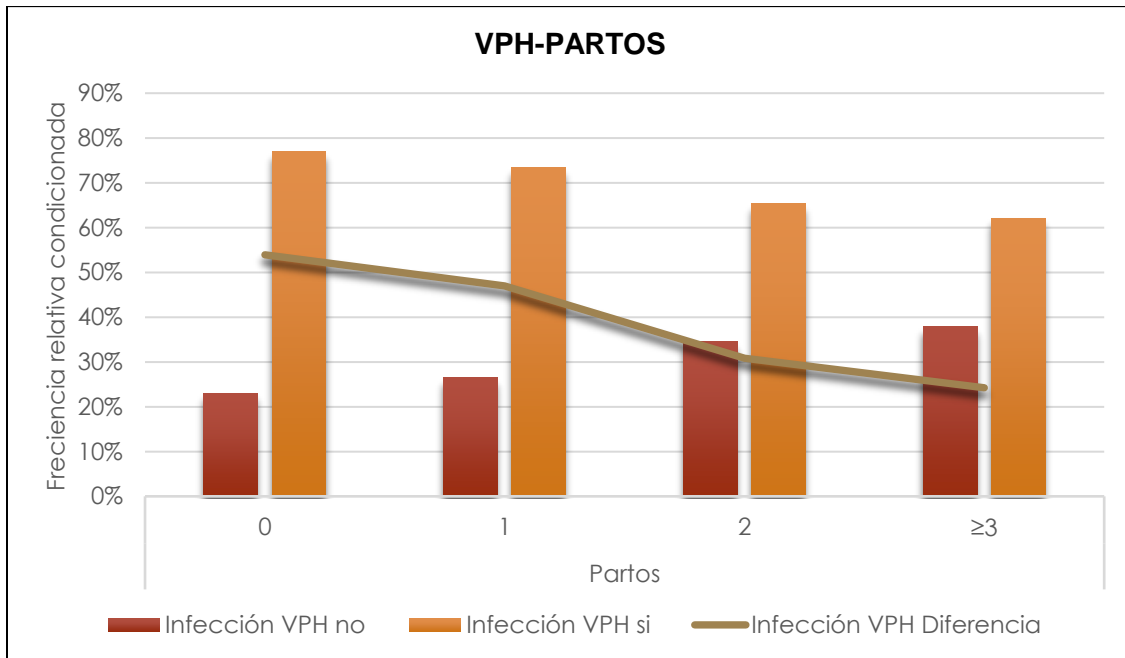
Tabla 15. Análisis número de partos e infección (pasada y presente)

Variables descriptivas		Infección general VPH		
		No	Si	Total
N. Partos	0	182 (23,0%)	608(77,0%)	790(100%)
	1	75 (26,5%)	208(73,5%)	283(100%)
	2	74 (34,6%)	140(65,4%)	214(100%)
	3	18(37,5%)	30(62,5%)	48(100%)
	4	4(33,3%)	8(66,7%)	12(100%)
	5	3(75,0%)	1(25,0%)	4(100%)
	6	0 (0,0%)	1(100%)	1(100%)
	+6	0 (0,0%)	1(100%)	1(100%)
<b>Total</b>		356 (26,31%)	997 (73,69%)	1353(100%)
		<b>Valor</b>	<b>gl</b>	<b>p</b>
<b>Asociación lineal por lineal</b>		14,813		
<b>N de casos válidos</b>		1353	1	0,000

X<sup>2</sup> (gl): Chi cuadrado (Grados de Libertad); infección general VPH (pasada y actual).

Puesto que el tamaño muestral es diferente entre infectados y no infectados, 1002 (73,3%) frente a 365 (26,7%) respectivamente, se calculan las frecuencias relativas condicionadas para visualizar gráficamente los datos y se observa cómo la diferencia entre infectados y no infectados disminuye conforme aumenta el número de partos. Puesto que el número de efectivos a partir del 3º parto disminuye considerablemente, se agrupan todos en una única categoría ( $\geq 3$  partos).

Figura 43. Variación en la proporción de infectados y no infectados por VPH según el número de partos



Infección VPH: infección general VPH (pasada y presente); ≥ 3 partos: categoría que agrupa a las mujeres que tienen 3 ó más partos

- **Número de parejas sexuales**

El número de parejas sexuales se asocia significativamente a la infección por VPH( $p=0,000$ ), a medida que aumenta el número de partos aumenta la proporción de infectados por VPH (infección en general).

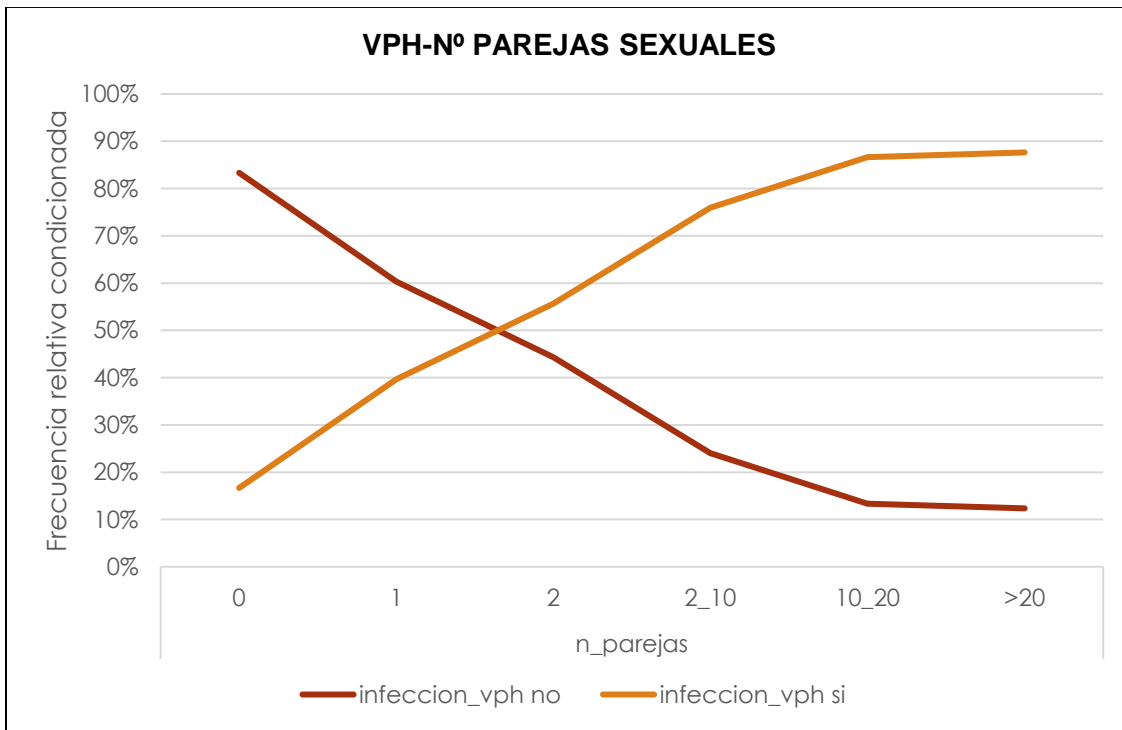
Los resultados se obtienen de una muestra de 1279 mujeres y se muestran con sus frecuencias y porcentajes para cada una de las categorías. Para mostrar los datos se han agrupado a partir de 3 parejas en intervalos de 3 -10; 11-20 y 20-150, puesto que el tamaño muestral iba disminuyendo conforme aumentaba el número de parejas.

Tabla 16. Análisis número de parejas sexuales e infección

Variable descriptiva		Infección general VPH		
		No	Si	Total
N. parejas	0	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
	1	76 (60,3%)	50 (39,6%)	126 (100%)
	2	47(44,3%)	59 (55,7%)	106(100%)
	3-10	182(24,0%)	575 (76,0%)	757(100%)
	11-20	26(13,3%)	169(86,7%)	195(100%)
	>20	11(12,3%)	78(87,7%)	89(100%)
<b>Total</b>		347(27,1%)	932(72,9%)	1279(100%)
<b>Valor</b>		gl		p
<b>Asociación lineal por lineal</b>		147,231	38	0,000

X2 (gl): Chi cuadrado (Grados de Libertad); infección general VPH (pasada y presente).

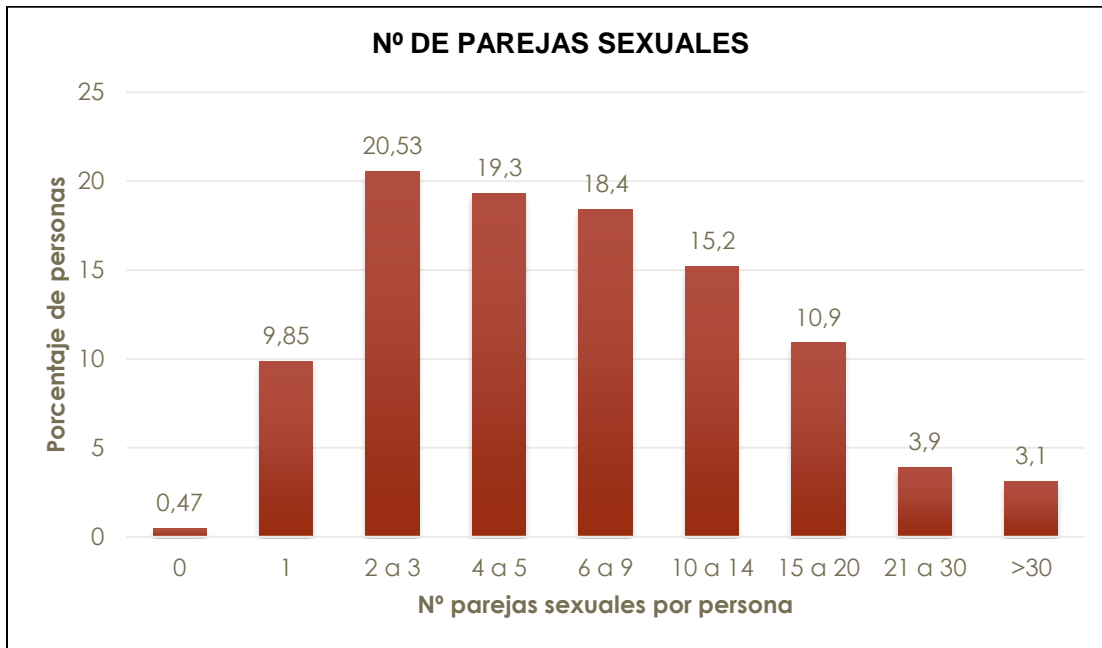
Figura 44. Variación en la proporción de infectados y no infectados por VPH según el número de parejas sexuales



Infección VPH: infección VPH (pasada y presente)

El número de parejas sexuales por persona osciló entre 0 y 150. EL 49,7% de la población había tenido más de 5 parejas sexuales. Figura 45

Figura 45: relación entre el número de personas y el número de parejas sexuales



- **Vacunación**

La vacunación se asocia significativamente a la infección por VPH ( $p=0,000$ ).

De las 1387 personas estudiadas, 696 tienen puesta la vacuna (50,2%) y 691 no (49,8%). Sin embargo, la proporción de vacunados entre los infectados (58,7%) es mayor que entre los no infectados (27%). Algo similar sucede con la proporción de no vacunados, que es mayor en los no infectados (73%) que en los infectados (41,3%). Por lo que parece existir una relación inversa entre vacunación y VPH.

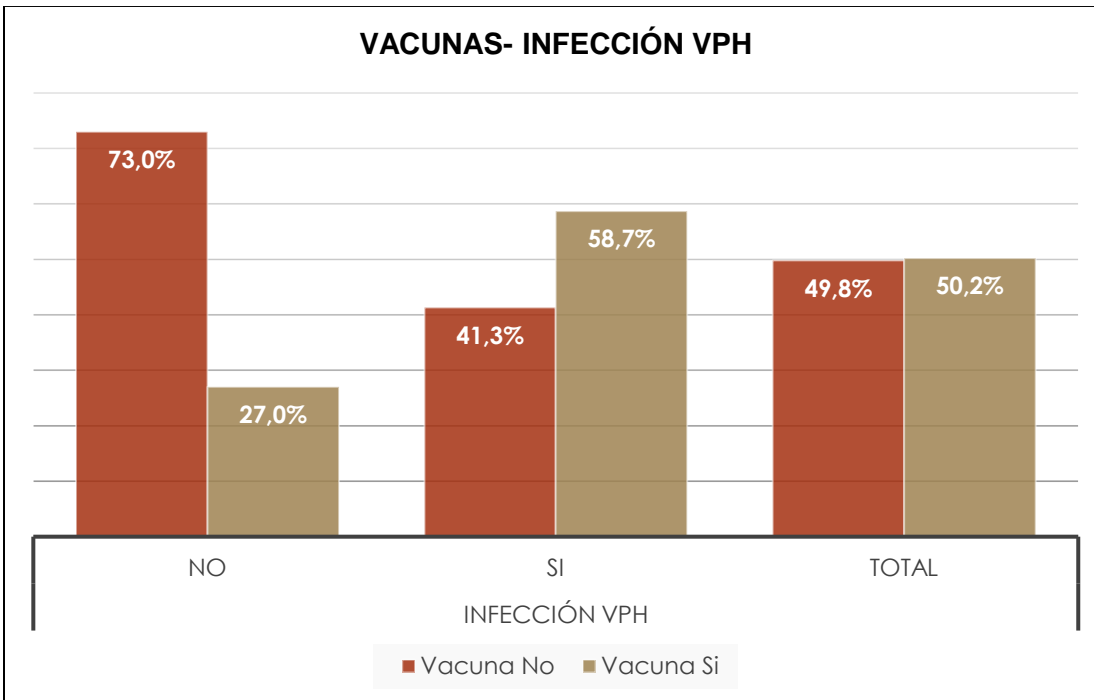
La prueba de homogeneidad de la Chi cuadrado utilizada confirma esa asociación ( $X^2=112,500$ ,  $P=0,000$ ), por lo que, a mayor vacunación, mayor probabilidad de tener el VPH. Sin embargo, esa relación puede deberse a que la población se vacuna cuando le diagnostican infección por VPH y su médico se la aconseja. Tabla 17 y figura 46.

Tabla 17. Análisis vacunación e infección Proporción de infectados y no infectados por VPH según vacunación

Variable descriptiva		Infección general VPH		
		No	Si	Total
Vacunada	NO	271 (73,0%)	420(41,3%)	691 (49,8%)
	SI	100 (27%)	596(58,7%)	696 (50,2%)
Total		371 (100%)	1016 (100%)	1387 (100%)
		Valor	gl	p
Razón de verosimilitudes		112,500	1	0,000

X2 (gl): Chi cuadrado (Grados de Libertad); infección general VPH (pasada y presente).

Figura 46. Distribución de la variable vacunas según infección general (pasada o presente)



Infección VPH (pasada y presente).

- **Edad de vacunación y VPH.**

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre las edades de vacunación de las personas con sin infección (media= 20,73 años) y las personas con ella (media= 33 años), p=0,000

Tabla 18. Análisis edad de vacunación e infección

Edad de vacunación (años)									
Infección general VPH	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC 95%		Mínimo	Máximo	p
					Límite inferior	Límite superior			
No	100	20,73	10,39	1,04	18,67	22,79	11	56	0,000
Si	596	33	10,36	0,42	32,16	33,83	9	69	
Total	696	31,24	11,22	0,43	30,40	32,07	9	69	

N= frecuencia; infección general VPH (pasada y presente).

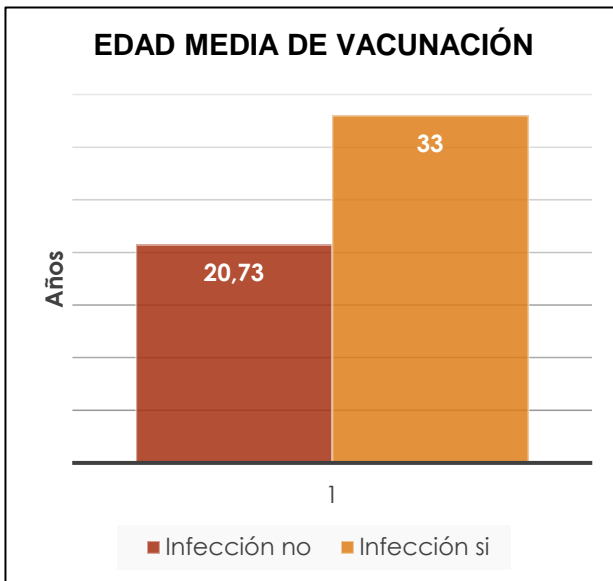


Figura 47. Edad media de vacunación en las dos cohortes (infección general si/no)

Infección (pasada y presente).

- **Análisis aspectos psicométricos según variable “infección por VPH”**
  - **Análisis función sexual femenina. Cuestionario FSFI.**

La tabla 19 muestra la relación entre la puntuación global del cuestionario FSFI con la infección por el VPH, en un total de 1113 personas, de las cuales 869 tienen el VPH y 244 no. Esta asociación fue significativa ( $p=0,003$ ).

Las mujeres con VPH tuvieron una puntuación significativamente más baja que las mujeres sin infección.

Tabla 19. Análisis puntuación global FSFI e infección

Dimensión FSFI	Infección general VPH	Frecuencia	Media	Desv. típica	Error típico	IC 95%		Min.	Max.	p
						Límite inferior	Límite superior			
FSFI total	No	244	23,55	10,23	0,65	22,26	24,84	0	36	0,003
	Si	869	21,27	11,34	0,38	20,51	22,02	0	36	
	Total	1113	21,77	11,15	0,33	21,11	22,42	0	36	

Infección general VPH (pasada y presente); Min: mínimo; Max: máximo. Desv Típica: Desviación típica

La puntuación total del FSFI no llegó al punto de corte en ninguno de los dos grupos (infectados y no infectados por VPH), aun así, fue significativamente más baja para las mujeres con VPH que para las mujeres sin él, lo que sugiere que el VPH tiene un impacto negativo en la función sexual femenina. Figura 48

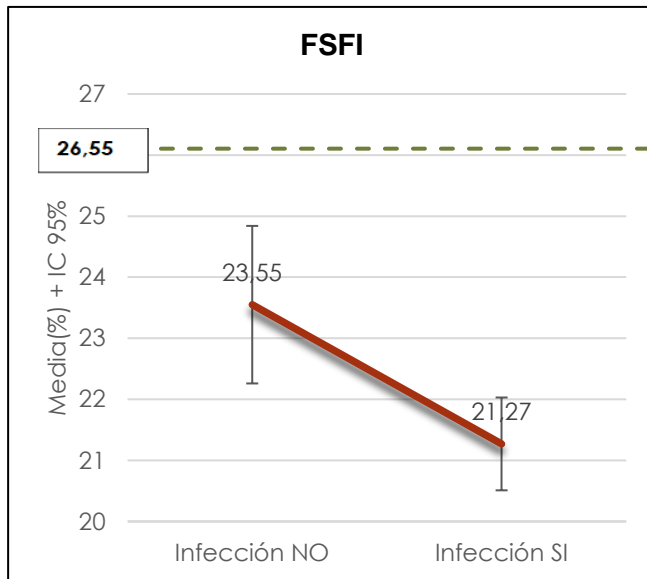


Figura 48. Estudio de FSFI: puntuación global según la variable infección VPH

Infección (pasada y presente).

• **Análisis salud mental. Cuestionario GHQ-12**

En el análisis global, las mujeres con VPH tienen puntuaciones significativamente más altas que las mujeres sin VPH (13,3% y 12,31%, respectivamente), lo que indica una mayor percepción de malestar psicológico entre las infectadas frente a las no infectadas. (Tabla 20 y gráfico 50)

Tabla 20. Análisis puntuación global GHQ-12 e infección

Dimensión GHQ-12	Infección general VPH	N	Media	Desv. típica	Error típico	IC 95%		Min	Max	p
						Límite inferior	Límite superior			
Puntuación global total	No	243	12,31	6,08	0,39	11,54	13,08	0	36	0,029
	Si	934	13,30	6,30	0,21	12,90	13,70	0	36	
	Total	1177	13,10	6,26	0,18	12,74	13,45	0	36	

Infección general VPH (pasada y actual); Min: mínimo; Max: máximo. Desv Típica: Desviación típica

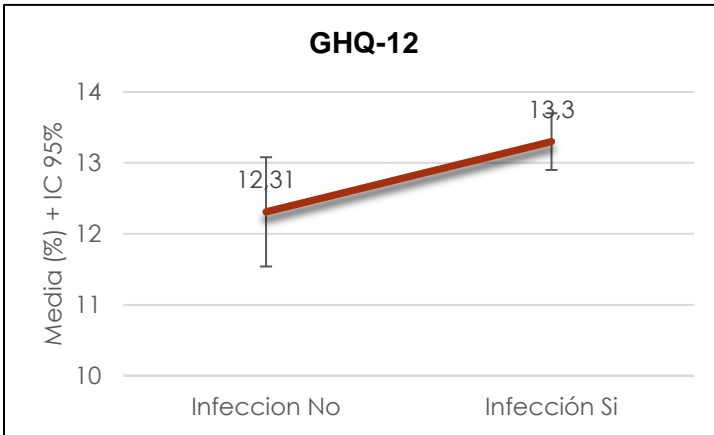


Figura 49. Estudio de GHQ-12: puntuación global, según la variable infección VPH

Infección (pasada y presente).

**5.3.- Conocimiento sobre la infección VPH**

El VPH es una infección de transmisión sexual muy común que puede causar verrugas genitales o diferentes tipos de cáncer.

Mediante dos cuestionarios, VPH Test (Test de VPH) y VF test (Test Verdadero/Falso), con 10 preguntas cada uno, se analiza el conocimiento sobre la infección por VPH en nuestra muestra con 1.387 personas.

5.3.1. Conocimiento global

En una escala del 0 al 100, la puntuación media que se obtiene, en el estudio, sin tener en cuenta ninguna variable es igual a 78,61, con un mínimo de 0 aciertos y un máximo de 100. Figura 50.

El análisis del conocimiento en nuestro estudio tiene una precisión razonable para estimar el nivel de conocimiento de las pacientes que acuden a las consultas de ginecología, el error típico es de 0,62 y un IC 95% (77,39-79,83).

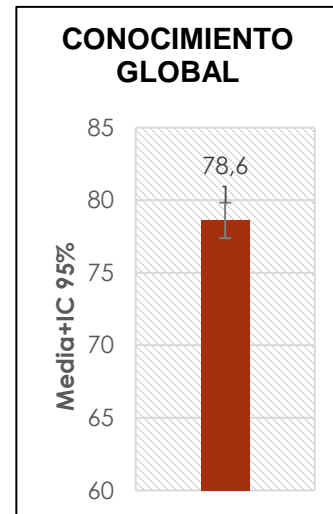
Tabla 21. Puntuación media en el test de conocimiento del total de encuestados

Conoci miento	N	Media	Desv. típica	Error típico	IC 95%		Min.	Max.
					Límite inferior	Límite superior		
	1387	78,61	23,16	0,62	77,39	79,83	0	100

N: frecuencia; conocimiento: media del VPH Test y VF test.

Min: Mínimo; Máx: máximo

Figura 50: Puntuación media en el examen de conocimiento en una escala de 0 a 100



5.3.2.- Análisis Multivariante mediante regresión lineal múltiple para detectar las variables independientes explicativas del conocimiento

El nivel de estudios, la infección por VPH, la premenopausia y la inmunosupresión son los factores que mejor explican las diferencias de conocimiento entre las personas, una vez controlado el efecto confusor de las covariables.

En este sentido, se realiza un análisis de regresión lineal multivariante para analizar la influencia que cada una de estas variables tiene, de forma independiente, sobre el conocimiento de la infección por VPH de la población.

El valor ANOVA=20,057 nos indica que este modelo formado por variables independientes explica mejor la variabilidad en el conocimiento que un modelo sin variables independientes ( $P=0,001$ ), aunque solo sea capaz de explicar el 7,6% ( $R^2=0,076$ ).

Todas las variables independientes demostraron tener una influencia significativa sobre la variable dependiente “conocimiento”, con un coeficiente beta distinto de cero y una significación estadística ( $\text{sig} < 0,05$ ).

La variable que más influyó fue el nivel de estudios, demostrando que a mayor nivel de estudios más conocimiento se tiene sobre el VPH (coeficiente beta de 0,168). La única variable que tuvo un coeficiente beta negativo fue la inmunosupresión (beta de -0,076), por lo que el estar inmunosuprimido era una condición que afectaba negativamente al grado de conocimiento sobre VPH.

Tabla 22. Variables independientes explicativas del conocimiento del VPH.

[R2 corregida=,076 (ANOVA=20,057,  $p < 0,001$ )]

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
	B	Error típ.	Beta				
<b>Constante</b>	68,340	2,055		33,249	<b>,000</b>	64,306	72,374
<b>Nivel_estudios</b>	3,644	,696	,168	5,236	<b>,000</b>	2,278	5,009
<b>Infeccion_vph</b>	4,576	1,028	,142	4,452	<b>,000</b>	2,559	6,593
<b>Premenopausia</b>	3,963	1,081	,118	3,666	<b>,000</b>	1,842	6,085
<b>Inmunosupresion</b>	-2,820	1,193	-,076	-2,364	<b>,018</b>	-5,161	-,479

Infección general VPH (pasada y presente); Min: mínimo; Max: máximo. Desv Típica: Desviación típica

### 5.3.3.- Diferencias en el conocimiento entre infectados y no infectados

El análisis está basado en comparar el conocimiento (global, en cada uno de los subtest y en cada una de las preguntas) entre las cohortes de infectados y no infectados por el VPH, primero, sin corregir por covariables o factores de confusión y posteriormente corregido por ellas.

Las puntuaciones medias en el examen de conocimiento de las no infectadas y de las infectadas son: 66,39 y 82,25 respectivamente. La diferencia en la puntuación es estadísticamente significativa. También se observan diferencias significativas en las puntuaciones de cada uno de los test y en cada una de las preguntas entre infectadas y no infectadas.

Se concluye que a nivel global y en cada una de las pruebas el tener una infección actual o pasada por VPH influye en el conocimiento sobre la infección, incluso después de controlar el efecto por las covariables que en el análisis univariante mostraron una  $p < 0,01$ . Esta influencia tiene relevancia clínica, aunque es pequeña ( $d > 0,2$  de Cohen  $< 0,5$ ).

- **Conocimiento e infección por VPH sin controlar por covariables.**

- Análisis general, en el VPH test y en el VF test (Test Verdadero/falso)

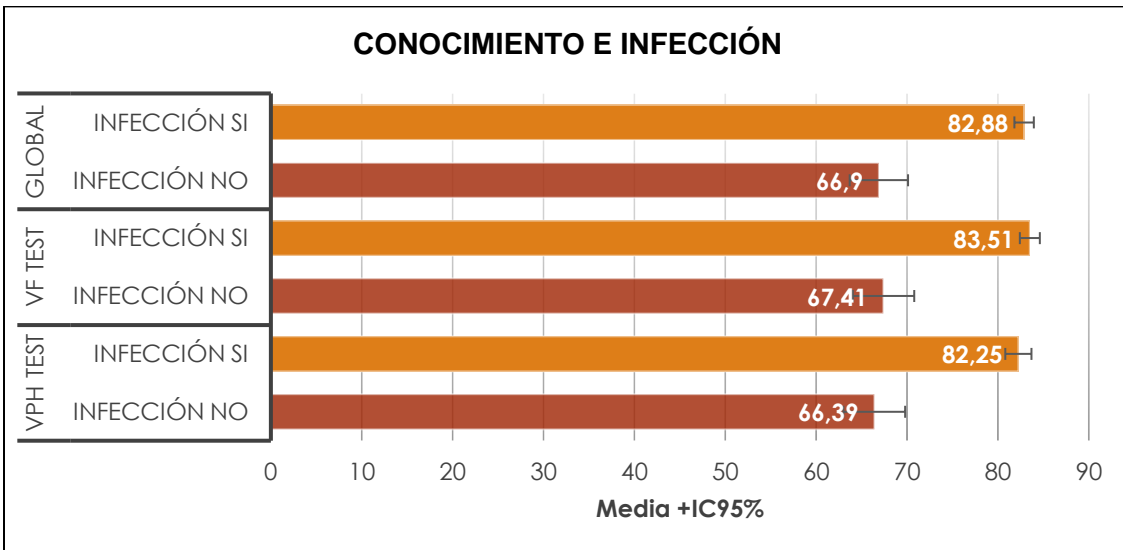
Los resultados en el examen de conocimiento y en cada uno de los subtest son más altos en el grupo "infección" que en el grupo "no infección". La diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Tabla 23. Análisis de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los tests, entre infectados y no infectados

Test	Infección general VPH	N	Media	Desv. típica	Error típico	IC 95%		Min.	Max.	P
						Límite inferior	Límite superior			
VPH	No	371	66,39	33,29	1,73	62,99	69,79	0	100	0,000
	Si	1016	82,25	23,40	0,73	80,81	83,69	0	100	
	Total	1387	78,01	27,31	0,73	76,57	79,45	0	100	
VFtest	No	371	67,41	33,16	1,72	64,03	70,80	0	100	0,000
	Si	1016	83,51	17,98	0,56	82,41	84,62	0	100	
	Total	1387	79,21	24,11	0,65	77,94	80,48	0	100	
Conocimiento	No	371	66,90	31,46	1,63	63,69	70,11	0	100	0,000
	Si	1016	82,88	17,42	0,55	81,81	83,96	0	100	
	Total	1387	78,61	23,16	0,62	77,39	79,83	0	100	

Infección general VPH (pasada y presente); Min: mínimo; Max: máximo. Desv Típica: Desviación típica

Figura 51. Representación gráfica de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento del grupo "infección" y del grupo "no infección"



Infección: Infección VPH presente y pasada; IC 95%: Intervalo de confianza 95%  
 No hay diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en el examen de conocimiento entre los que tienen infección cuando realizan la encuesta y los que la han eliminado.

Tabla 24. Análisis de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los tests, entre infección presente e infección pasada

Infección HPV actual		N	Media	Desviación típica	Error típico	IC 95%		Mín	Máx	p
						Límite inferior	Límite superior			
VPH Test	NO	290	81,48	23,06	1,35	78,82	84,15	,00	100	0,507
	SI	726	82,56	23,54	,87	80,85	84,28	,00	100,	
	Total	1016	82,25	23,40	,73	80,81	83,69	,00	100,	
VF test	NO	290	83,41	17,20	1,01	81,43	85,40	,00	100	0,911
	SI	726	83,55	18,29	,68	82,22	84,89	,00	100	
	Total	1016	83,51	17,98	,56	82,41	84,62	,00	100	
Conocimiento (%)	NO	290	82,45	17,15	1,01	80,47	84,43	,00	100	0,615
	SI	726	83,06	17,54	,65	81,78	84,34	,00	100	
	Total	1016	82,88	17,42	,55	81,81	83,96	,00	100	

N: frecuencia; Min: mínimo; Max: máximo. Desv Típica: Desviación típica

- Análisis del conocimiento por preguntas en el VPH test

Los resultados se muestran en porcentajes en las figuras 52-54, con el total de aciertos entre las dos cohortes y la diferencia de aciertos entre la cohorte de infectada por VPH y la no infectada.

Se realiza una prueba Chi cuadrado para cada una de las preguntas y en todas ellas se obtiene una  $p < 0,001$ , por lo que podemos afirmar que el conocimiento de los infectados por VPH (pasada o presente) es superior a los no infectados en todas las preguntas. Tabla 25-27.

Figura 52. Preguntas de elección múltiple 1-4 del VPH test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados

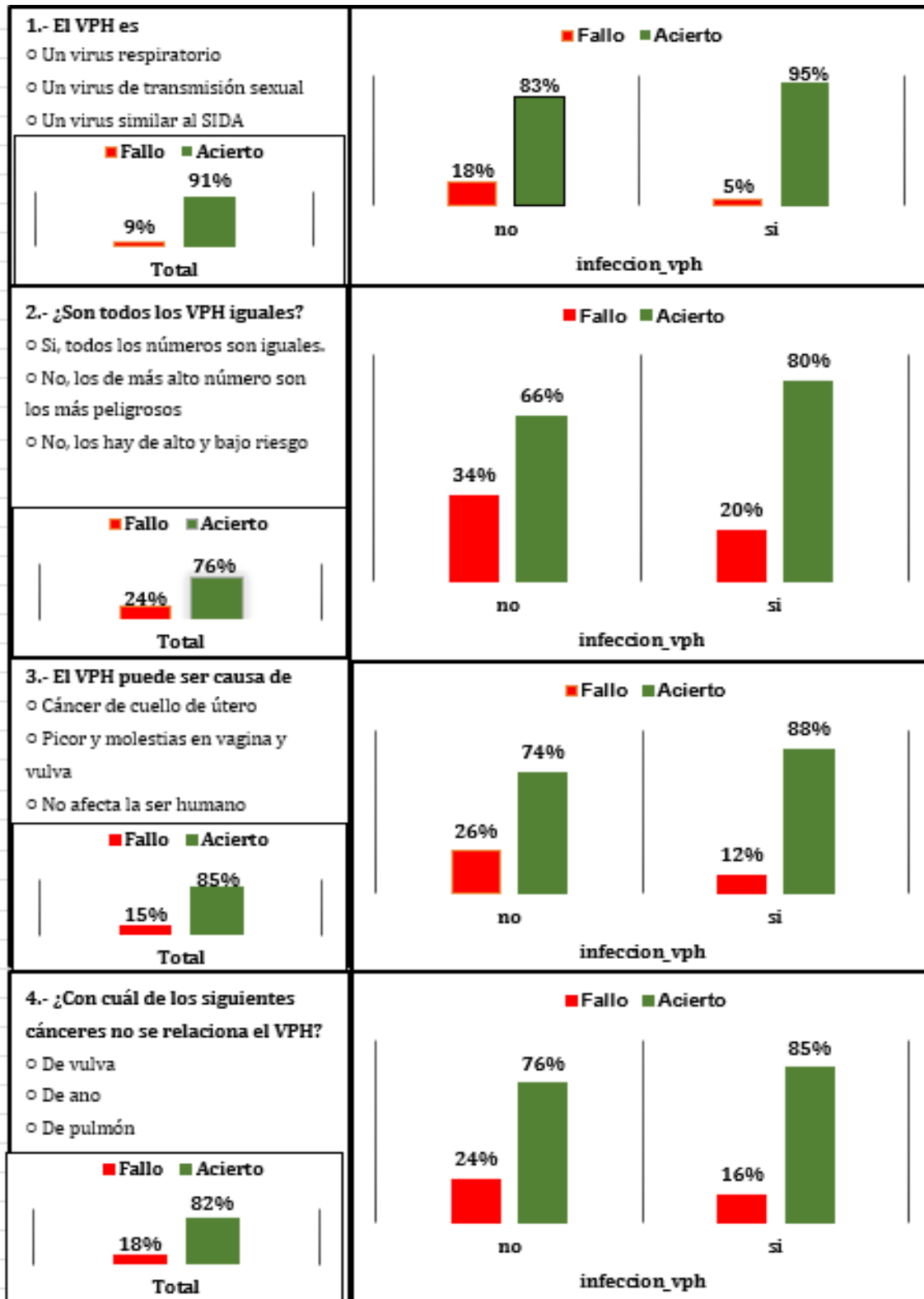


Figura 53. Preguntas de elección múltiple 5-8 del VPH test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados

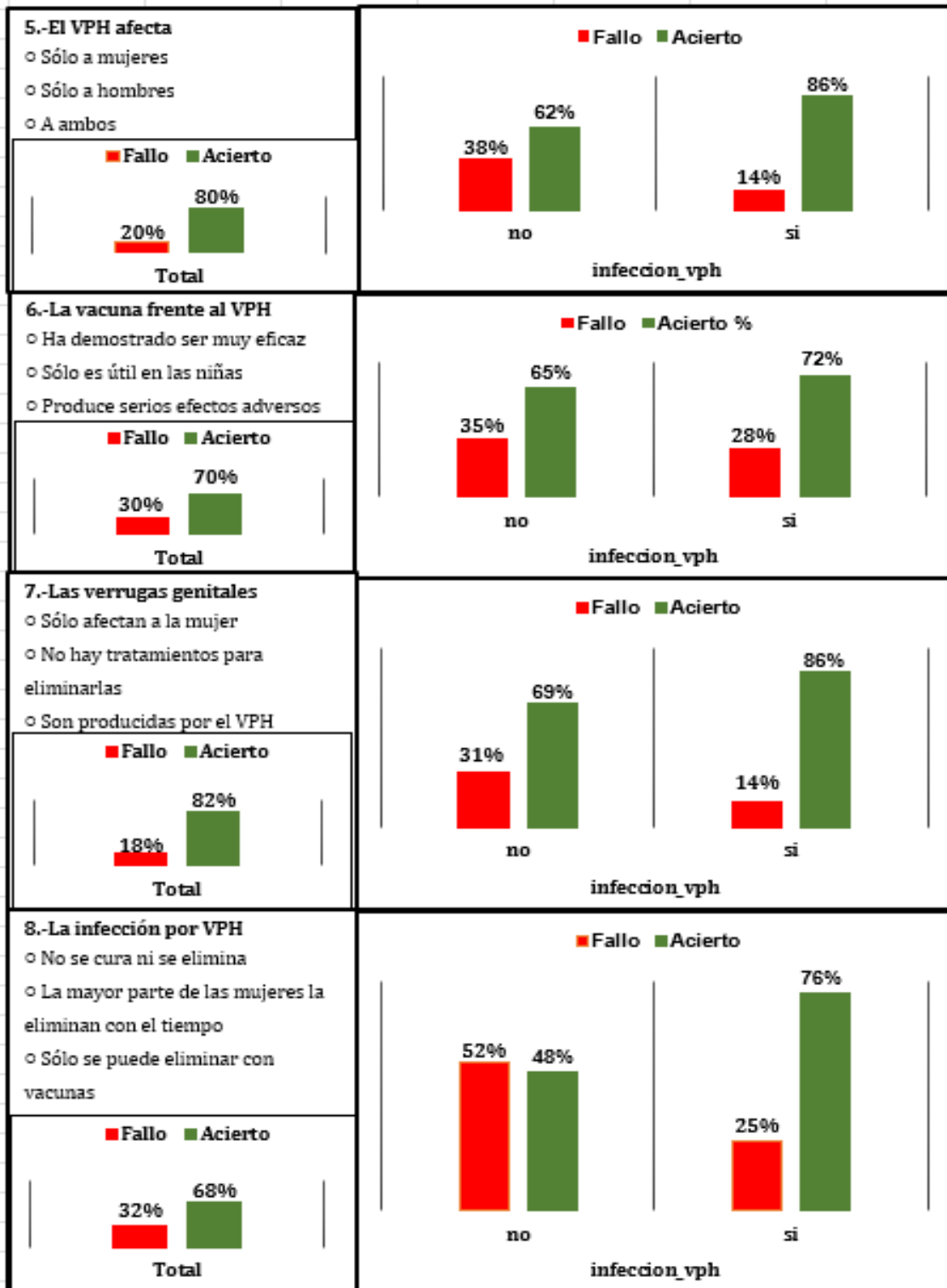


Figura 54. Preguntas de elección múltiple 9 y 10 del VPH test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados

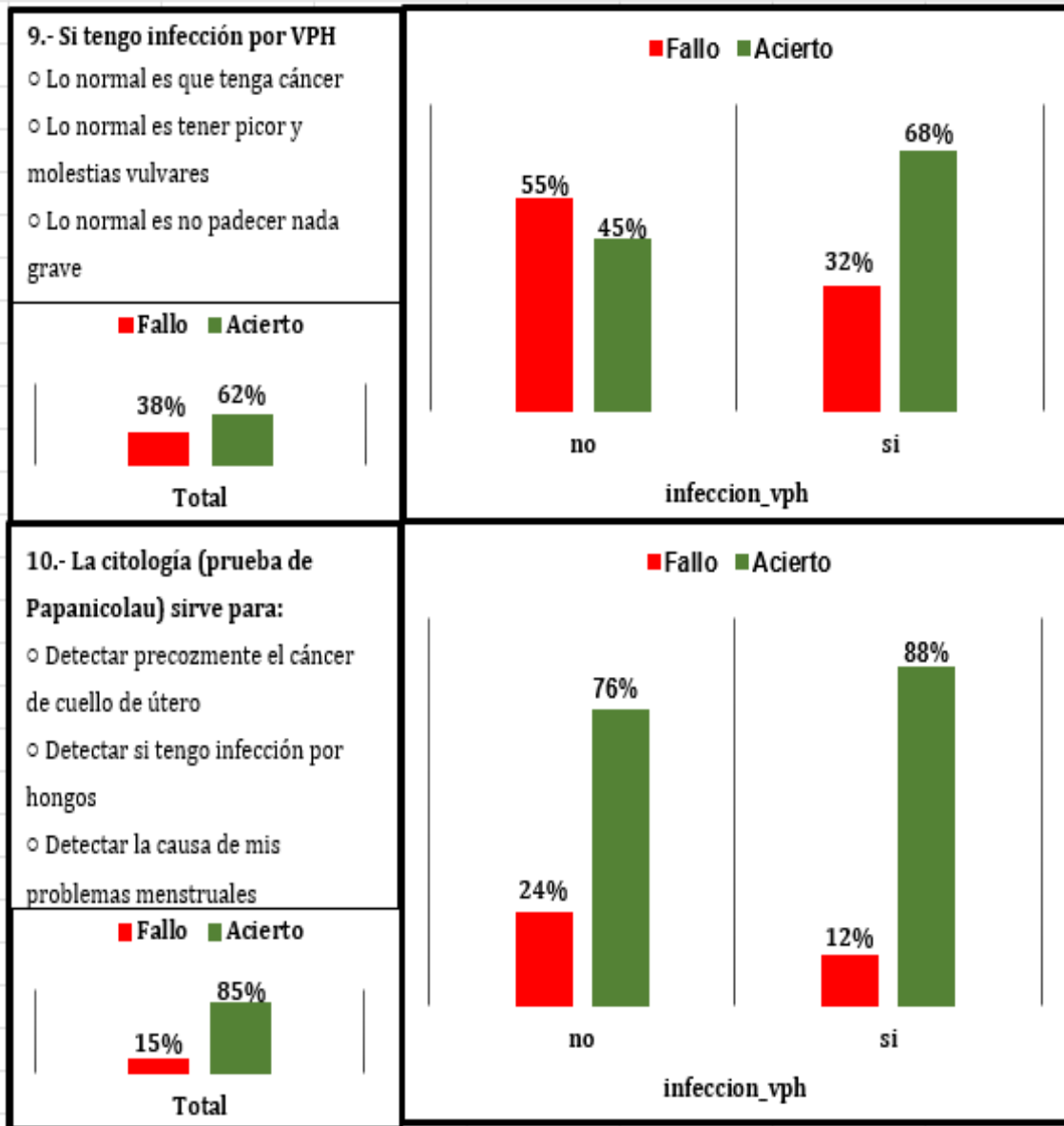


Tabla 25. Análisis de las respuestas en el VPH test entre infectados y no infectados por VPH. P1 test-P4 test

			Infección general VPH		Total	chi-cuadrado p
			No	Si		
p1test	FALLO	Recuento	65	55	120	44,605 ,000
		% dentro de infeccion_vph	17,5%	5,4%	8,7%	
	ACIERTO	Recuento	306	961	1267	
		% dentro de infeccion_vph	82,5%	94,6%	91,3%	
Total	Recuento	371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph	100,0%	100,0%	100,0%		
p2test	FALLO	Recuento	127	207	334	27,227 ,000
		% dentro de infeccion_vph	34,2%	20,4%	24,1%	
	ACIERTO	Recuento	244	809	1053	
		% dentro de infeccion_vph	65,8%	79,6%	75,9%	
Total	Recuento	371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph	100,0%	100,0%	100,0%		
p3test	FALLO	Recuento	96	118	214	38,969 ,000
		% dentro de infeccion_vph	25,9%	11,6%	15,4%	
	ACIERTO	Recuento	275	898	1173	
		% dentro de infeccion_vph	74,1%	88,4%	84,6%	
Total	Recuento	371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph	100,0%	100,0%	100,0%		
P4test	FALLO	Recuento	89	157	246	12,930 ,000
		% dentro de infeccion_vph	24,0%	15,5%	17,7%	
	ACIERTO	Recuento	282	859	1141	
		% dentro de infeccion_vph	76,0%	84,5%	82,3%	
Total	Recuento	371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph	100,0%	100,0%	100,0%		

P: Pregunta; Infección general VPH (pasada y presente)

Tabla 26. Análisis de las respuestas en el VPH test entre infectados y no infectados por VPH. P5 test-P8 test

			Infección general VPH		Total	chi-cuadrado p	
			No	Si			
P5test	FALLO	Recuento	141	142	283	88,733,000	
		% dentro de infeccion_vph	38,0%	14,0%	20,4%		
	ACIERTO	Recuento	230	874	1104		
		% dentro de infeccion_vph	62,0%	86,0%	79,6%		
Total	Recuento		371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%	100,0%		
P6test	FALLO	Recuento	129	284	413	5,933,015	
		% dentro de infeccion_vph	34,8%	28,0%	29,8%		
	ACIERTO	Recuento	242	732	974		
		% dentro de infeccion_vph	65,2%	72,0%	70,2%		
Total	Recuento		371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%	100,0%		
P7test	FALLO	Recuento	115	140	255	49,633,000	
		% dentro de infeccion_vph	31,0%	13,8%	18,4%		
	ACIERTO	Recuento	256	876	1132		
		% dentro de infeccion_vph	69,0%	86,2%	81,6%		
Total	Recuento		371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%	100,0%		
P8test	FALLO	Recuento	192	249	441	89,221,000	
		% dentro de infeccion_vph	51,8%	24,5%	31,8%		
	ACIERTO	Recuento	179	767	946		
		% dentro de infeccion_vph	48,2%	75,5%	68,2%		
	Total	Recuento		371	1016		1387
		% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%		100,0%

P: Pregunta; Infección general VPH (pasada y presente)

Tabla 27. Análisis de las respuestas en el VPH test entre infectados y no infectados por VPH. P9 test-P 10 test

			Infección general VPH		Total	chi-cuadrado p	
			No	Si			
P9test	FALLO	Recuento	205	325	530	61,140 ,000	
		% dentro de infeccion_vph	55,3%	32,0%	38,2%		
	ACIERTO	Recuento	166	691	857		
		% dentro de infeccion_vph	44,7%	68,0%	61,8%		
Total	Recuento		371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%	100,0%		
P10test	FALLO	Recuento	88	126	214	24,854 ,000	
		% dentro de infeccion_vph	23,7%	12,4%	15,4%		
	ACIERTO	Recuento	283	890	1173		
		% dentro de infeccion_vph	76,3%	87,6%	84,6%		
	Total	Recuento		371	1016		1387
		% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%		100,0%

P: Pregunta; Infección general VPH (pasada y presente)

- Análisis del conocimiento por preguntas en el VF test

Los resultados se muestran en porcentajes en las figuras 55-57, con el total de aciertos entre las dos cohortes y la diferencia de aciertos entre la cohorte de infectada por VPH y la no infectada.

Se realiza una prueba Chi cuadrado para cada una de las preguntas y en todas ellas se obtuvo una  $p=0,000$ , por lo que podemos afirmar que el conocimiento de los infectados por VPH es superior a los no infectados en todas las preguntas. Tabla 28-30.

Figura 55. Preguntas Verdadero/falso 1-4 del VF test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados

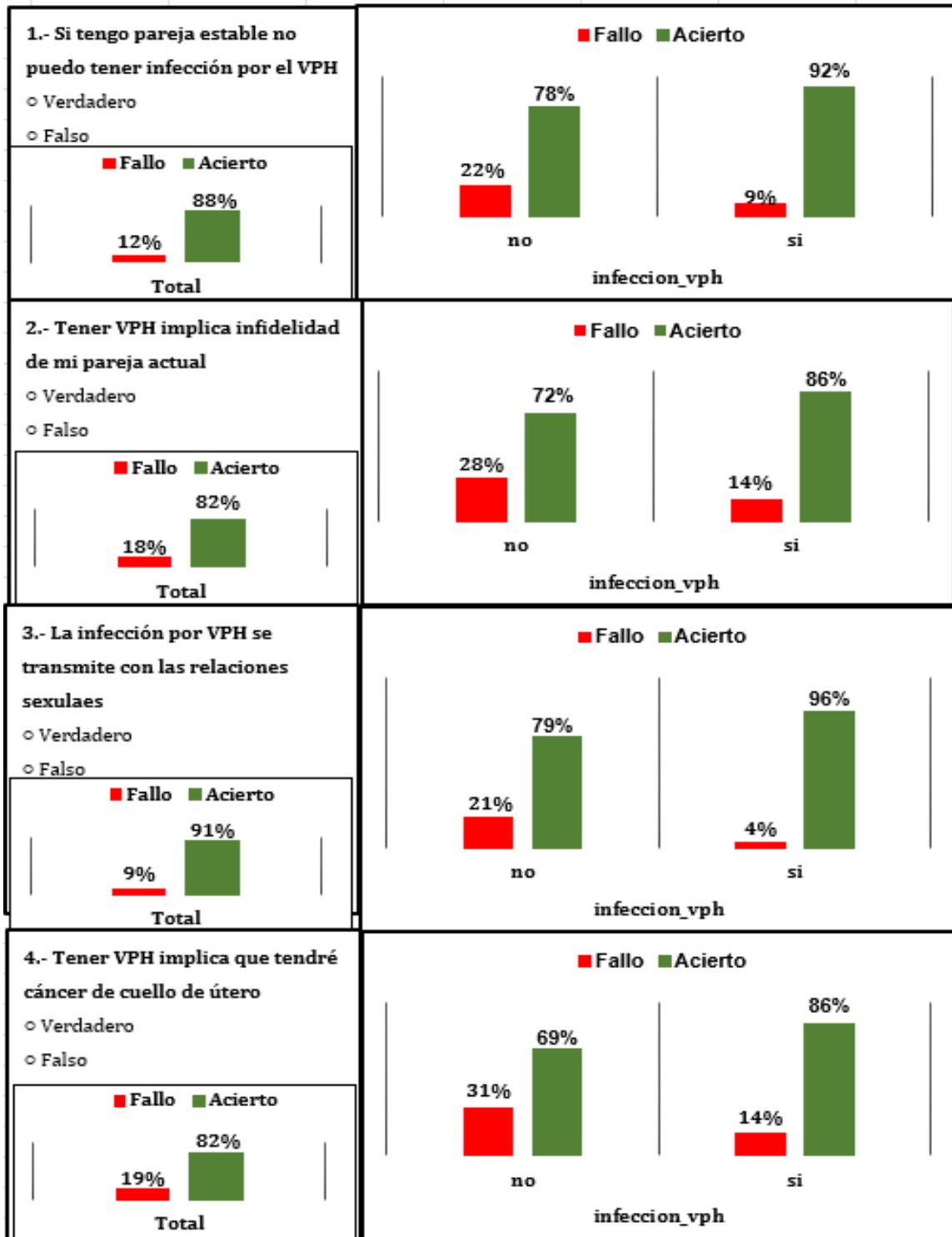


Figura 56. Preguntas verdadero/falso 5-8 del VF test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados

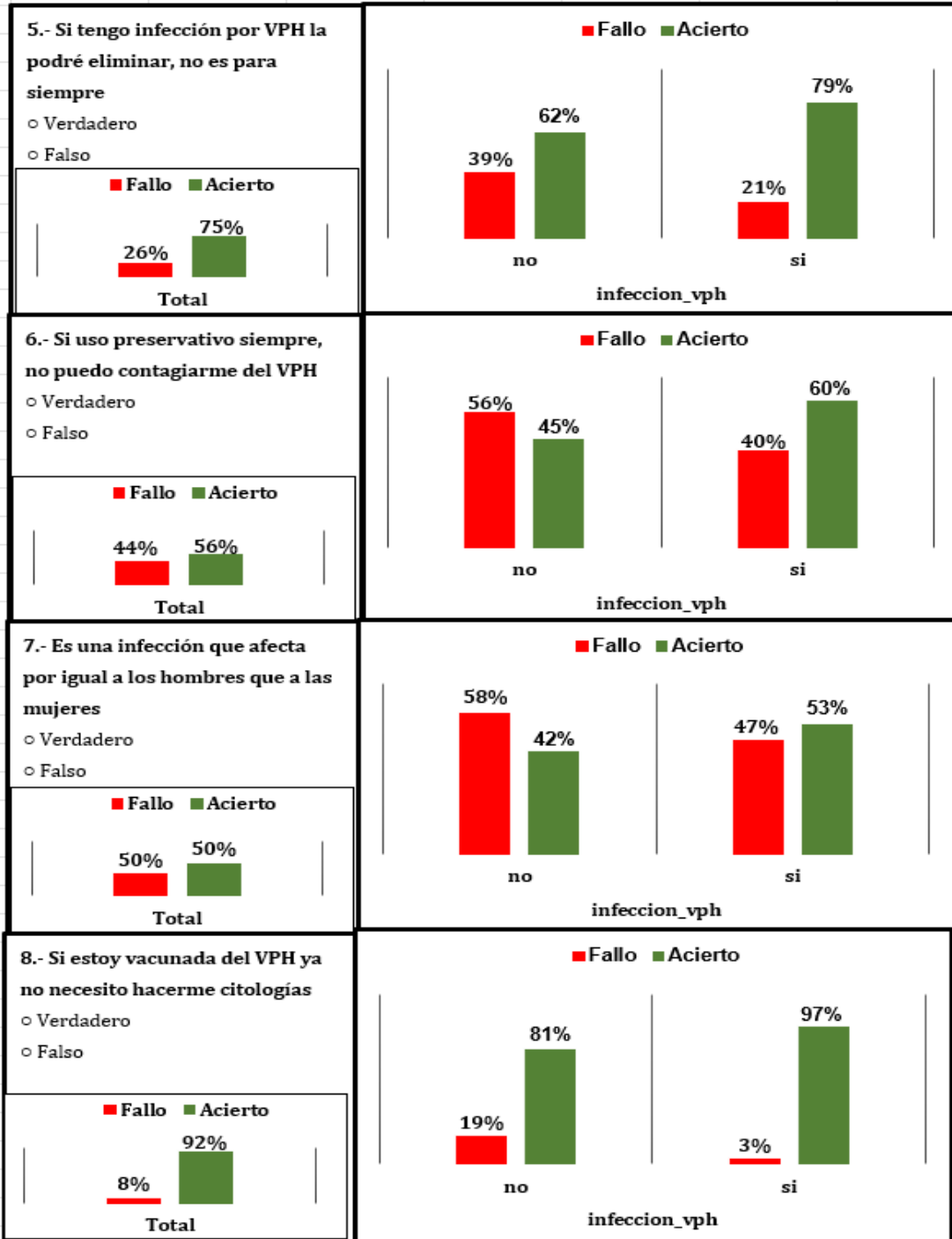


Figura 57. Preguntas verdadero/falso 9 y 10 del VF test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados

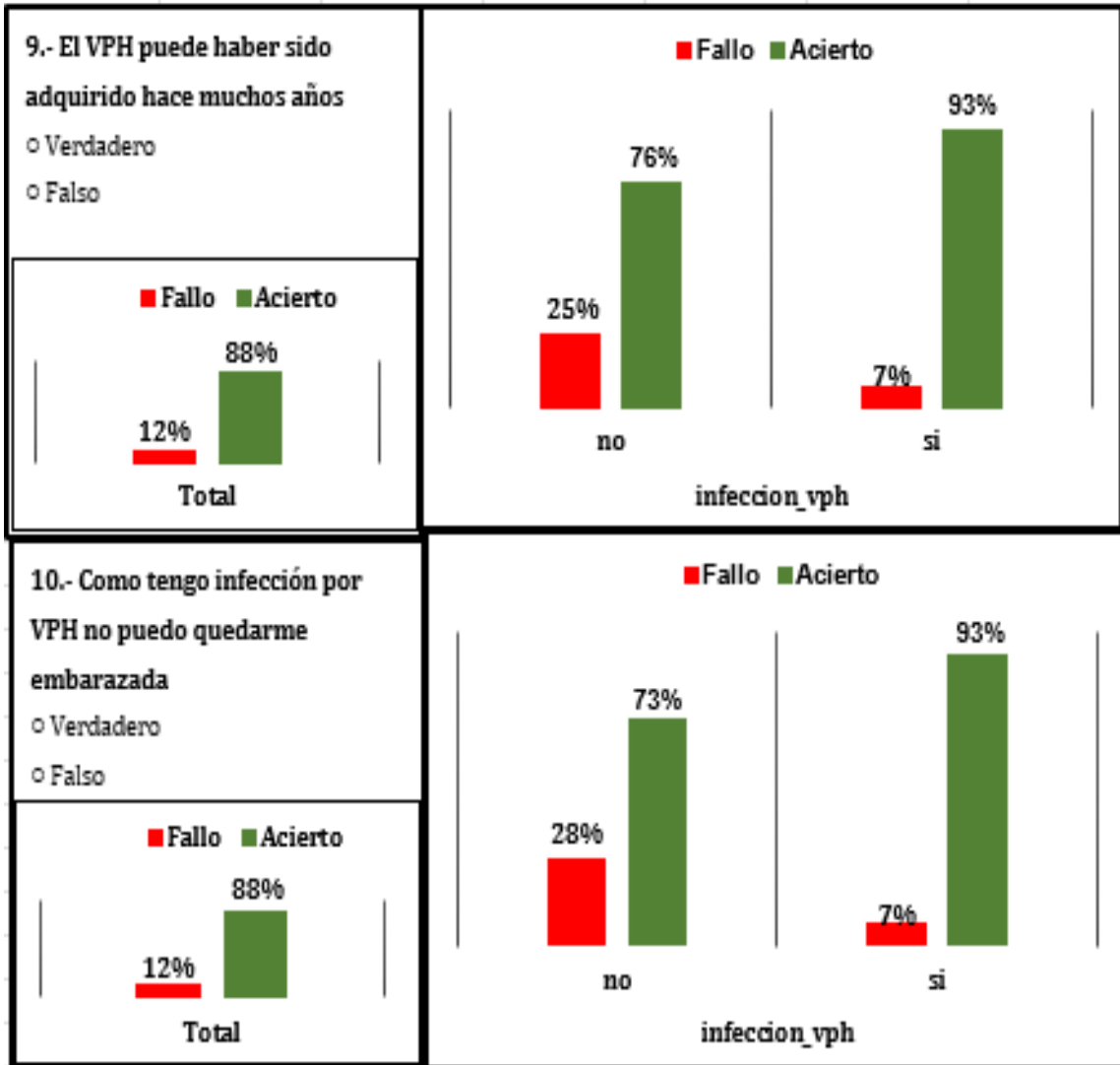


Tabla 28. Análisis de las respuestas en el VF test entre infectados y no infectados por VPH. VF1-VF4.

			Infección general_Vph		Total	chi-cuadrado p
			No	Si		
VF1	FALLO	Recuento	82	86	168	42,902 ,000
		% dentro de infeccion_vph	22,1%	8,5%	12,1%	
	ACIERTO	Recuento	289	930	1219	
		% dentro de infeccion_vph	77,9%	91,5%	87,9%	
Total	Recuento	371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph	100,0%	100,0%	100,0%		
VF2	FALLO	Recuento	104	142	246	34,268 ,000
		% dentro de infeccion_vph	28,0%	14,0%	17,7%	
	ACIERTO	Recuento	267	874	1141	
		% dentro de infeccion_vph	72,0%	86,0%	82,3%	
Total	Recuento	371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph	100,0%	100,0%	100,0%		
VF3	FALLO	Recuento	79	43	122	85,726 ,000
		% dentro de infeccion_vph	21,3%	4,2%	8,8%	
	ACIERTO	Recuento	292	973	1265	
		% dentro de infeccion_vph	78,7%	95,8%	91,2%	
Total	Recuento	371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph	100,0%	100,0%	100,0%		
VF4	FALLO	Recuento	115	141	256	48,950 ,000
		% dentro de infeccion_vph	31,0%	13,9%	18,5%	
	ACIERTO	Recuento	256	875	1131	
		% dentro de infeccion_vph	69,0%	86,1%	81,5%	
Total	Recuento	371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph	100,0%	100,0%	100,0%		

VF: Pregunta del test enumerada. Infección general VPH (pasada y presente)

Tabla 29. Análisis de las respuestas en el VF test entre infectados y no infectados por VPH. VF5-VF8.

			Infección general vph		Total	chi-cuadrado p
			No	Si		
VF5	FALLO	Recuento	143	211	354	42,906,000
		% dentro de infeccion_vph	38,5%	20,8%	25,5%	
	ACIERTO	Recuento	228	805	1033	
		% dentro de infeccion_vph	61,5%	79,2%	74,5%	
Total	Recuento		371	1016	1387	
	% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%	100,0%	
VF6	FALLO	Recuento	206	402	608	27,967,000
		% dentro de infeccion_vph	55,5%	39,6%	43,8%	
	ACIERTO	Recuento	165	614	779	
		% dentro de infeccion_vph	44,5%	60,4%	56,2%	
Total	Recuento		371	1016	1387	
	% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%	100,0%	
VF7	FALLO	Recuento	215	473	688	14,162,000
		% dentro de infeccion_vph	58,0%	46,6%	49,6%	
	ACIERTO	Recuento	156	543	699	
		% dentro de infeccion_vph	42,0%	53,4%	50,4%	
Total	Recuento		371	1016	1387	
	% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%	100,0%	
VF8	FALLO	Recuento	72	35	107	84,131,000
		% dentro de infeccion_vph	19,4%	3,4%	7,7%	
	ACIERTO	Recuento	299	981	1280	
		% dentro de infeccion_vph	80,6%	96,6%	92,3%	
Total	Recuento		371	1016	1387	
	% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%	100,0%	

VF: Pregunta del test enumerada. Infección general VPH (pasada y presente)

Tabla 30. Análisis de las respuestas en el VF test entre infectados y no infectados por VPH. VF 9 y VF10

			Infección general Vph		Total	chi-cuadrado p	
			No	Si			
VF9	FALLO	Recuento	91	72	163	70,762 ,000	
		% dentro de infeccion_vph	24,5%	7,1%	11,8%		
	ACIERTO	Recuento	280	944	1224		
		% dentro de infeccion_vph	75,5%	92,9%	88,2%		
Total	Recuento		371	1016	1387		
	% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%	100,0%		
VF10	FALLO	Recuento	102	70	172	93,843 ,000	
		% dentro de infeccion_vph	27,5%	6,9%	12,4%		
	ACIERTO	Recuento	269	946	1215		
		% dentro de infeccion_vph	72,5%	93,1%	87,6%		
	Total	Recuento		371	1016		1387
		% dentro de infeccion_vph		100,0%	100,0%		100,0%

VF: Pregunta del test enumerada. Infección general VPH (pasada y presente)

Con los resultados de las preguntas del VPH test y VF test, se hacen grupos con las cuestiones más relevantes para poder analizar mejor los resultados. Figura 58.

Del análisis se extraen las siguientes apreciaciones:

- Las preguntas relacionadas con la transmisión del VPH: Ambos grupos saben que es de transmisión sexual (>80% de aciertos) y que no necesariamente se asocia a infidelidad (>70% de aciertos en ambos grupos), sin embargo, se confían pensando que con el preservativo, el VPH no se contagia (porcentaje de fallos en el grupo “no infección=55% y en el grupo “infección” = 40%)

- Las preguntas relacionadas con el curso de la infección, en su mayor parte asintomática y con la eliminación espontánea (VPH 8, VPH 9, VF 4 y VF 5): En este apartado hay notables diferencias entre las infectadas por el VPH (80,5% de aciertos) y las no infectadas (60% de aciertos)

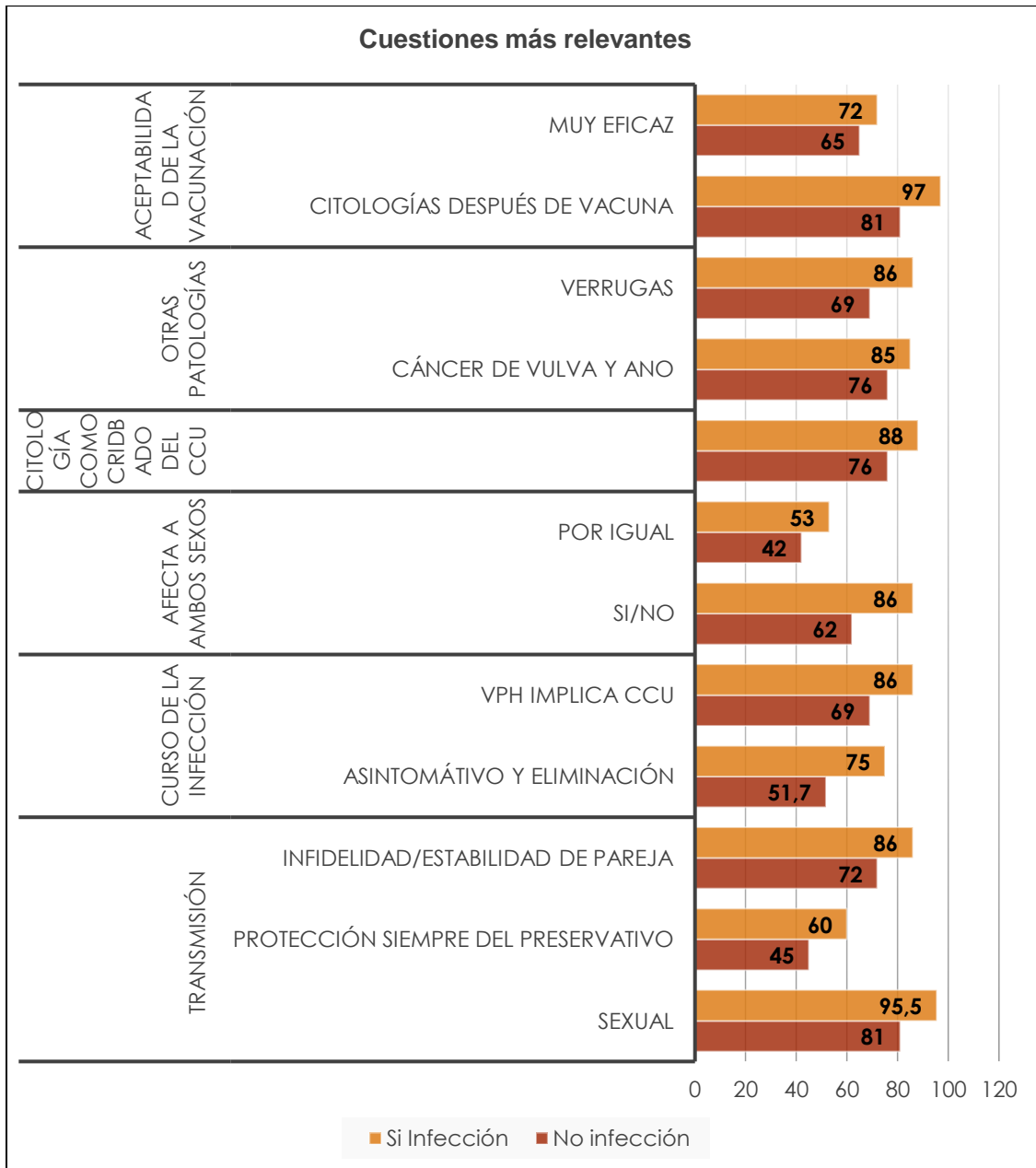
- Las preguntas relacionadas con la afectación a ambos sexos (VPH 5 y VF7): el 60% de las no infectadas piensa que afecta tanto a hombres como a mujeres, frente al 86% de las infectadas. Sin embargo, ambos grupos fallan en  $\geq 50\%$  cuando se les pregunta si la afectación es igual en ambos sexos

- La pregunta relacionada con la utilidad de la citología como herramienta de cribado del cáncer de cuello de útero (VPH10), la tienen claro ambos grupos con  $> 75\%$  de aciertos.

-La asociación del VPH con otras patologías, cáncer de ano, vulva, verrugas genitales (VPH 4y VPH7):  $>85\%$  de las infectadas lo asocia bien, sin embargo, entre las no infectadas lo asocian más a las patologías malignas (76%) que a las verrugas genitales (69%)

- La aceptabilidad de la vacuna (VF 8 y VPH6):  $\geq 30\%$  piensa del total de encuestadas piensan que no es muy eficaz, de hecho,  $>$  del 80% tienen claro que hay que continuar con las citologías después de la vacunación.

Figura 58. Análisis de los resultados del VPH test y del VF test, agrupados por categorías



Infección: Infección VPH pasada y presente; CCU: Cáncer de cuello de útero. Transmisión sexual: VF3; Protección preservativo: VF 6; Infidelidad/estabilidad pareja: media de VF1 y VF2; Curso asintomático y eliminación: media de VPH 8, VPH9 y VF 5; VPH implica CCU: VF4; Afecta a ambos sexos: VPH5; por igual: VF7; Citología como cribado: VPH10; VPH y cáncer de vulva y ano: VPH 4; VPH y verrugas: VPH 7; Citología tras la vacunación: VF 8; Vacuna muy eficaz: VPH 6.

- **Conocimiento e infección por VPH (pasada y actual) corregido por covariables.**

Se compara el conocimiento sobre el VPH de los dos grupos, infectados y no infectados por VPH, una vez corregidas las diferencias entre ellos por las covariables que pueden tener un efecto confusor sobre el conocimiento: paridad, estabilidad de pareja, número de parejas sexuales, tabaco, alcohol, anticoncepción, tipo de anticonceptivo, ITS, vacunación si/no, edad de vacunación, premenopausia, puntuación en el GHQ-12 y en el FSFI.

Se estudia, a su vez la relevancia que esa diferencia pueda tener en el conocimiento sobre la infección del VPH.

Los resultados se muestran en las tablas 31 y 32 en forma de medias ajustadas, con los errores típicos, intervalos de confianza y las comparaciones por pares de las variables dependientes conocimiento, VPH test y VF test, que son porcentajes.

Las puntuaciones medias en el examen de conocimiento entre infectados y no infectados son: 84,82 y 80,46 respectivamente. En ambos grupos, al corregirlas por covariables, las puntuaciones suben y la diferencia entre ellos se hace de magnitud es pequeña ( $> 0,2$  d  $< 0,5$ ). No obstante, la infección sigue influyendo significativamente sobre el conocimiento,

Tabla 31. Descriptivo puntuaciones en el examen de conocimiento y en cada uno de los test de los grupos infección Si/No

	Infección general VPH	N	Media	Error típico	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Test VPH	No	371	78,67	1,46	75,80	81,54
	Si	1016	84,00	0,73	82,57	85,43
VFtest	No	371	82,25	,950	80,39	84,11
	Si	1016	85,64	,473	84,71	86,57
Conocimiento	No	371	80,46	0,95	78,59	82,33
	Si	1016	84,82	,48	83,89	85,75

Infección general: Infección pasada y presente; N: frecuencia; Min: mínimo; Max: máximo. IC 95%: intervalo de confianza 95%

Tabla 32. Análisis de la diferencia en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los test entre infectados y no infectados

(I)infeccion _vph (J)infeccion_vph	Diferencia de medias (I-J)	Error tip.	p	IC 95% para la diferencia		Tamaño del efecto (d de Cohen)
				Límite inferior	Límite superior	
Conocimiento en general	4,36	1,08	,000	2,23	6,48	0,37 (0,22 - 0,52)
Conocimiento en el VPH test	5,33	1,67	,001	2,07	8,59	0,26 (0,11 - 0,41)
Conocimiento en el VF test	3,39	1,08	,002	1,28	5,50	0,34 (0,19- 0,49)

(I-J): diferencia en la puntuación media entre (I)Infección VPH y (J) No infección VPH; infección general: infección pasada y presente

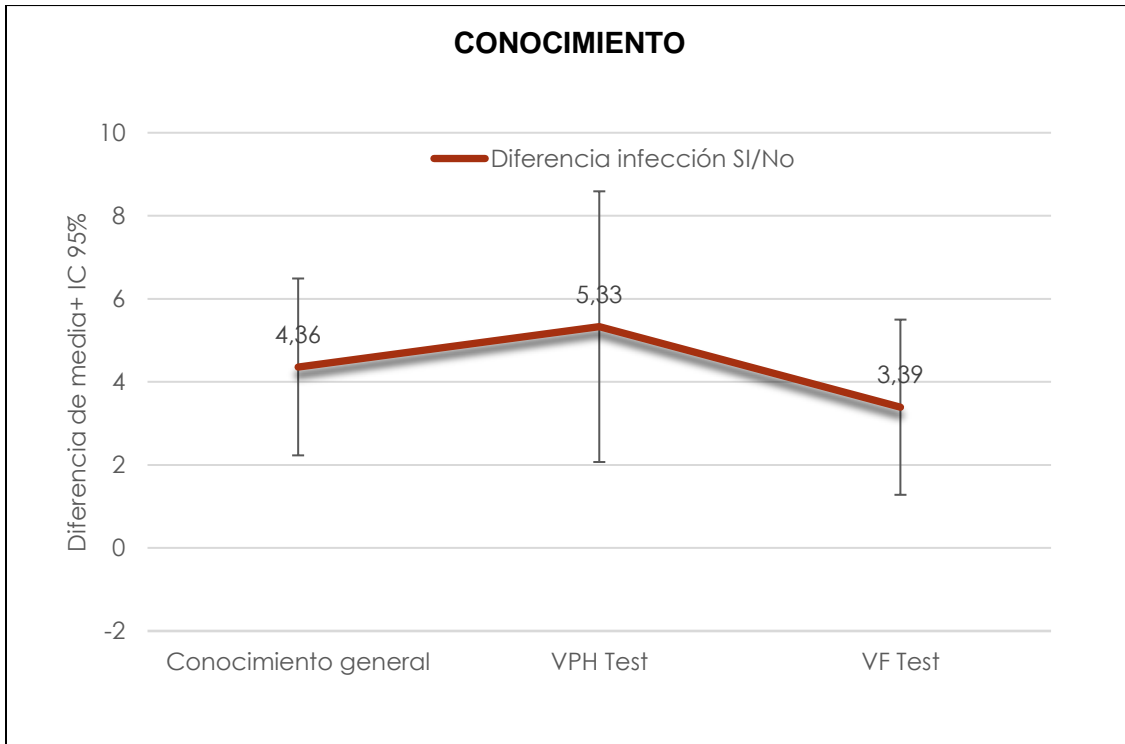
- Comparación diferencia de medias en las dos pruebas

La diferencia de medias (I-J) hace referencia a la diferencia de puntuación entre el grupo infectado por VPH (I) y el grupo no infectado (J), en las dos pruebas sobre conocimiento.

En la figura 59 se muestran los resultados de estas diferencias con sus IC 95%. Estos intervalos no incluyen el cero, lo que indica que la diferencia es estadísticamente significativa y además podemos estar 95% seguro de que todos los intervalos de confianza contienen las diferencias reales.

Ambos grupos, infectados por VPH y no infectados, tuvieron más dificultad para responder al VPH test, las medias de puntuación fueron más bajas (84,00 y 78,67 respectivamente). Además, la diferencia en la puntuación entre los dos grupos es mayor en el VPH test.

Figura 59: Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones del examen de conocimiento y de cada uno de los subtest entre “infección” y “no infección”



Infección general (infección pasada y presente). Diferencias corregidas por covariables. Los resultados se presentan en valores absolutos

#### 5.3.4.- Diferencias en el conocimiento según el nivel de estudios

Se compara el conocimiento sobre el VPH que los tres grupos (nivel académico básico, instituto/FP y universitarios), una vez corregidas las diferencias entre ellos por las

covariables que pueden tener un efecto confusor sobre el conocimiento: paridad, estabilidad de pareja, número de parejas sexuales, tabaco, alcohol, anticoncepción, tipo de anticonceptivo, ITS, vacunación si/no, edad de vacunación, premenopausia, puntuación en el GHQ-12 y en el FSFI.

En la puntuación final del examen de conocimiento y en los dos subtest, el nivel de estudios influye en el resultado una vez controlado el efecto por las covariables consideradas. Tamaño del efecto (d de Cohen) relevante clínicamente de magnitud pequeña ( $0,2 < d < 0,50$ ), moderada ( $0,5 < d < 0,80$ ) a grande ( $d > 0,80$ ).

- **Conocimiento en general- Nivel de estudios.**

Los resultados se muestran en las tablas 33 y 34 en forma de medias ajustadas, con sus intervalos de confianza y las comparaciones por pares de la variable conocimiento. Se observa como la puntuación media en el examen de conocimiento aumenta con el nivel de estudios. El grupo universitarios tiene la media más alta (84,87), seguido del grupo instituto/FP (81,38) y, por último, del grupo estudios básicos (71,59). A su vez, las puntuaciones en cada uno de los test son más alta conforme mayor es el nivel académico.

Se analizan las diferencias de puntuación entre los grupos en el examen en general y en cada uno de los test y se observa que son significativas.

Según el efecto d de Cohen la relevancia clínica de estas diferencias es grande entre el grupo universitario y con estudios básicos (d de Cohen= 0,96); media entre el grupo instituto/FP y con estudios básicos (d de Cohen= 0,71) y baja entre el grupo universitario y el grupo instituto/FP (d de Cohen= 0,25).

Tabla 33. Descriptivo puntuaciones en el examen de conocimiento y en cada uno de los test de cada uno de los grupos según nivel académico

Conocimiento	Nivel de estudios	Media	Desv. Error	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
VPH test	Básicos	70,40	2,65	65,20	75,59
	Instituto/FP	80,34	1,41	77,57	83,11
	Universitarios	83,70	1,043	81,66	85,75
VF test	Básicos	72,78	1,69	69,46	76,10
	Instituto/FP	82,42	0,90	80,65	84,19
	Universitarios	86,03	0,67	84,72	87,34
Conocimiento general	Básicos	71,59	1,71	68,23	74,95
	Instituto/FP	81,38	0,91	79,59	83,17
	Universitarios	84,87	0,67	83,55	86,189

Desv. Error: Desviación error; IC 95%: Intervalo de Confianza; Conocimiento general: puntuación global en el examen de conocimiento

Tabla 34. Análisis de las diferencias en las puntuaciones medias del examen de conocimiento y de cada uno de los test, según nivel académico

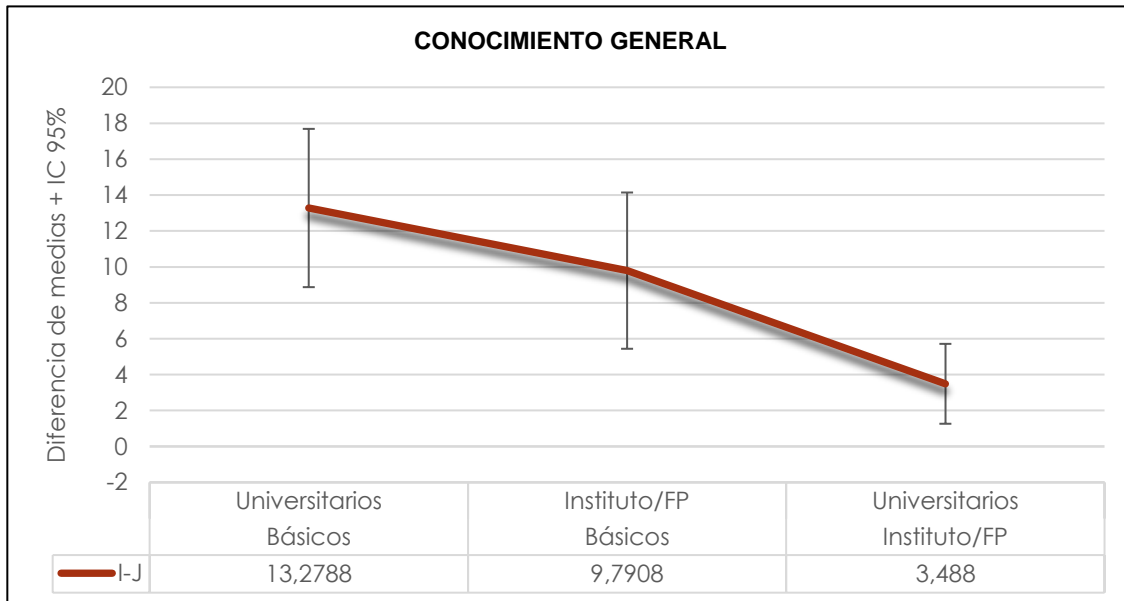
Conocimiento	(I) Nivel de Estudios (J) Nivel de estudios	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p	IC 95% para la diferencia		Tamaño del efecto (d de Cohen)
					Límite inferior	Límite superior	
VPH test	Básico— Instituto/FP	-9,94	3,00	,002	-13,94	-5,33	0,47 (0,26-0,68)
	Básico- Universitario	-13,31	2,85	,000	-17,61	-8,89	0,63 (0,44-0,83)
	Instituto/FP- Universitario	-3,36	1,76	,056	-5,81	-1,41	NA
VF test	Básico— Instituto/FP	-9,64	1,92	0,000	-13,94	-5,33	0,70 (0,49-0,91)
	Básico- Universitario	-13,25	1,82	0,000	-17,61	-8,89	0,96 (0,76-1,16)
	Instituto/FP- Universitario	-3,61	1,12	0,001	-5,81	-1,41	0,26 (0,14-0,38)
Conocimiento general	Básico— Instituto/FP	-9,79	1,94	,000	-14,14	-5,44	0,71 (0,50-0,92)
	Básico- Universitario	-13,28	1,84	,000	-17,69	-8,87	0,96(0,77-1,16)
	Instituto/FP- Universitario	-3,49	1,14	,002	-5,71	-1,26	0,25(0,14-0,37)

(I-J): diferencia en la puntuación media entre los grupos. I Desv. Error: Desviación error; IC 95%: Intervalo de confianza 95%

- **Comparación diferencia de medias en las pruebas**

En la figura 60 se muestran las diferencias en las puntuaciones medias del examen de conocimiento de los tres grupos con sus IC 95%. El resultado de la diferencia de medias se ha puesto en valor absoluto. Estos intervalos no incluyen el cero, lo que indica que la diferencia es estadísticamente significativa y además podemos estar 95% seguro de que todos los intervalos de confianza contienen las diferencias reales.

Figura 60: Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento entre los grupos, según nivel académico.



I-J: diferencia de medias entre los grupos según nivel académico. Los resultados se presentan en valores absolutos

- **Conocimiento, nivel de estudios e infección por VPH corregido por covariables.**

Se ha visto que tanto la condición de infección por VPH como el nivel académico influyen en el conocimiento que se tiene sobre la infección. Ahora vamos a analizar como estas dos variables interactúan juntas con el conocimiento.

Las diferencias se corrigen por las covariables que pueden tener un efecto confusor sobre el conocimiento: paridad, estabilidad de pareja, número de parejas sexuales, tabaco, alcohol, anticoncepción, tipo de anticonceptivo, ITS, vacunación si/no, edad de vacunación, premenopausia, puntuación en el GHQ-12 y en el FSFI.

Los resultados de las pruebas de conocimiento se describen en la tabla 35 en forma de medias ajustadas con sus intervalos de confianza.

Se observa que el grupo que obtiene una mayor puntuación en el examen de conocimiento es el de las personas universitarias infectadas, con un 86,50. y el grupo

que obtiene la menor puntuación es el de las personas con estudios básicos, sin infección, con un 66,14 de puntuación media. La diferencia entre estos dos grupos es de 20,37 puntos, lo que muestra una brecha significativa en el conocimiento sobre la infección.

Sucede algo similar en cada uno de los test del examen.

Se estudian por parejas, todas las posibles combinaciones entre nivel de estudios y estatus de infección, para valorar cuáles de esas diferencias son estadísticamente significativas y clínicamente relevantes. Los resultados se muestran en la tabla 36.

Las diferencias entre infectados y no infectados son significativas en el grupo con estudios básicos y de moderada/alta relevancia, según el efecto  $d$  de Cohen. En el resto de los niveles académicos, no se encuentran diferencias.

Esto implica que la infección por el VPH solo influye en el conocimiento de las personas con estudios básicos. Cuando ya hay estudios superiores, el tener infección no parece aumentar el conocimiento sobre el VPH. Figura 62.

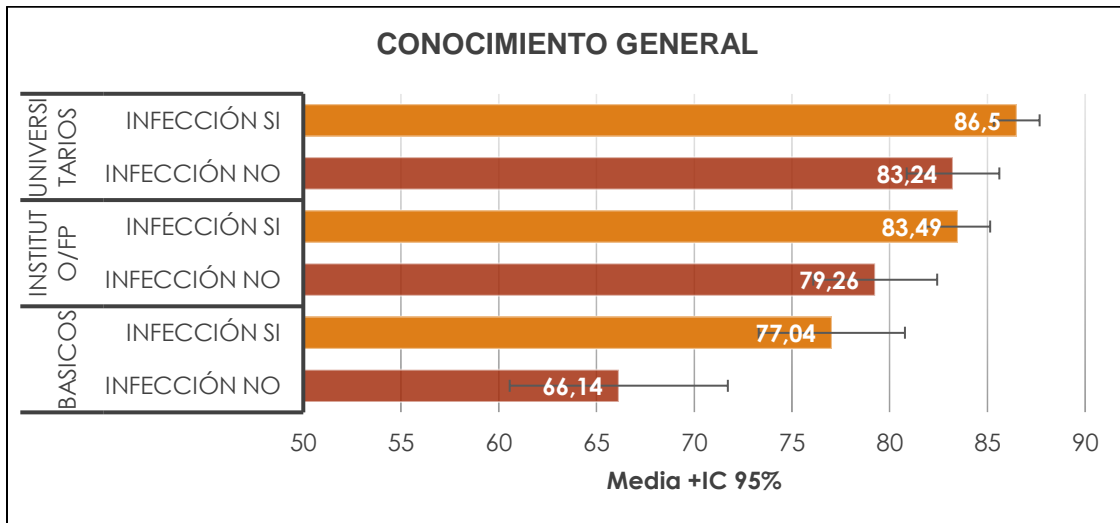
Todas las comparaciones según el nivel académico, tanto en el grupo de infectados como en el de no infectados, son significativas, de mayor relevancia (efecto  $d$  de Cohen) cuando se comparan el grupo con estudios básicos con grupos que tienen estudios superiores. La única comparación no significativa es dentro del grupo de no infectados, las puntuaciones medias de los universitarios y los que tienen estudios "instituto/FP".

Tabla 35. Descriptivo de las puntuaciones medias del examen de conocimiento según nivel académico e infección

Conocimiento	Nivel de estudios	Infección	Media	Desv. Error	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior
VPH test	Básicos	No	66,14	2,85	60,56	71,72
		Si	77,04	1,91	73,30	80,78
	Instituto/FP	No	79,26	1,62	76,09	82,44
		Si	83,49	0,85	81,84	85,15
	Universitarios	No	83,24	1,21	80,87	85,61
		Si	86,50	0,60	85,33	87,67
VF test	Básicos	No	61,82	4,40	53,19	70,45
		Si	78,98	2,95	73,20	84,76
	Instituto/FP	No	77,35	2,51	72,44	82,26
		Si	83,33	1,31	80,77	85,90
	Universitarios	No	82,46	1,87	78,79	86,12
		Si	84,95	,92	83,14	86,76
Conocimiento general	Básicos	No	70,45	2,81	64,94	75,97
		Si	75,10	1,89	71,41	78,80
	Instituto/FP	No	81,18	1,60	78,04	84,31
		Si	83,65	0,84	82,01	85,29
	Universitarios	No	84,02	1,20	81,67	86,36
		Si	88,04	0,59	86,89	89,20

Infección general VPH (infección pasada y presente); Desv. Error: Desviación error; IC 95%: Intervalo de confianza 95%. Conocimiento general: puntuación media en el examen de conocimiento

Figura 61: Representación gráfica de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento, según infección y nivel de estudios



IC 95%: Intervalo de confianza 95%; Infección (infección pasada y presente)

Se estudian por parejas, todas las posibles combinaciones entre nivel de estudios y estatus de infección, para valorar cuáles de esas diferencias son estadísticamente significativas y clínicamente relevantes. Los resultados se muestran en la tabla 36.

La infección por el VPH solo influye en el conocimiento de las personas con estudios básicos. Cuando ya hay estudios superiores, el tener infección no parece aumentar el conocimiento sobre el VPH. Las diferencias observadas son de moderada/alta relevancia, según el efecto *d* de Cohen. Figura 62

Entre personas infectadas por VPH, las que tienen un mayor nivel de estudios obtienen puntuaciones significativamente superiores. Sucede algo similar entre personas no infectadas. Las diferencias son de mayor relevancia (efecto *d* de Cohen) cuando se comparan las personas con estudios básicos con el resto de los grupos que tienen estudios superiores.

La única comparación no significativa es dentro del grupo de no infectados, las puntuaciones medias de los universitarios y los que tienen estudios “instituto/FP”.

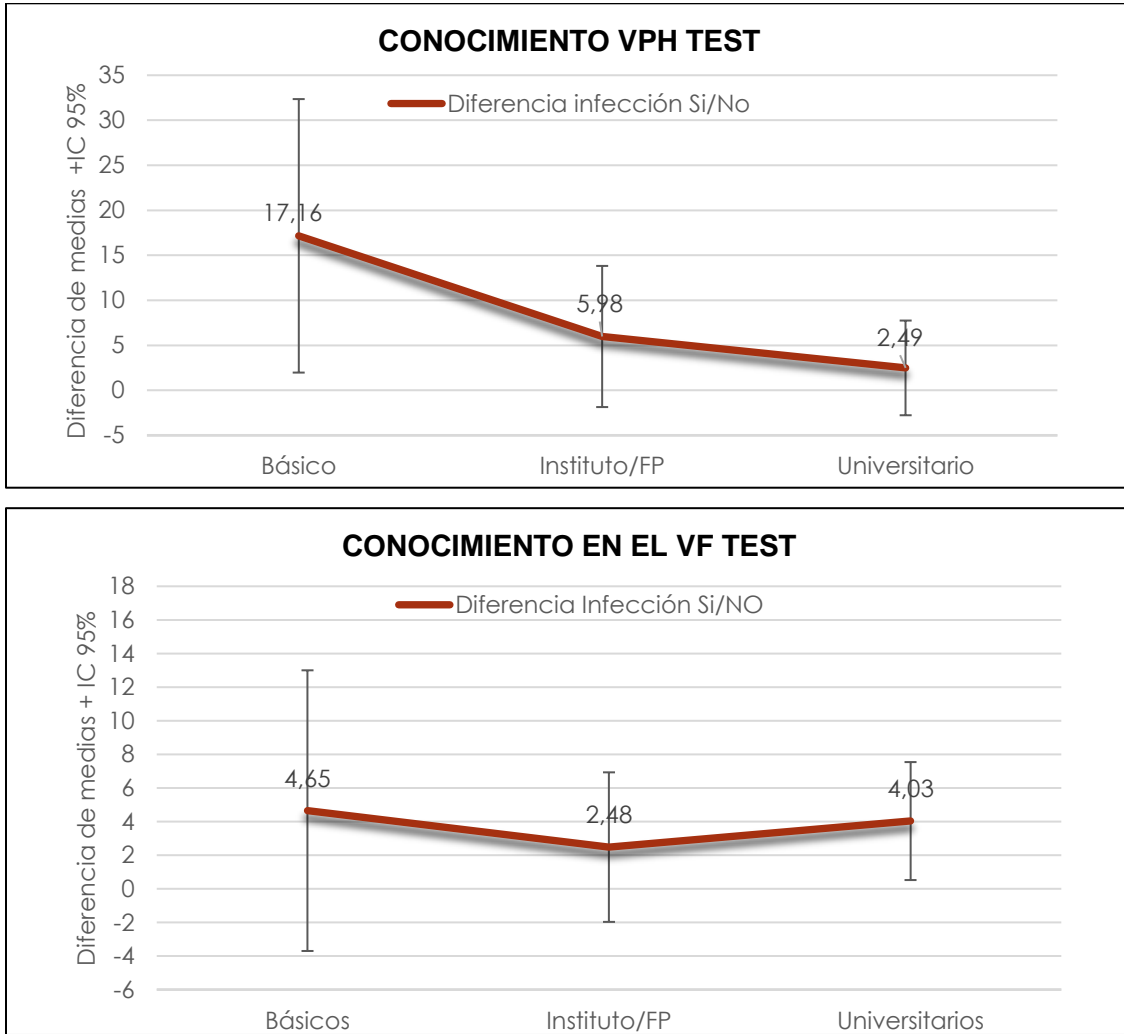
Tabla 36. Diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento según infección y nivel académico

(I) nivel estudios*infección vph	(J) nivel estudios*infección vph	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	P	IC 95% para la diferencia		Tamaño del efecto (d de Cohen)
					Inferior	Superior	
Básicos*vph=no	Básicos*vph= Si	-10,90	3,43	<b>0,013</b>	-20,40	-1,40	0,79 (0,40-1,19)
	Instituto/FP*vp h=no	-13,13	3,27	<b>0,001</b>	-22,32	-3,94	0,95 (0,58-1,32)
	Universitario*vph=no	-17,10	3,09	<b>0,000</b>	-26,04	-8,16	1,24 (0,89-1,59)
Básicos*vph=si	Instituto/FP*vp h=si	-6,45	2,09	<b>0,016</b>	-12,16	-0,75	0,47 (0,22-0,72)
	Universitarios* vph=si	-9,46	2,00	<b>0,000</b>	-15,18	-3,73	0,69 (0,45-0,93)
Instituto/FP*vp h=no	Instituto/FP*vp h=si	-4,23	1,83	0,082	-8,79	0,33	NA
	Universitario*vph=no	-3,97	2,02	0,148	-8,81	0,86	NA
Instituto/FP*vp h=si	Universitario*vph=si]	-3,00	1,04	<b>0,026</b>	-5,79	-0,22	0,22 (0,08-0,36)
Universitarios* vph=no	Universitario*vph=si	-3,26	1,35	0,078	-6,73	0,21	NA

(I-J): Diferencia conocimiento); Variables independientes: nivel de estudios e infección; (I-J) diferencia en la media de conocimiento según el nivel de estudios e infección. NA (No Aplicable: diferencias no estadísticamente significativas). IC 95%: intervalo de Confianza 95%. VPH: infección pasada y presente

La figura32 compara las diferencias entre los test y se observa cómo además de la diferencia significativas entre infectados y no infectados dentro de estudios básicos, en el VF test también hay diferencias dentro de los universitarios.

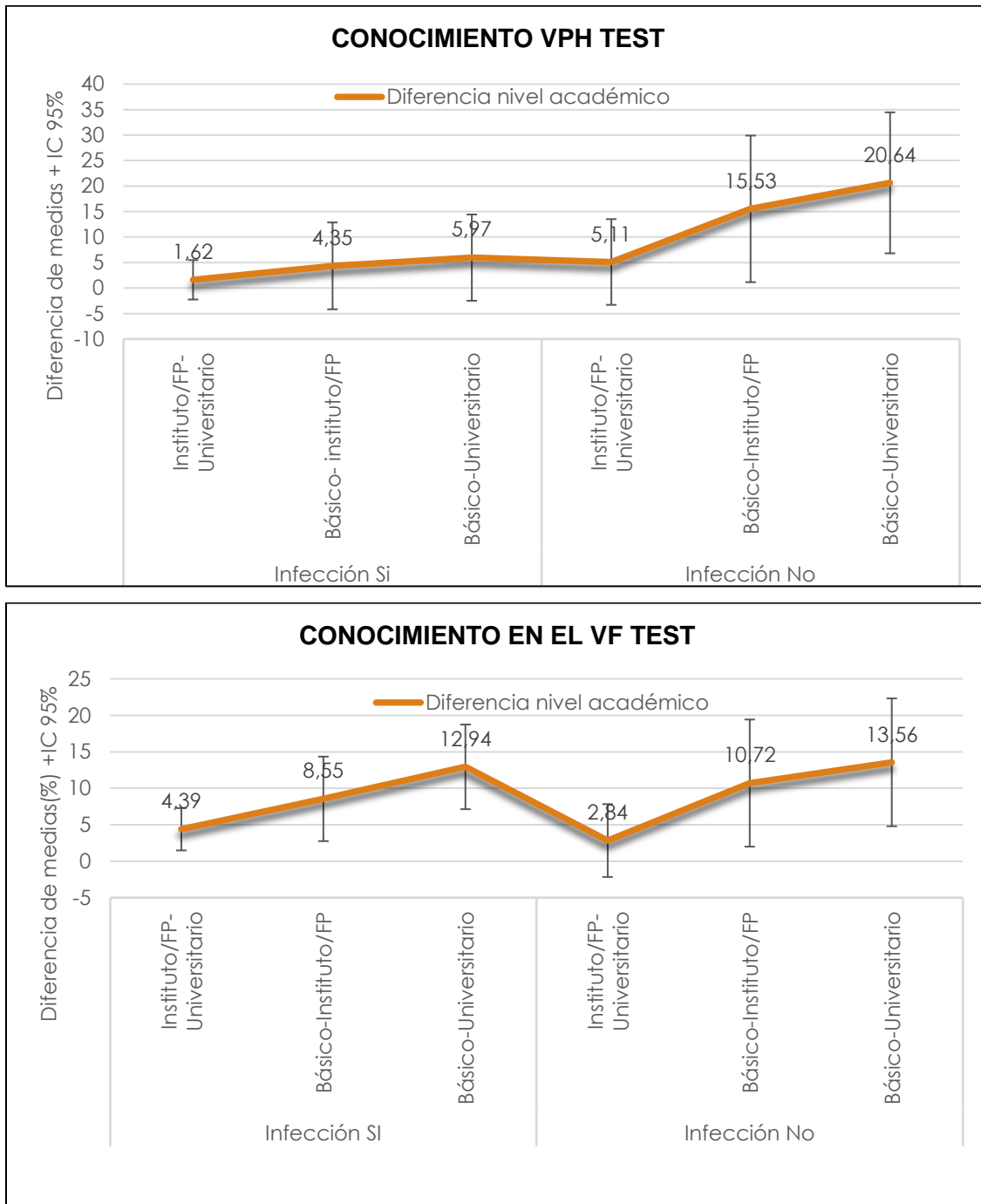
Figura 32. Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los test entre infectados y no infectados, dentro del mismo nivel académico



IC 95%: intervalo de Confianza 95%. Infección: infección pasada y presente. Los resultados se presentan en valores absolutos

En la figura 33 se muestran las diferencias observadas según nivel académico entre los infectados. Se observa como el nivel académico influye en el VF test, pero no en el VPH test. Sin embargo, entre los no infectados solo se observan diferencias en ambas pruebas al comparar las personas con estudios básicos, del resto

Figura 33. Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones medias del examen de conocimiento entre las personas con distinto nivel académico, dentro de los grupos “infección Si/No”



IC 95%: intervalo de Confianza 95%. Infección: infección pasada y presente. Los resultados se presentan en valores absolutos

5.3.5.- Conocimiento y premenopausia controlado por covariables

Se estudia el conocimiento sobre la infección que tiene la población según su condición de premenopausia.

Las diferencias encontradas en las puntuaciones del examen se corrigen por las covariables que pueden tener un efecto confusor sobre el conocimiento: paridad, estabilidad de pareja, número de parejas sexuales, tabaco, alcohol, anticoncepción, tipo de anticonceptivo, ITS, vacunación si/no, edad de vacunación, premenopausia, puntuación en el GHQ-12 y en el FSFI.

En la tabla 37 se muestran las puntuaciones medias ajustadas de las pacientes menopáusicas y las premenopáusicas, con sus intervalos de confianza.

Las mujeres menopáusicas obtienen una puntuación media en el examen de conocimiento= 78,37 y las premenopáusicas de 83,71. Hay una diferencia de 5,34 puntos porcentuales, que es estadísticamente significativa y de magnitud pequeña (d de Cohen=0,39). En el VPH test es donde se observan las mayores diferencias entre ambos grupos. Tabla 38

Tabla 37. Descriptivo de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los test según el estatus de premenopausia

Conocimiento	Premenopausia	Media	Desv. Error	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
VPH test	No	76,07	1,69	72,75	79,39
	Si	82,84	0,91	81,06	84,63
VF test	No	80,67	1,10	78,50	82,83
	Si	84,57	0,59	83,41	85,73
Conocimiento general	No	78,37	1,11	76,20	80,53
	Si	83,71	0,59	82,54	84,87

Desv. Error: Desviación error; IC 95%: Intervalo de confianza 95%. Conocimiento general: puntuación media en el examen de conocimiento

Tabla 38. Análisis de las diferencias de puntuación en el examen general y en cada uno de los subtest entre premenopausia Si/No

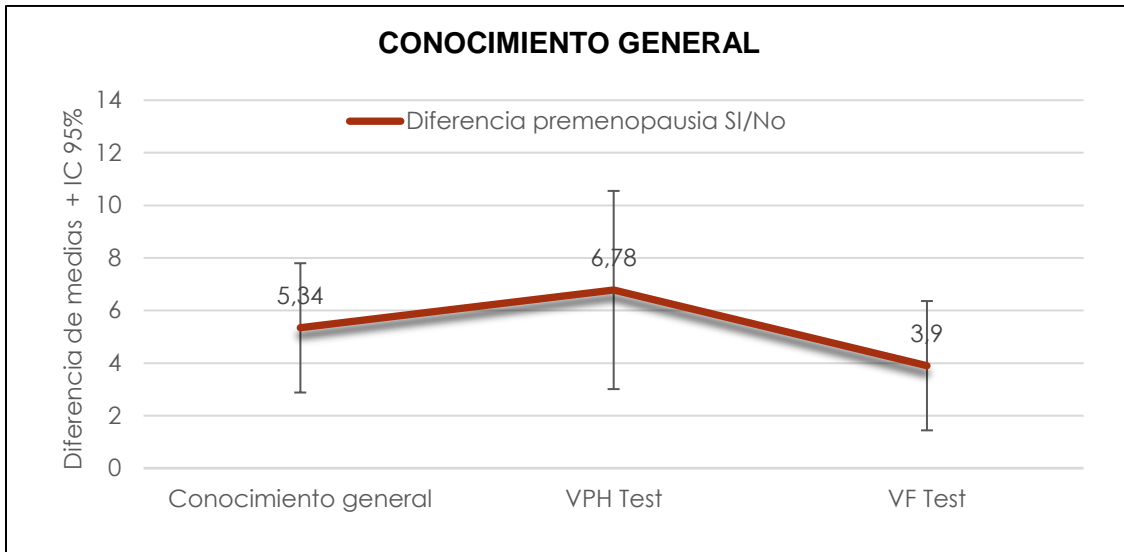
Conocimiento (%) Comparación por parejas (I)Premenopausia No (J)Premenopausia Si	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p	IC 95% para la diferencia		Tamaño del efecto (d de Cohen)
				Límite inferior	Límite superior	
<b>VPH test</b>	-6,78	1,92	<b>0,000</b>	-10,55	-3,01	0,49(0,36-0,62)
<b>VF test</b>	-3,90	1,25	<b>0,002</b>	-6,36	-1,45	0,28 (0,15-0,41)
<b>Conocimiento general</b>	-5,34	1,26	<b>0,000</b>	-7,80	-2,88	0,39 (0,23-0,54)

Premenopausia Si (I); Premenopausia No (J) = menopausia; IC 95%: intervalo de confianza 95%; Desv. Error: Desviación Error

- **Comparación diferencia de medias en las pruebas**

La diferencia de medias (I-J) hace referencia a la diferencia de puntuación entre el grupo premenopáusico(I) y el grupo menopáusico (J), en las dos pruebas sobre conocimiento. En la figura 64 se muestran los resultados en valor absoluto, de estas diferencias con sus IC 95%. Estos intervalos no incluyen el cero, lo que indica que son significativas.

Figura 64. Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones medias del examen de conocimiento entre menopáusicas y premenopáusicas



Premenopausia si/ premenopausia No: menopausia. IC 95%: Intervalo de Confianza 95%. Los resultados se presentan en valores absolutos

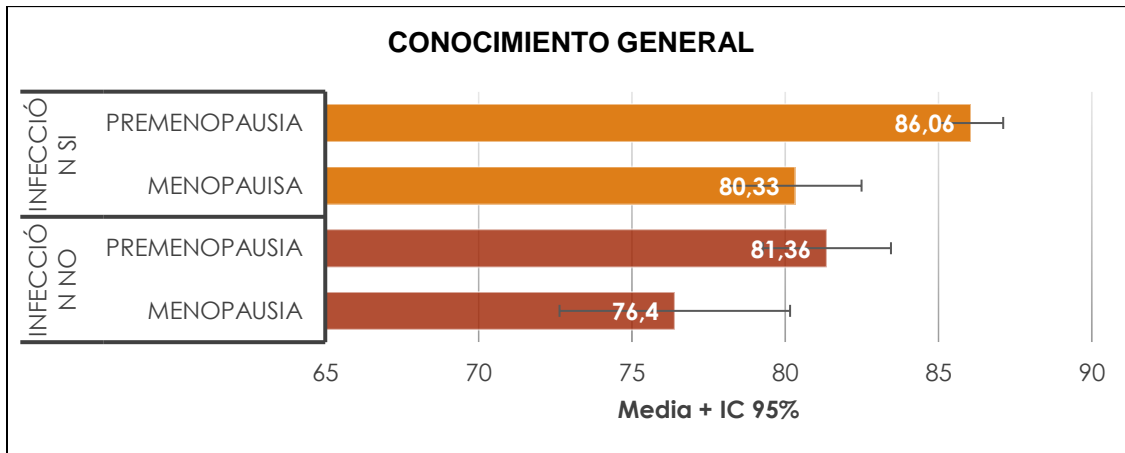
- **Conocimiento, premenopausia e infección, controlado por covariables.**

Se ha visto que tanto la condición de infección por VPH como el estado de premenopausia influyen en el conocimiento que se tiene sobre la infección. Ahora vamos a analizar como estas dos variables interactúan juntas con el conocimiento.

Las diferencias se corrigen por las covariables que pueden tener un efecto confusor sobre el conocimiento: paridad, estabilidad de pareja, número de parejas sexuales, tabaco, alcohol, anticoncepción, tipo de anticonceptivo, ITS, vacunación si/no, edad de vacunación, premenopausia, puntuación en el GHQ-12 y en el FSFI.

La puntuación media en el examen de conocimiento es superior en el grupo de personas premenopáusicas independientemente de si tienen o no infección por VPH (86,06% y 81,36%, respectivamente). La puntuación mayor la obtiene el grupo de premenopausia con infección (media=86,06%).

Figura 65. Representación gráfica de la puntuación media en el examen de conocimiento según premenopausia e infección



Puntuación media en el examen de conocimiento, no en los subtest. IC 95%: intervalo de confianza 95%

Tabla 39. Descriptivo con las puntuaciones medias en el examen general y en cada uno de los subtest, según estado de premenopausia e infección

Conocimiento	Premenopausia	Infección	Media	Desv. Error	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior
VPH test	No	No	72,60	2,93	66,85	78,35
		Si	80,56	1,63	77,36	83,75
	Si	No	79,53	1,69	76,21	82,85
		Si	85,13	0,81	83,53	86,73
VF test	No	No	80,20	1,91	76,45	83,95
		Si	82,16	1,06	80,08	84,24
	Si	No	81,13	1,10	78,97	83,30
		Si	86,98	0,53	85,94	88,02
Conocimiento general	No	No	76,40	1,92	72,64	80,16
		Si	81,36	1,06	79,27	83,44
	Si	No	80,33	1,11	78,17	82,50
		Si	86,06	0,53	85,01	87,10

Desv. Error: Desviación error; IC 95%: Intervalo de confianza 95%. Conocimiento general: puntuación media en el examen de conocimiento

Se estudia si las diferencias en las puntuaciones medias del examen de conocimiento son significativas entre los distintos grupos, según premenopausia e infección. Los resultados se muestran en la tabla 40.

El estar o no infectado por VPH influye en el conocimiento general de las personas premenopáusicas, pero no de las menopáusicas. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ) y de moderada relevancia ( $d$  de Cohen= $0,34$ ).

Las personas premenopáusicas infectadas por el VPH obtienen puntuaciones medias en el examen de conocimiento significativamente superiores a las menopáusicas con infección ( $P=0,000$ ), la magnitud del efecto es pequeña ( $d$  de Cohen= $0,41$ ). Sin embargo, cuando no tienen infección, esas diferencias entre premenopausia y menopausia no son significativas

Tabla 40. Análisis de las diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento según premenopausia e infección

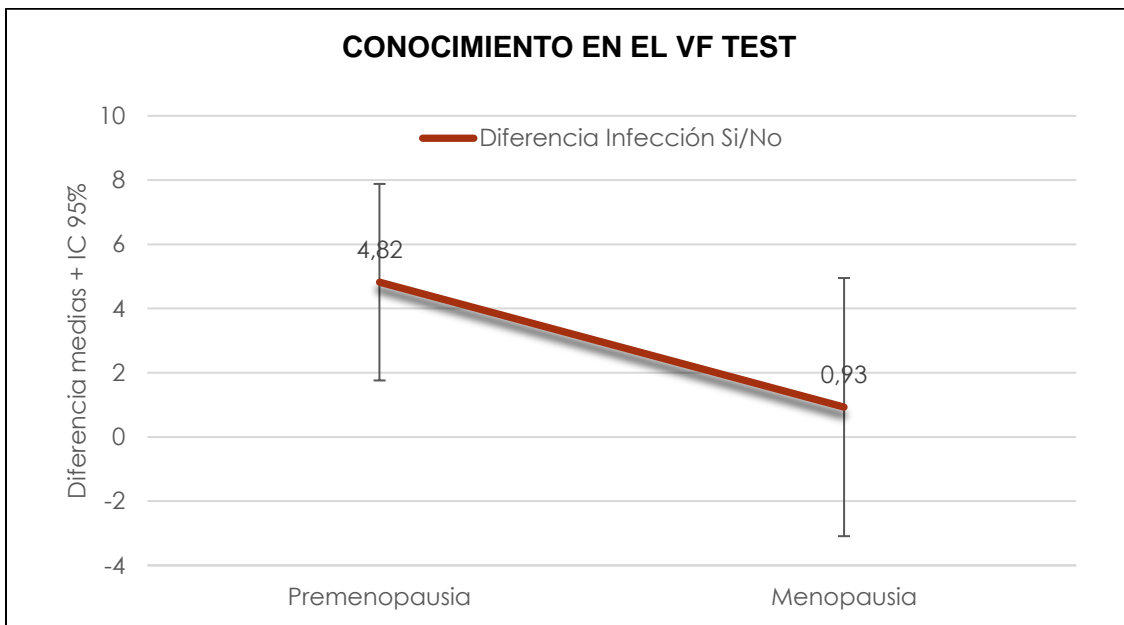
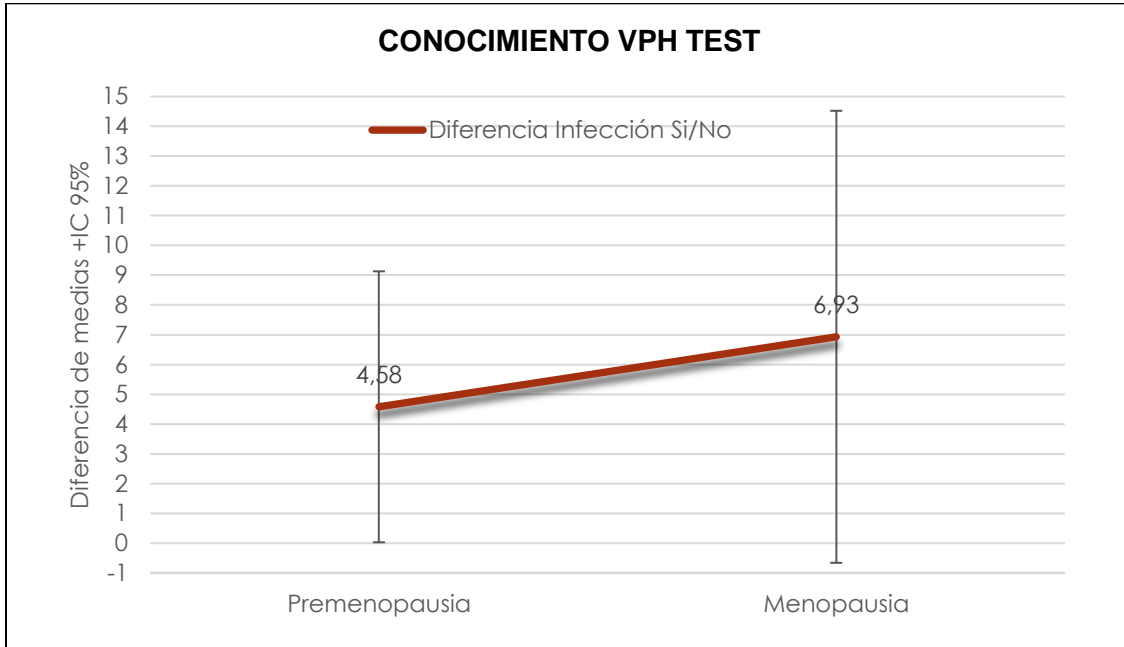
Conocimiento (%)	(I) Infección VPH *Premenopausia	(J) Infección VPH * Premenopausia	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	P	IC 95% para la diferencia		Tamaño del efecto (d de Cohen)
						Inferior	Superior	
Premenopausia=No*vph=No	Premenopausia=Si*VPH=No		-4,96	2,19	0,07	-10,21	0,29	NA
Premenopausia=No*vph=Si	Premenopausia=Si*VPH=Si		-5,72	1,23	<b>0,000</b>	-8,88	-2,56	0,41 (0,26-0,57)
Premenopausia=No*vph=Si	Premenopausia=No*VPH=No		3,93	2,21	0,15	-1,03	8,89	NA
Premenopausia=Si*vph=No	Premenopausia=Si*VPH=Si		-4,70	1,19	<b>0,000</b>	-7,67	-1,73	0,34 (0,20-0,47)

(I-J) Diferencia de puntuaciones medias; NA: no aplicable (diferencias no estadísticamente significativas); VPH: Infección VPH pasada y presente; IC 95%: intervalo de Confianza 95%. Puntuación media del examen de conocimiento, no de los subtest

Si analizamos por separado cada uno de los subtest, se observan:

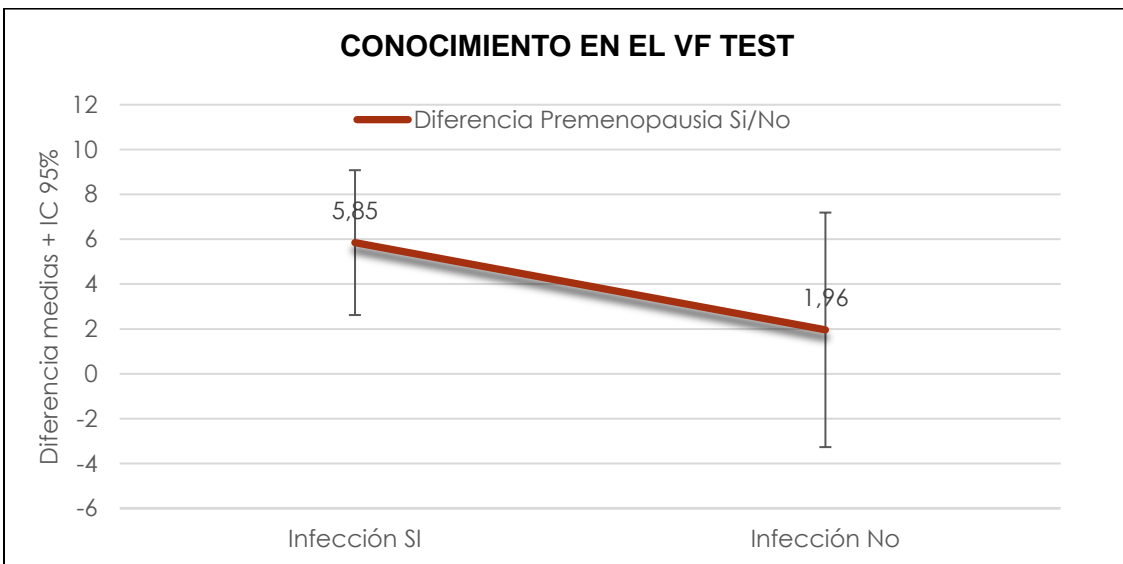
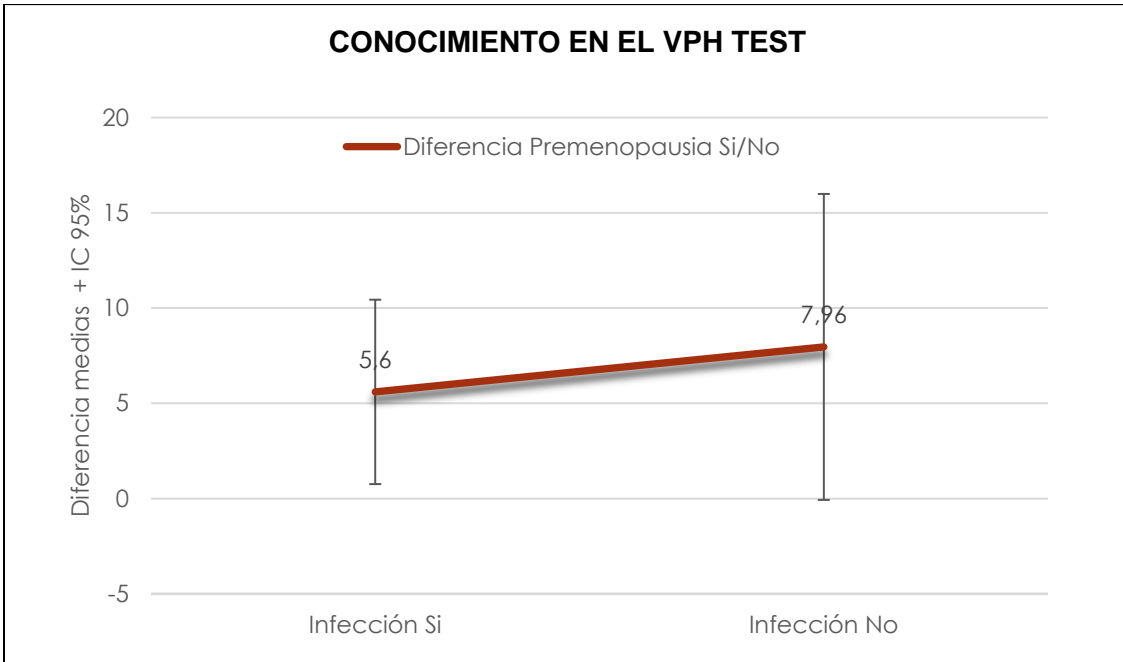
- Las personas premenopáusicas infectadas por el VPH obtienen puntuaciones significativamente mayores que las no infectadas en ambos subtest. En el VPH test parece, la significación estadística no es apreciable, sin embargo, la hay (0,048), aunque muy próxima a 0,05. La relevancia de las diferencias en ambos test es pequeña ( $> 0,2$  d $< 0,5$ ).
- Entre personas infectadas por el VPH, las premenopáusicas obtienen puntuaciones significativamente superiores en ambos test.
- El efecto de estas diferencias es de magnitud pequeña ( $>0,2$  d $<0,5$ )

Figura 66. Representación gráfica de las diferencias de puntuación en los subtest según si están o no infectadas por el VPH entre personas premenopáusicas y personas menopáusicas.



Infección: infección VPH pasada y presente; IC 95%: Intervalo de Confianza 95%. Los resultados se presentan en valores absolutos

Figura 67. Representación gráfica de la diferencia de puntuación en los subtest entre personas premenopáusicas y menopáusicas, dentro del grupo infección SI/No



Infección: infección VPH pasada y presente; IC 95%: Intervalo de Confianza 95%; Los resultados se presentan en valores absolutos

5.3.6.- Conocimiento e inmunosupresión, controlado por covariables

Se estudia el conocimiento sobre la infección que tiene la población según el estado de inmunosupresión. Los datos sobre el conocimiento se muestran como puntuaciones medias en los test de conocimiento, una vez ajustadas las diferencias por las covariables que pueden tener un efecto confusor sobre el conocimiento: paridad, estabilidad de pareja, número de parejas sexuales, tabaco, alcohol, anticoncepción, tipo de anticonceptivo, ITS, vacunación si/no, edad de vacunación, premenopausia, puntuación en el GHQ-12 y en el FSFI.

- **Conocimiento en general e inmunosupresión.**

La puntuación media en el examen de conocimiento es mayor en el grupo sin inmunosupresión que en los grupos con inmunosupresión o VIH. EN la tabla 41 se muestran los resultados de las pruebas de los tres grupos, con sus medias ajustadas e intervalos de confianza.

Tabla 41. Descriptivo con las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los subtest según el estado de inmunosupresión

Conocimiento	Estado de inmunosupresión	Media	Desv. Error	Intervalo Confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
VPH test	No	82,05	0,83	80,43	83,68
	SI	65,29	4,98	55,52	75,06
	VIH	71,74	6,40	59,20	84,28
VF test	No	84,10	0,54	83,04	85,16
	SI	81,86	3,24	75,50	88,21
	VIH	82,32	4,16	74,16	90,48
Conocimiento general	No	83,08	0,54	82,01	84,15
	SI	73,57	3,27	67,17	79,97
	VIH	77,03	4,19	68,81	85,25

Desv. Error: Desviación error; IC 95%: Intervalo de confianza 95%. Conocimiento general: puntuación media en el examen de conocimiento; VIH: Virus de la

Inmunodeficiencia Humana. Desv. Error: desviación Error

Si comparamos la puntuación media en las pruebas de conocimiento en general los inmunosuprimidos obtienen puntuaciones significativamente más bajas que los no inmunosuprimidos, con una moderada relevancia (d de Cohen=0,69).

Las diferencias de puntuación se muestran en la figura 91 en términos absolutos

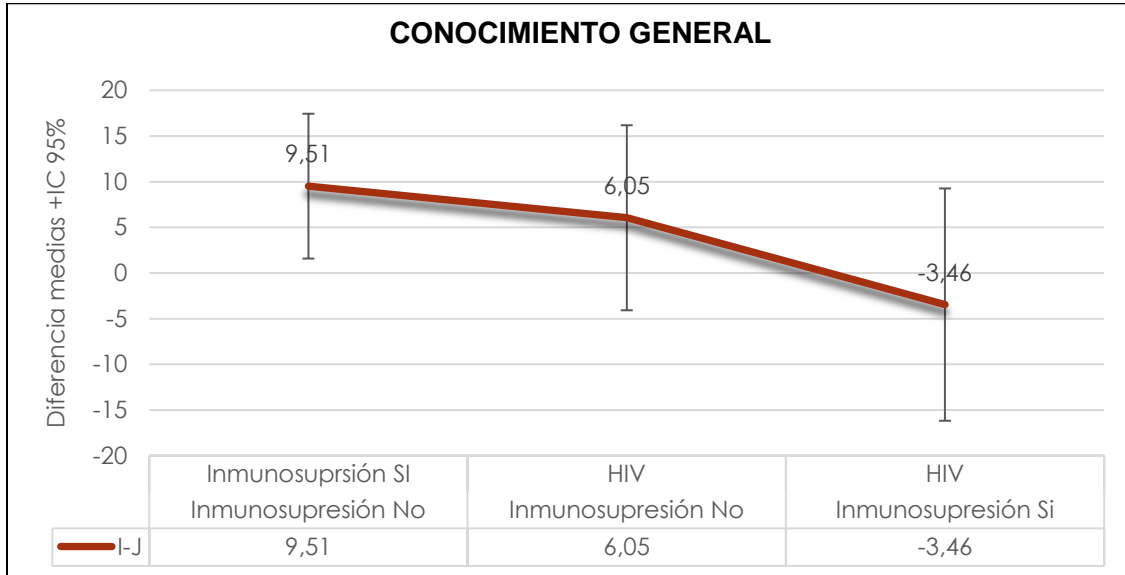
Tabla 42. Diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los subtest, según estado de inmunosupresión

Conocimiento	(I) Inmunosupresión (J)Inmunosupresión	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p	IC 95% para la diferencia		Tamaño del efecto (d de Cohen)
					Límite inferior	Límite superior	
VPH test	Inmunosupresión No-SI	16,77	5,05	0,003	4,67	28,87	0,79 (0,53-1,06)
	Inmunosupresión No-VIH	10,32	6,45	0,330	-5,13	25,76	NA
	Inmunosupresión Si-VIH	-6,45	8,11	1,000	-25,87	12,97	NA
VF test	Inmunosupresión No-SI	2,25	3,29	1,000	-5,62	10,11	NA
	Inmunosupresión No-VIH	1,78	4,20	1,000	-8,26	11,83	NA
	Inmunosupresión Si-VIH	-0,46	5,28	1,000	-13,09	12,17	NA
Conocimiento general	Inmunosupresión No-SI	9,51	3,31	<b>0,012</b>	1,58	17,44	0,69 (0,43-0,96)
	Inmunosupresión No-VIH	6,05	4,23	0,458	-4,08	16,17	NA
	Inmunosupresión Si-VIH	-3,46	5,32	1,000	-16,18	9,27	NA

(I-J): diferencia en las puntuaciones medias; NA: no aplicable (diferencias no estadísticamente significativas); VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

- **Comparación diferencia de medias en las pruebas**

Figura 68. Representación gráfica de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento, según el estado de inmunosupresión



Diferencia (I-J) en la puntuación media en el VF Test según estatus de inmunosupresión; IC 95% : Intervalo de confianza 95%. Los resultados se presentan en valores absolutos

- **Conocimiento en general, inmunosupresión e infección.**

Se ha visto que tanto la condición de infección por VPH como el estado de inmunosupresión influyen en el conocimiento que se tiene sobre la infección. Ahora vamos a analizar como estas dos variables interactúan juntas con el conocimiento.

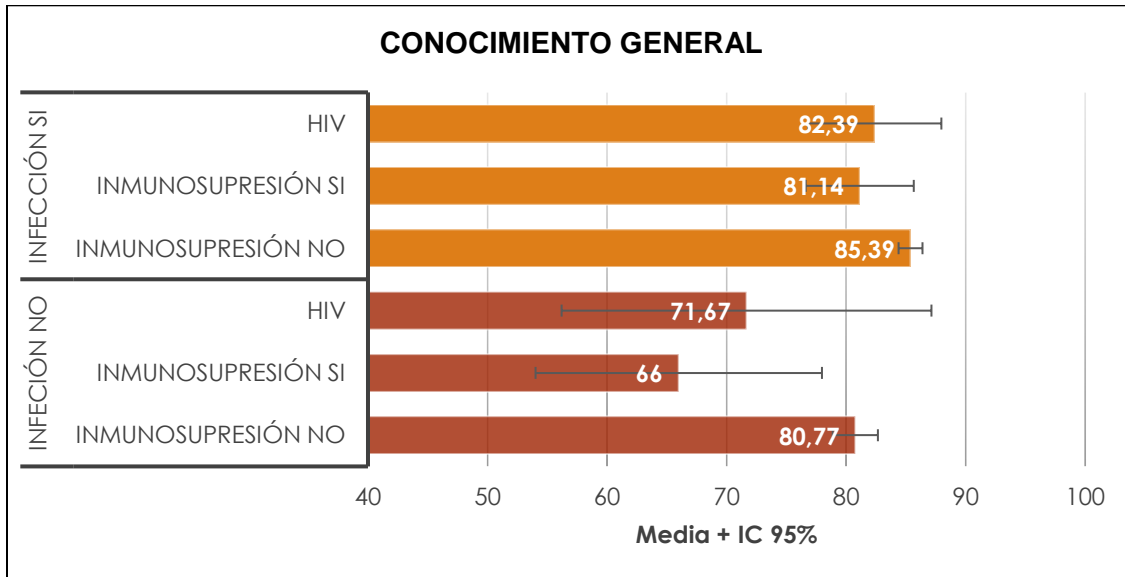
Las mujeres con el sistema inmune sano obtienen puntuaciones más altas en el examen de conocimiento que las que presentan inmunosupresión o VIH, independientemente de si han pasado o no por una infección por VPH

Tabla 43. Descriptivo puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los subtest según infección e inmunosupresión

Conocimiento	Infección	Inmunosupresión	Media	Desv. Error	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior
VPH test	No	No	79,55	1,47	76,68	82,43
		Si	54,00	9,33	35,72	72,28
		VIH	60,00	12,04	36,40	83,60
	Si	No	84,55	0,78	83,03	86,08
		Si	76,57	3,52	69,66	83,48
		VIH	83,48	4,35	74,96	92,00
VF test	No	No	81,98	0,95	80,11	83,85
		Si	78,00	6,06	66,11	89,89
		VIH	83,33	7,83	67,99	98,68
	Si	No	86,23	0,51	85,23	87,22
		Si	85,71	2,29	81,22	90,21
		VIH	81,30	2,83	75,76	86,85
Conocimiento general	No	No	80,77	0,96	78,88	82,65
		Si	66,00	6,11	54,02	77,98
		VIH	71,67	7,89	56,20	87,13
	Si	No	85,39	0,51	84,39	86,39
		Si	81,14	2,31	76,62	85,67
		VIH	82,39	2,85	76,81	87,98

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Infección: Infección por VPH pasada y presente

Figura 69. Representación gráfica de la puntuación media en el examen de conocimiento según inmunosupresión e infección por VPH



HIV: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Infección: Infección por VPH pasada y presente; IC 95% : Intervalo de confianza 95%

Se estudian si esas diferencias en el conocimiento sobre el VPH son significativas y si tienen relevancia. Se observa que la única diferencia con significación estadística es entre mujeres con su sistema inmune normal, donde las infectadas por VPH obtienen puntuaciones superiores. El efecto de esa diferencia es pequeño ( $d$  de Cohen=0,34).

El resto de diferencias numéricas entre inmunodeprimidos, VIH y no inmunodeprimidos, aunque son grandes, no alcanzan la significación estadística. Los IC 95% son muy amplios y esto se debe a que el tamaño de muestra en los subgrupos que reciben inmunosupresión y HIV son muy pequeños en el número de efectivos.

Los resultados de esas diferencias se presentan en la tabla 44 con sus medias e intervalos de confianza en la tabla 44.

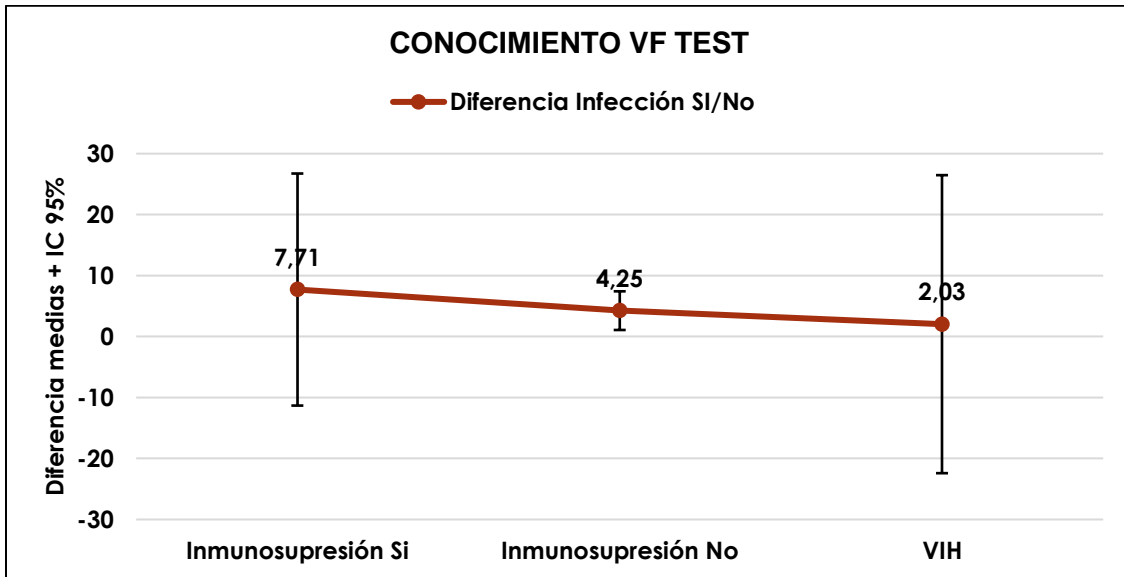
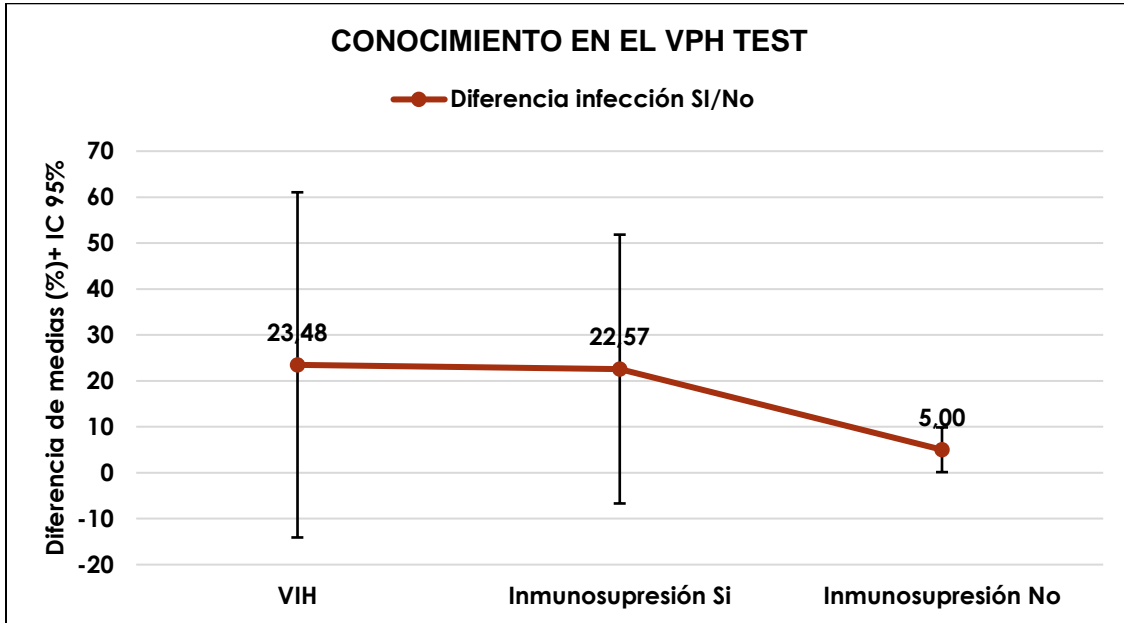
Tabla 44. Análisis de las diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento según inmunosupresión e infección.

Conocimiento (%) (I) Inmunosupresión *Infección VPH	(J) Inmunosupresión * Infección VPH	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	P	IC 95% para la diferencia		Tamaño del efecto (d de Cohen)
					Inferior	Superior	
Inmunosupresión n=No *vph=No	Inmunosupresión n=Si *vph=No	14,77	6,19	0,255	-3,39	32,93	NA
	Inmunosupresión n=VIH *vph=No	9,10	7,95	1,000	-14,23	32,43	NA
Inmunosupresión n=No *vph=Si	Inmunosupresión n=Si *vph=Si	4,25	2,37	1,000	-2,70	11,19	NA
	Inmunosupresión n=VIH*vph=Si	3,00	2,89	1,000	-5,50	11,50	NA
Inmunosupresión n=Si *vph=no	Inmunosupresión n=VIH *vph=No	-5,67	9,98	1,000	-34,96	23,63	NA
Inmunosupresión n=Si *vph=Si	Inmunosupresión n=VIH *vph=Si	-1,25	3,67	1,000	-12,02	9,52	NA
Inmunosupresión n=No *vph=No	Inmunosupresión n=No *vph=Si	-4,62	1,09	<b>0,000</b>	-7,82	-1,43	0,34 (0,21-0,46)
Inmunosupresión n=Si*vph=No	Inmunosupresión n=Si*vph=Si	-15,14	6,53	0,307	-34,32	4,03	NA
Inmunosupresión n=VIH *vph=No	Inmunosupresión n=VIH *vph=Si	-10,72	8,39	1,000	-35,35	13,90	NA

(I-J): Diferencia en la puntuación media; NA: No aplicable (diferencias no estadísticamente significativas). Desv Error: Desviación Error. VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. VPH: Infección por VPH pasada y presente; IC 95% : Intervalo de confianza 95%

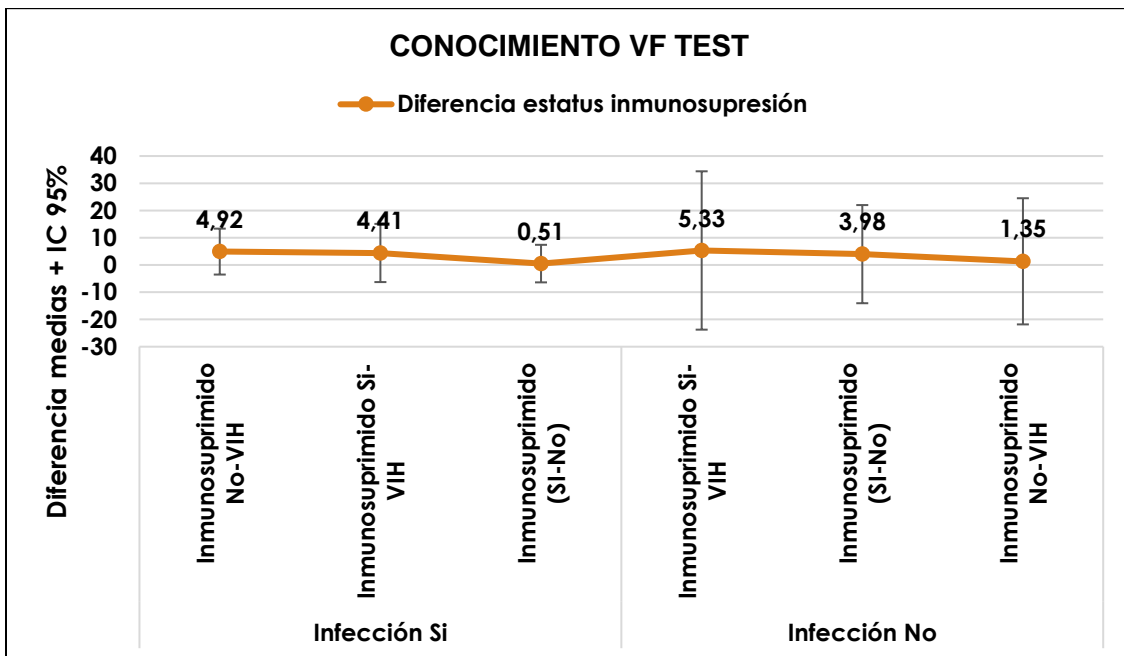
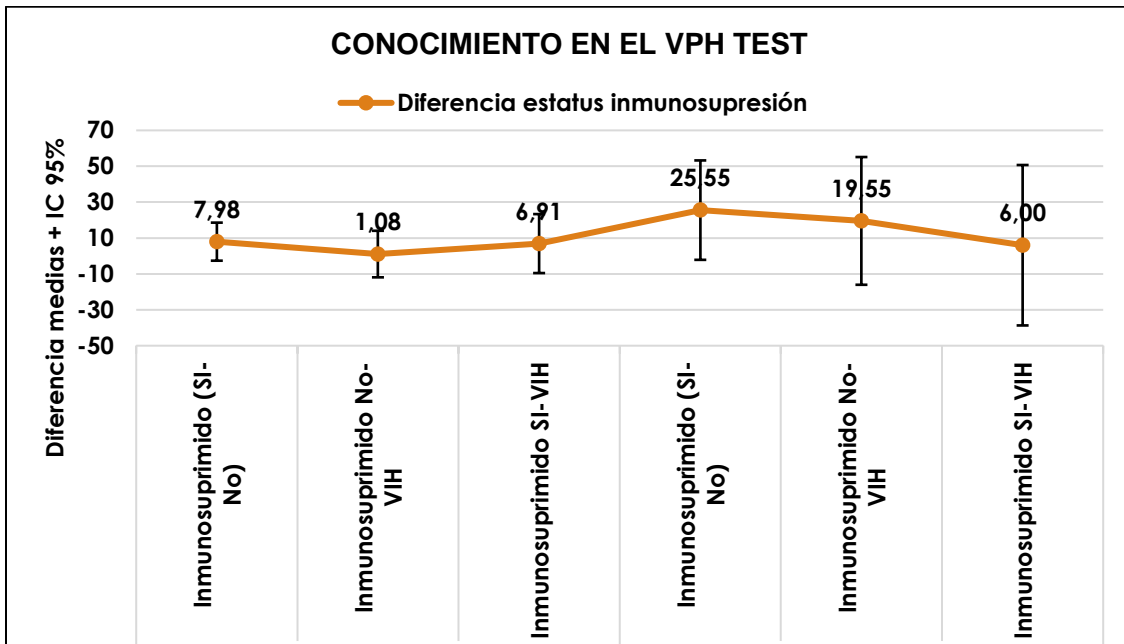
Al analizar los dos subtest, por separado se obtienen los mismos resultados en ambos: solo hay diferencias significativas entre los no inmunosuprimidos, los que tiene infección por VPH obtienen puntuaciones significativamente más altas. El efecto de la diferencia es pequeño.

Figura 70. Representación gráfica en los subtest de las diferencias en las puntuaciones medias entre los distintos estados de inmunosupresión según si están o no infectados por VPH



VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Infección: Infección por VPH pasada y presente; IC 95% : Intervalo de confianza 95%. Los resultados se presentan en valores absolutos

Figura 71. Representación gráfica de la diferencia de la puntuación media en los subtest según inmunosupresión, dentro de los grupos infección (si/no)



VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Infección: Infección por VPH pasada y presente; IC 95% : Intervalo de confianza 95%. Los resultados se presentan en valores absolutos

## **DISCUSIÓN**

## 6.- Discusión

Este estudio incluye a 1387 mujeres que acuden a las consultas de ginecología, de todas las comunidades autónomas de España, teniendo la mayor representación en Madrid, Cataluña y Andalucía, por lo que se asemeja a la estadística nacional. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística en 2023, estas tres comunidades son las más pobladas de España<sup>139</sup>.

Nuestros resultados reflejan por un lado la situación epidemiológica de las pacientes que acuden a consulta de ginecología, referente a la infección por VPH y por otro lado el conocimiento de nuestra población acerca de esta infección.

### **6.1.- Conocimiento sobre el VPH.**

El VPH es una infección de transmisión sexual muy común que puede causar verrugas genitales y diferentes tipos de cáncer.

Mediante dos cuestionarios, VPH Test (Test de VPH) y VF test (Test Verdadero/Falso), con 10 preguntas cada uno, se analiza el conocimiento sobre la infección por VPH en nuestra muestra con 1.387 mujeres que acuden a las consultas de ginecología de España.

El análisis del conocimiento en nuestro estudio tiene una precisión razonable para estimar el nivel de conocimiento de las mujeres españolas que acuden a consultas de ginecología en España, el error típico es de 0,62 y un IC 95% (77,39-79,83).

La nota media de nuestra muestra en los dos test de conocimiento es 78,61 en una escala del 0 al 100. Se trata de una nota media alta y probablemente está influenciada porque de las personas que realizan la encuesta, el 73,3% tenían o habían tenido infección por el VPH.

En HPV Know, hemos analizado las variables que podían influir en el conocimiento y demostrar si realmente ese es el conocimiento que tienen todas las mujeres que acuden a las consultas de ginecología españolas.

Para ello se realizó un análisis de regresión lineal multivariante y se demostró que el nivel de estudios, la condición de infección por VPH, el estatus de premenopausia y la inmunosupresión son variables que de manera independiente influyen en el conocimiento que se tiene sobre la infección ( $P < 0,05$ ).

Por orden de mayor a menor peso en la varianza están: el nivel académico ( $\beta=0,168$ ); la condición de infección por VPH ( $\beta=0,142$ ); el estatus de premenopausia ( $\beta=0,118$ ) y la inmunosupresión ( $\beta=-0,076$ ). Todas influyen de forma positiva, salvo la inmunosupresión.

De manera que, a mayor nivel de estudios o la condición de premenopausia o de infección por VPH, mayor puntuación en los tests. Sin embargo, la condición de inmunosupresión presenta un coeficiente beta negativo, lo que nos lleva a pensar que los pacientes inmunodeprimidos tienen menor conocimiento sobre esta infección que los que presentan un sistema inmune normal.

#### 6.1.1.- Conocimiento e infección

El 73% de las participantes han tenido contacto con el VPH en algún momento de su vida y la infección por este agente explica parte de la variabilidad que hay en el conocimiento entre las personas encuestadas.

Según nuestros datos, los no infectados obtienen puntuaciones medias más bajas (66,9) que los infectados por VPH (82,88).

Si analizamos cada uno de los test por separado (VPH Test y VF test), sucede algo similar, con puntuaciones medias más bajas entre los no infectados por VPH, con diferencias significativas ( $p=0,000$ ). Llama la atención que a ambos grupos les resulta más difícil el VPH test, con puntuaciones más bajas que en el VF test.

Del análisis de cada una de las preguntas de los dos test se observa que, en todas ellas, hay diferencias significativas en los porcentajes de aciertos y fallos entre infectados y no infectados.

Como conclusión de este análisis, la variable infección influye en el conocimiento, el grupo "infección" obtiene un 16% más de aciertos que el grupo "no infección". Las categorías donde más fallan ambos grupos son: en el uso del preservativo y en la afectación por igual en ambos sexos. Pensar que el VPH es una enfermedad de mujeres es un error puesto que, en España, al igual que en otros países desarrollados, estamos asistiendo a un aumento de la incidencia de cánceres diferentes al de cérvix, asociados al VPH y que afectan principalmente al hombre, como es el caso de orofaringe.

Las mayores diferencias entre infectados y no infectados están en el curso benévolo de la infección en la mayoría de las ocasiones y en la afectación también del hombre. Entre los infectados se refleja más miedo a las consecuencias de la infección que entre los no infectados que probablemente estén más documentados. Las cuestiones que tienen más claras ambos grupos son la necesidad de la citología como parte del cribado, la transmisión del virus y su asociación a patología tumoral.

Se corrige la diferencia en el conocimiento entre infectados y no infectados por VPH con covariables que pueden tener un efecto confusor sobre el conocimiento: paridad, estabilidad de pareja, número de parejas sexuales, tabaco, alcohol, anticoncepción, tipo de anticonceptivo, ITS, vacunación si/no, edad de vacunación, premenopausia, puntuación en el GHQ-12 y en el FSFI.

Y se observa como las puntuaciones medias en los test de conocimiento de ambos grupos aumentan (media=84,82 y 80,46%, respectivamente) y la diferencia entre las medias disminuye (4,36 puntos porcentuales) y se hace poco relevante ( $d$  de Cohen = 0,37).

También podemos pensar que las personas que acuden a las consultas de ginecología con una infección activa y aceptan participar en el estudio, saben más sobre la infección que las personas que han tenido HPV, pero ya lo han eliminado. De hecho, las

puntuaciones medias en general y en cada uno de los test de conocimiento son más altas en el grupo con infección activa, sin embargo, el análisis estadístico no es significativo y esa diferencia puede deberse al azar.

#### 6.1.2.- Conocimiento y nivel de estudios

Se ha visto que el nivel académico es la variable que más influye en el conocimiento sobre la infección. Se estudia esta influencia corregida por las covariables.

A medida que aumenta el nivel académico: básico, instituto/FP y universitario, la puntuación media en los test de conocimiento aumenta (media=71,6; 81,4 y 84,9 respectivamente).

Esa diferencia en el conocimiento es significativa tanto en el grupo de infectados como en el grupo de no infectados. Pero es muy relevante entre personas sin infección cuando se compara la media en la puntuación del grupo “estudios básicos” con la media de los grupos con estudios superiores (d de Cohen=1,24 si se compara con universitarios y 0,95 si se compara con el grupo “instituto/FP”).

La infección por VPH mejora la media de las personas con estudios básicos y hace que esa brecha de conocimiento sea de menor magnitud (d de Cohen=0,69 y 0,47 respectivamente), aunque sigue siendo significativa. De hecho, en el VPH test, esas diferencias no son significativas.

- La variable infección, entre personas del mismo nivel académico, influye en la puntuación de esta prueba solo en el grupo con estudios básicos, las diferencias entre infectados y no infectados son significativas y de moderada/alta relevancia, según el efecto d de Cohen [diferencia de medias= 10,9% (d de Cohen=0,79)].

Luego se ve que las personas con estudios básicos, que se han infectado por VPH reciben una buena información por parte de su médico que le hace mejorar en el conocimiento.

El nivel académico ya ha sido referido en otros trabajos como variable que influye en el conocimiento. Aun así, en el trabajo de Pablo Caballero, realizado con jóvenes universitarios de Alicante en 2008, el 90,6% tuvieron bajos conocimientos la infección por VPH<sup>140</sup>, menores que los reportados en nuestro estudio. Puede influir las campañas de concienciación sobre la infección y vacunación contra VPH que se han realizado desde entonces y la dificultad de las preguntas.

#### 6.1.3.- Conocimiento y premenopausia

El estatus de premenopausia es otra de las variables que de forma independiente va a influir en el conocimiento de nuestra población sobre el VPH:

Las personas premenopáusicas saben más sobre la infección que las menopáusicas (diferencia en la puntuación media es 5,34%), pero esta diferencia solo es significativa entre personas infectadas por VPH ( $p=0,000$ ) y además es de pequeño efecto ( $d$  de Cohen=0,41).

Llama la atención que la infección por VPH solo influye en el conocimiento de las personas premenopáusicas ( $p=0,000$ ), pero no en el conocimiento de las menopáusicas. El efecto de esta diferencia es pequeño ( $d$  de Cohen=0,34).

#### 6.1.4.- Conocimiento e inmunosupresión

La inmunosupresión influye de forma negativa en el conocimiento sobre el VPH  
A nivel general, los inmunosuprimidos obtienen puntuaciones significativamente más bajas que los no inmunosuprimidos, con una moderada relevancia ( $d$  de Cohen=0,69).

Con estos resultados parece que los inmunosuprimidos que deberían estar más informados sobre las infecciones, tienen un menor conocimiento sobre el VPH.

Pero si analizamos los datos teniendo en cuenta la variable infección, vemos que esas diferencias no son significativas ni relevantes, los IC 95% son muy amplios y esto se debe a que el tamaño de la muestra en los grupos que reciben inmunosupresión y VIH es muy pequeño ( $n=57$  y  $42$  respectivamente).

Solo se encuentra una diferencia significativa entre infectados y no infectados, dentro del grupo de los no inmunosuprimidos ( $p=0,000$ ) con una la magnitud del efecto pequeña ( $d$  de Cohen= $0,34$ ).

Algo que concuerda con los resultados obtenidos hasta ahora, puesto que los no inmunosuprimidos son la población "normal", que además representa el 92,6% de la muestra, por lo que es normal que la variable infección por VPH influya en el conocimiento tal y como se ha analizado anteriormente.

#### 6.1.5.- Comparación del conocimiento con otros trabajos, evolución del conocimiento desde la era previa a la implementación de la vacuna.

Nuestros resultados contrastan con trabajos publicados anteriormente. En un cuestionario tipo VF test realizado con estudiantes universitarios de Alicante en 2008, el 90,6% demostraron tener bajos conocimientos sobre la infección y solo un 22,4% manifestaba conocer la asociación del VPH con el cáncer de cuello de útero<sup>141</sup>. Hay tres diferencias importantes entre este trabajo y HPV KNOW que pueden justificar la variación en los resultados: una es que se trata de población universitaria y en nuestro trabajo se ha demostrado la influencia del nivel académico en el conocimiento; otra es que los datos se recogen en 2008, antes de la implantación de la vacuna contra el VPH en España, por lo que no valora el efecto que hayan podido tener las campañas de concienciación de la vacunación en España sobre el conocimiento.

De hecho, otros estudios realizados antes de la implantación de la vacunación frente al VPH muestran conocimientos escasos sobre la infección por VPH y el cáncer de cérvix<sup>142</sup>, <sup>143</sup>, <sup>144</sup> y la tercera es que el estudio de Alicante incluye a mujeres y hombres y encuentra diferencias significativas en el conocimiento entre ambos sexos. Sería interesante ampliar el estudio HPV KNOW a hombres para valorar así el conocimiento 15 años después.

Estudios más recientes, KAPPAS<sup>145</sup> después de la implantación de la vacunación en España, demuestran que el conocimiento entre la población adulta (72,25%) y aceptabilidad de la vacunación frente al VPH (75,9%) ha mejorado respecto al trabajo

de Alicante.

Las principales diferencias con HPV KNOW son: En el estudio KAPPAS está orientado a estudiar el grado de aceptabilidad de la vacunación contra el VPH entre la población adulta; se reclutan hombres y mujeres, aunque la población masculina es poco representativa; la muestra poblacional la obtienen de padres de hijos adolescentes, que acudían a los centros de salud, mientras que en HPV KNOW, las encuestadas son mujeres que acuden a la consulta de ginecología; en el ensayo KAPPAS no se tiene en cuenta las variables que se ha visto en HPV KNOW influyen en el conocimiento.

Comparamos las respuestas en los tres cuestionarios (Alicante y KAPPAS y HPV KNOW) y las catalogamos en categorías:

- Conocimiento sobre el VPH: vemos que ha mejorado desde la implantación de la vacunación. Actualmente más de los dos tercios de la población saben que es una ITS y que se asocia al cáncer de cuello de útero. Respecto a otras patologías asociadas al VPH, el conocimiento es menor (hay que notificar que las puntuaciones altas en HPV KNOW asociadas al cáncer de ano, han podido ser por descarte puesto que había que elegir el tumor no asociado al VPH: cérvix, ano o pulmón).
- Afectación tanto a hombres como mujeres: en la actualidad se sigue asociando al sexo femenino, principalmente entre la población no infectada, lo que contrasta con la carga real de enfermedades asociadas al VPH que afectan a por igual ambos sexos.
- Aceptabilidad de la vacunación: se ve como antes de la implantación de la vacunación el 87% en el estudio Alicante estaba dispuesta a vacunarse y como después de 14 años de introducida la vacuna en el calendario vacunal solo un 23,4% de los encuestados en estudio KAPPAS están vacunados y un 50,2% de los encuestados en estudio HPV KNOW.

Esta diferencia a la baja entre la intención y la realidad, pese a las campañas realizadas en apoyo a la vacunación, se deba a que la población cuestiona su eficacia, entre

KAPPAS y HPV KNOW solo el 73% de los encuestados piensa que es eficaz y a la falta de financiación por parte del SNS. La mayoría de los padres vacunan a sus hijos adolescentes (tasa de vacunación en 2020= 82% en España), sin embargo, la tasa de vacunación de la población adulta es muy baja.

Se observa también una diferencia notable en la tasa de vacunación en la cohorte de KAPPAS y en la de HPV KNOW, primero porque KAPPAS incluye a hombres y segundo porque probablemente las mujeres que acuden al ginecólogo estén más informadas y se vacunan más.

Tabla 73: Comparación de las cuestiones más relevantes sobre el VPH en los tres estudios.

		Alicante 2008	KAPPAS 2022	HPV KNOW 2023				
				Infección No	Infección SI			
Puntuación global		/	72,25%	78,61%				
				66,90%	82,80%			
ITS		47,7%	89,2%	83%	95%			
VPH y verrugas anogenitales		28,1%	55,4%	69%	86%			
VPH y cáncer de cérvix		22%	70,7%	74%	88%			
Eficacia del preservativo			80,9% (Es eficaz)	56% (siempre)	40% (siempre)			
Vacunación	Intención	87,3% se vacunaría	/	/	/			
	Tasa de vacunación					23,4%	50,2%	58,7%
	Es eficaz					75,9%	65%	72%
Afecta a ambos sexos		33,6%	67,2%	62%	86%			
Asociado a cáncer de ano		/	30,75%	76%	85%			

ITS: Infección de Transmisión Sexual; Infección: Infección por VPH pasada o presente.

## **6.2.- Análisis del conocimiento de las pacientes con VPH positivo, sobre las características de la infección:**

### - Citologías patológicas

Un 53,57% (743/1387) de las mujeres que realizan el estudio han presentado alguna citología patológica, de las cuales el 47,8% desconocían la alteración. Este dato contrasta con el 20% de prevalencia de citologías patológicas reportado en publicaciones anteriores<sup>146, 147</sup>.

Si desglosamos las alteraciones citológicas, en nuestro estudio se observa una mayor proporción de HSIL y cáncer (ASCUS 18,57; LSIL 26,22; HSIL 12,71) que contrasta también con los datos el Colegio Americano de Patólogos (ASCUS 4,3; LSIL 2,5; HSIL 0,5)<sup>148</sup> o de la Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia (ASCUS: 1,6; LSIL 1,3 y HSIL 0,7)<sup>149</sup>. En el trabajo mencionado previamente realizado en la comunidad de Madrid en 2018<sup>150</sup>, los datos se aproximan más a nuestros resultados, pero aun así están alejados (ASCUS 55,15; LSIL 40; HSIL 4,8).

La tasa más alta de alteraciones citológicas puede estar justificada por varios motivos: HPV Know es un estudio con pacientes que acuden a las consultas de ginecología y muchas de ellas están relacionadas con el tracto genital inferior; nuestro trabajo recoge el historial de las alteraciones citológicas y no solo las registradas en el momento de hacer el estudio; la media de edad de las personas participantes es 38,45 años y a esa edad las infecciones que no se han aclarado empiezan a progresar y producen alteraciones citológicas.

La tasa más alta de HSIL puede deberse a que en nuestro estudio las alteraciones no las registran los laboratorios o profesionales de la salud, sino que son los propios pacientes quienes las documentan y probablemente recuerden mejor las lesiones de alto grado (les da más importancia su médico o las tienen que intervenir) que los ASCUS y LSIL, además tienden a confundir el HSIL/CIN 3 con un cáncer.

En cuanto a la baja proporción de ASCUS/LSIL probablemente sea parte de ese 47,78% de alteraciones citológicas desconocidas.

- Lesiones histológicas y conizaciones

848 mujeres con VPH positivo refieren haber tenido un CIN. Sin embargo, el 69,58% desconocían la alteración. Un 39% (396/1016) de las pacientes con infección por VPH habían terminado en una conización.

No hemos encontrado datos sobre la prevalencia exacta de conizaciones en España para contrastar nuestros resultados. Hay un estudio publicado en 2013 que sitúa la tasa de conizaciones en 80 anuales por unidad de tracto genital inferior de los hospitales encuestados<sup>151</sup>. Nuestros resultados son más altos, 396 conizaciones de las 1016 pacientes con infección por VPH, en 1 año. Sin embargo, pensamos que son fiables, porque las pacientes recuerdan las intervenciones quirúrgicas, aunque sean cirugía menor. De hecho, esta pregunta no la deja ningún paciente sin contestar en nuestro estudio.

De nuestros resultados se puede deducir un exceso de conizaciones, puesto que solo el 17,91% de las pacientes con infección por VPH contestaron haber tenido un CIN2/CIN3, lo que contrasta con el número de conizaciones realizadas, puesto que este tratamiento se debe limitar a pacientes con lesiones de alto grado.

- Genotipos de VPH: la mayoría desconocidos

De nuestro estudio no se pueden sacar conclusiones, porque el 57,9% de los encuestados que contestaron tener infección por VPH desconocían si era de alto o bajo riesgo y el 79,2% desconocían el genotipo viral.

Sí que se vio un predominio de VPH AR (16,79%, 233/1387) frente al VPH BR (14,06%, 195/1387), entre las mujeres encuestadas y del VPH 16 como el genotipo más prevalente entre los VPH AR.

- Condilomas: Una buena referencia de la población general

El 22% de las mujeres participantes en nuestro estudio contestan haber tenido condilomas. Este dato probablemente sea fiable, puesto que, al ser una enfermedad engorrosa, con un tratamiento molesto, las pacientes lo recuerdan. Nuestros resultados, no los podemos contrastar porque en España, a excepción de Cataluña, los condilomas acuminados no se incluyen como “Enfermedad de Declaración Obligatoria” (EDO), por lo que no hay un sistema de vigilancia establecido.

Hemos encontrado algunos datos publicados que hablan de un aumento de incidencia entre el 2011 y 2019, la fuente probablemente sea la misma, Cataluña, puesto que es la única comunidad donde se registran los casos de condilomas y éste dato puede no ser del todo real porque coincide con la puesta en marcha de este sistema de vigilancia

152 153

- Grado de satisfacción con la información recibida

73,9% respondieron estar satisfechas con la información recibida de su médico.

De hecho, en los cuestionarios de conocimiento sobre el VPH, las pacientes infectadas por VPH obtienen notas medias más altas que las no infectadas.

Sin embargo, sorprende que la mayoría desconocen las características de su infección: El 57,9% no saben si el VPH que les infecta es de alto o bajo riesgo. Si se les pregunta por el genotipo viral, el porcentaje de desconocimiento es aún mayor (79,2%).

743 tuvieron una citología alterada, de ellas, el 47,8% desconoce la alteración y si les preguntamos por el tipo de lesión histológica (CIN 1 vs CIN 2+) más de la mitad de los pacientes no lo saben (58,07%).

Como punto a favor, conocen bien qué son los condilomas y la conización como tratamiento de las lesiones cervicales (porcentaje de respuestas contestadas= 100%).

#### 3.4. Situación epidemiológica en las consultas de ginecología en España.

- Aumento en la prevalencia de infección por VPH:

En HPV KNOW, el 73,3% de las pacientes han estado en contacto con el VPH en algún momento de su vida. El 52,34% (726 de las 1387 en total) refieren tener la infección cuando realizan la encuesta.<sup>154</sup> La edad media de las pacientes con infección activa es 38,41 años.

La prevalencia de infección en nuestro trabajo es superior a la publicada previamente en España.

En el estudio Cleopatre, 2012<sup>155</sup>(14,3% en general y 28,8% en la franja de edad de 18-25 años); en un trabajo realizado con mujeres residentes en la Comunidad de Madrid entre 2018 y 2019 (40,4% en la franja de edad de 25,  $10 \pm 0,73$  años).

Y si tenemos en cuenta la edad, las diferencias serían aún mayores, porque la prevalencia va disminuyendo conforme aumenta la edad de la mujer y por encima de los 30 años es de un 5-10%<sup>156</sup>.

Hay que tener en cuenta que HPV KNOW es una encuesta donde la información es subjetiva, por lo que las diferencias en la prevalencia no deberían ser comparables.

Sin embargo, las pacientes que afirman tener la infección, lo normal es que la tengan y quizá haya más casos, puesto que habrá mujeres que no se hayan determinado el VPH nunca, Los motivos por los que probablemente se haya registrado una mayor prevalencia son:

- HPV KNOW está hecho con mujeres que acuden a la consulta de ginecología, muchas de ellas especializadas en tracto genital inferior, mientras que en los otros trabajos mencionados las mujeres se reclutan cuando acuden al cribado o se identifican a partir de los datos proporcionados por el Departamento de Salud Pública correspondiente.

- Otro motivo es que se observa una tendencia creciente en la prevalencia de infección en estos últimos. En la franja de edad de 18-25 años, la prevalencia ha aumentado un 10% entre el 2012 (estudio Cleopatre) y el 2018<sup>157</sup>, ha pasado de 28,8% a un 40,4% respectivamente. Este aumento de prevalencia probablemente se deba, en parte a un

cambio en los hábitos sexuales: un inicio más precoz de las relaciones sexuales y un mayor número de parejas sexuales.

- Análisis de las variables descriptivas asociadas a la infección por VPH:

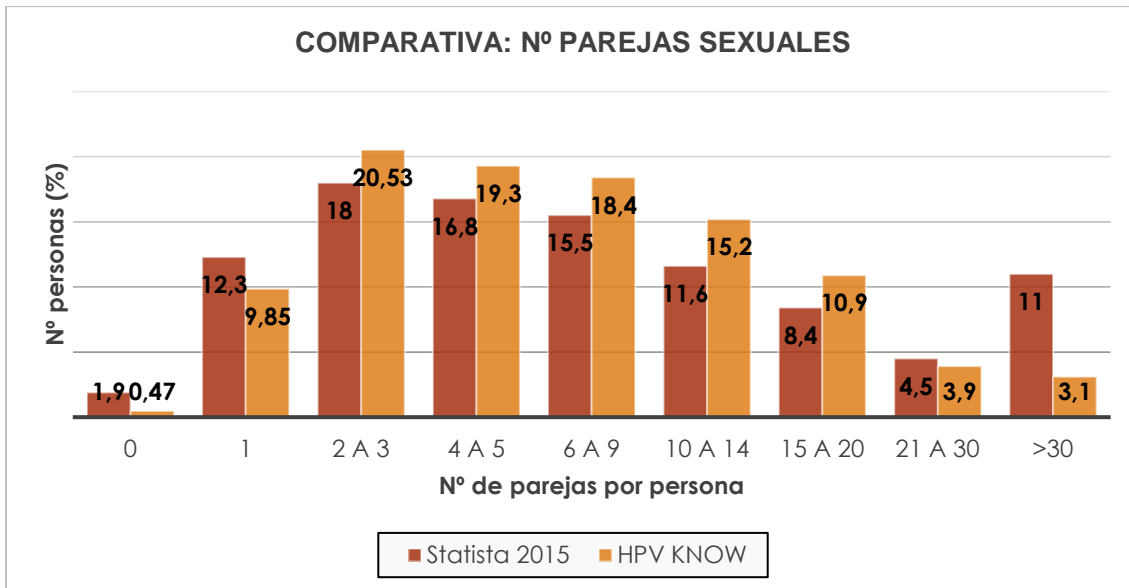
En HPV KNOW las variables descriptivas asociadas a la infección coinciden con los cofactores de adquisición y persistencia conocidos por publicaciones anteriores, salvo la edad de inicio de las relaciones sexuales, la multiparidad y la inmunosupresión

El inicio temprano de las relaciones sexuales, el alto número de parejas sexuales, la inmunosupresión y la edad son los principales factores de riesgo para adquirir la infección por VPH y otras ITS<sup>158, 159, 160</sup>

- En HPV Know, la edad media del inicio de las relaciones sexuales de las mujeres con y sin infección es 18 años, lo que contrasta con las estadísticas publicadas que hablan de un inicio más precoz, antes de alcanzar la etapa adulta<sup>161, 162</sup>. probablemente la causa sea que la coitarquia condiciona el pico máximo de prevalencia de la infección por VPH entre los 20-25 años, pero no condiciona la prevalencia de infección a mayor edad, puesto que como se ha explicado anteriormente el sistema inmune aclara la mayoría de las infecciones, hasta alcanzar el 5-10% por encima de los 30 años.

- En cuanto al número de parejas sexuales, en nuestro estudio, sí que se observa un aumento en la tendencia respecto a estudios previos. En el estudio Cleopatre solo el 16,1% de las mujeres entre 56 a 65 años habían tenido de 2 a 4 parejas sexuales a lo largo de su vida; en 2015, el 85,8%<sup>163</sup> y en HPV Know el 89,68%. En la figura 106 se muestra como la proporción de personas con cero o una pareja sexual en 2015 es mayor que en HPV KNOW y como esa tendencia se invierte a partir de 2 parejas sexuales.

Figura 71. Comparación del número de parejas por persona entre Statista 2015 y HPV KNOW



- La temporalidad en la pareja (si es estable o no) también se asoció a la infección por VPH. Hay una mayor proporción de infectados por VPH entre personas que no tienen pareja estable que cuando si la tienen. Sin embargo, el tipo de pareja sexual, no se asoció a infección por VPH.

- La premenopausia: concuerda con las estadísticas publicadas porque la prevalencia de infección por VPH disminuye con la edad;

- La inmunosupresión no se relacionó en nuestro estudio con la infección por VPH. La explicación puede ser que al haber pocos efectivos en el grupo inmunosupresión + VIH (7,4%), no se alcance la significación estadística, porque sí que se observó una proporción mayor de infectados entre los pacientes inmunosuprimidos o con VIH que entre los que tenían un sistema inmune normal.

Otros factores que demostraron tener asociación con la infección por VPH en nuestro estudio y que se comportan como cofactores de persistencia en trabajos publicados previamente<sup>164</sup> fueron:

- El tabaquismo debido al estado de inmunosupresión que produce hace que el VPH sea más difícil de aclarar<sup>165</sup>.
- Las ITS asociadas: Hay controversia en su papel como cofactor de progresión a cáncer, no obstante, en HPV Know sí que se encontró asociación con la infección.
- La anticoncepción: Se encontró asociación significativa entre el uso de anticonceptivos y el tipo de anticoncepción con la infección por VPH ( $p=0,000$  y  $P=0,002$ ).
- El preservativo es el método anticonceptivo más comúnmente utilizado tanto en personas con infección por VPH (67,8%) como en las que no la tienen (54,9%). Respecto a su efecto protector hay controversia en los estudios publicados<sup>166</sup>.
- Por un lado, sabemos que no alcanza toda la superficie de contacto y también que el grado de protección depende de un uso adecuado y del tipo de relaciones que se tengan, estos parámetros son difíciles de medir clínicamente. Con un uso consistente y correcto parece ofrecer una protección parcial frente a la infección por VPH del 60-70% <sup>167</sup>. Sin embargo, en HPV Know fue el anticonceptivo con mayor prevalencia de infección por VPH.
- La píldora es el segundo método anticonceptivo más común, utilizada por el 18,8% de las personas con infección por VPH y el 20,5% de las que no la tienen. Eso no significa que proteja de la infección por VPH puesto que se ha realizado un estudio de correlación, no de causalidad. Además, los anticonceptivos no protegen frente a las ITS, incluida el VPH.
- El DIU y el DIU LNG de cobre se utilizan menos frecuentemente, y parecen ser más comunes en personas sin infección por VPH (9,8% y 7,0% respectivamente) que en las que sí la tienen (4,0% y 3,3% respectivamente), pero no podemos afirmar que proteja de la infección puesto que no se ha hecho un análisis de causalidad.

Estudios publicados hacen referencia al efecto protector del DIU de cobre frente a la progresión de la infección a cáncer de cérvix disminuyendo su riesgo casi a la mitad (Castellsagué en 2011<sup>168</sup>), sin embargo, no modifica la probabilidad de infección prevalente por VPH.

- El implante y la ligadura/vasectomía son los métodos menos comunes en ambos grupos
- La multiparidad, en nuestro estudio, demostró asociación con la infección por VPH, pero de manera inversa, conforme aumenta el número de partos, disminuye la infección por VPH.

Esto difiere con lo publicado previamente, puesto que la paridad ha sido reconocida tradicionalmente como un cofactor potencial del cáncer de cuello de útero.

Es cierto que los estudios publicados relacionan la multiparidad con el CIN 3 y el cáncer de cérvix<sup>169, 170</sup>, y en nuestro estudio se relaciona con la infección por VPH, sería interesante relacionarlo con las lesiones de alto grado para ver si realmente existe esa relación inversa.

- Aspectos psicométricos que se analizan como posibles factores de confusión en el conocimiento sobre el VPH y que demuestran un deterioro en la salud mental y función sexual de las mujeres con VPH
- El VPH produce malestar psicológico en las pacientes con infección, según el análisis de los resultados del cuestionario GHQ-12. La puntuación media en mujeres con infección es significativamente más alta que en mujeres y sin infección (13,3% y 12,31%, respectivamente) con una  $P=0,029$ . En ambos casos los dos grupos llegan al umbral 12, que indicaría deterioro emocional.
- El VPH tiene un impacto negativo en la salud sexual de la mujer con infección por VPH, según el cuestionario FSFI. La puntuación total del FSFI no llegó al punto de corte (26,55) en ninguno de los dos grupos (infectados y no infectados por VPH), aun así, fue significativamente más baja para las mujeres con VPH que para las mujeres sin él ( $P=0,003$ ).

### **6.3.- Vacunación: 50% de mujeres vacunadas en el estudio, la mayoría fuera del calendario vacunal**

En 2007 se recomendó la vacunación en mujeres adolescentes. Posteriormente, en 2018 se aprobó la recomendación de vacunación en población con condiciones de riesgo de ambos sexos. Desde 2022 se recomienda la vacunación en adolescentes varones a los 12 años.

El 50% de las participantes en nuestro estudio se habían vacunado, la mayoría con Gardasil 9 y solo un 3% habían presentado una reacción a la vacunación.

La tasa de vacunación en infectados (58,7%) es mayor que en no infectados (27%), además los pacientes infectados por el VPH se vacunan a mayor edad que los no infectados (media de edad=33 y 20,73 años, respectivamente).

La explicación a este resultado es que probablemente las personas se hayan vacunado una vez recibida la información sobre la vacunación tras ser diagnosticadas de infección por VPH, lo que explicaría también que la media de edad de vacunación entre infectados por VPH sea mayor, puesto que habrá no infectados que se hayan puesto la vacuna cumpliendo el calendario vacunal.

Además, si nos fijamos en la edad media de las encuestadas (38,45 años; DT=10,24), se puede asumir que la mayoría no han entrado en los programas de vacunación nacional, sino que ellas voluntariamente han decidido ponerse la vacuna a raíz de la información recibida por las campañas de vacunación o por recomendación de su médico en consultas.

En nuestro trabajo no hemos encontrado una disminución de los genotipos vacunales, ni tampoco de lesiones de alto grado a nivel cervical, pese a estar vacunado el 50% de la población.

No obstante, estos datos hay que tomarlos con cautela porque al tratarse de una encuesta una elevada proporción de participantes infectadas por VPH, desconocían la información.

#### **6.4.- Fortalezas y limitaciones**

Las fortalezas de este estudio incluyen que HPV KNOW es un trabajo de ámbito nacional, con un tamaño de muestra de 1387 mujeres de todas las comunidades autónomas de España.

HPV KNOW analiza el conocimiento sobre el VPH de las mujeres, 12 años después de la implantación de la vacuna contra el VPH.

A diferencia de otros trabajos que estudian el conocimiento de la población en general, HPV KNOW se centra en las mujeres que acuden a la consulta de ginecología, para valorar las diferencias en el conocimiento entre las que tienen infección y las que no.

Tiene en cuenta otras variables que en el análisis multivariante demostraron influir en el conocimiento, incluso más que la variable infección y corrige las diferencias en el conocimiento por los factores de confusión encontrados en el análisis univariante.

El examen que realiza a la población es sencillo y nos permite conocer las principales lagunas que tienen las mujeres sobre el VPH.

HPV KNOW, al ser un trabajo con un tamaño de muestra grande nos permite tener información en materia de prevención primaria sobre la conducta sexual de la población, el uso del preservativo y la vacunación. Nos refleja la percepción que tienen las mujeres sobre la vacunación contra el VPH.

Las limitaciones del HPV KNOW son las derivadas de la naturaleza de este estudio. En primer lugar, las posibles fuentes de sesgo en la selección: solo se incluyeron las mujeres que quisieron participar en la encuesta, además al tratarse de un cuestionario, la información aportada por las mujeres, principalmente en relación con las características de la infección, aunque también en la encuesta es subjetiva y puede

verse afectada por conveniencia social, o imprecisión o un error en la interpretación de las preguntas.

La nota media en el conocimiento de nuestras participantes es más alta de la encontrada en otros estudios puesto que representa a las mujeres que acuden a la consulta de ginecología y de tracto genital inferior, muchas de ellas con infección por VPH, es por tanto que no representa a la media de conocimiento en la población general.

En un futuro sería interesante realizar el estudio HPV KNOW en varones para valorar las diferencias de conocimiento entre ambos sexos.

# CONCLUSIÓN

## 7.- Conclusión:

### 7.1 Primaria:

1. **El conocimiento** de la mujer española sobre el VPH **es mayor** de lo esperado.
2. **Existen diferencias de magnitud pequeña en el conocimiento sobre la infección por VPH** entre mujeres que han tenido y no han tenido infección.
3. Del **análisis del conocimiento** que tienen las personas sobre el VPH lo más significativo sería que:
  - a. **Las principales lagunas de nuestras pacientes**, con independencia del estado de infección **son la protección que el uso del preservativo proporciona y la afectación por igual a ambos sexos**. La infección por VPH se sigue asociando al sexo femenino, principalmente entre la población no infectada, lo que contrasta con la carga real de enfermedades asociadas al VPH que afectan a por igual ambos sexos.
  - b. Las **cuestiones que tienen más claras** ambos grupos son la **necesidad de la citología** como parte del cribado, **la transmisión del virus y su asociación a patología tumoral**.
  - c. Las principales diferencias entre ambos grupos están en que **los infectados** tienen más claro que **la infección por VPH normalmente es asintomática** y se elimina frente a los no infectados, en los que se observa una mayor preocupación a que ésta no se elimine o termine en cáncer.
  - d. Más de un tercio de los encuestados **piensan que la vacuna contra el VPH no es muy eficaz**.

### 7.2 Secundaria:

1. Las **variables que mejor explican las diferencias en el conocimiento entre las mujeres encuestadas son:**

- a. El nivel académico,
  - b. El estatus de infección,
  - c. La premenopausia, y
  - d. El estado de inmunosupresión, aunque este último se relaciona de manera inversa con el conocimiento y puede ser por un bajo número de efectivos en el grupo de inmunosupresión.
2. La influencia de estas variables en el conocimiento es grande cuando se trata del nivel académico, moderada con el estado de inmunosupresión y pequeña con la infección y premenopausia.
  3. **La mayor brecha de conocimiento está entre personas con estudios básicos y el resto** de los estudios superiores
  4. La infección por el VPH hace que mejore el conocimiento de las personas con estudios básicos, premenopáusicas y no inmunosuprimidas; también hace que se vacunen más.
  5. La infección por VPH no debería ser una distinción en el conocimiento entre las mujeres, debería haber campañas de concienciación que lleguen a toda la población.
  6. **El conocimiento de los pacientes con VPH sobre las características de su infección es bajo**, aunque la mayoría están satisfechos con la información recibida.
  7. Del análisis de los factores sociodemográficos relacionados con la infección del VPH en las mujeres que acuden a la consulta de ginecología, se concluye que:
    - a. Una alta prevalencia de infección por VPH con un aumento en el número de parejas sexuales por persona respecto a estudios previos.
    - b. Una tasa más alta de vacunación frente al VPH entre la población adulta que la reportada en trabajos previos
    - c. El preservativo es el principal anticonceptivo usado.

## **INDICE DE FIGURAS Y TABLAS**

## 8.- Índice de Figuras y Tablas

### 8.1 Índice de figuras:

Figura 1. Prevalencia infección genital del VPH por sexo y edad<sup>171</sup>.

Figura 2. Prevalencia infección oral del VPH por sexo y edad<sup>172</sup>.

Figura 3. Cáncer. Epidemiología de la infección VPH <sup>173</sup>.

Figura 4. Infografía Globocan 2020.

Figura 5. Estimación de nuevos casos en 2020 a nivel mundial, de cáncer en mujeres: Globocan 2020

Figura 6. Tasas de mortalidad estandarizadas por edades estimadas (mundo) en 2020 en mujeres de todas las edades. Globocan 2020<sup>174</sup>

Figura 7. Infografía Globocan 2020.

Figura 8. Tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix basadas en la localización geográfica (2020). <sup>175</sup>

Figura 9. Incidencia de cáncer cervical en mujer y orofaringe en hombres en EE. UU desde 1999 a 2015 <sup>176</sup>

Figura 10. Globocan 2020. Casos nuevos estimados entre 2020 y 2040, en hombres y mujeres, edad (0-85+). África+ América Latina y Caribe+ América del Norte+ Europa+ Oceanía y Asia. <sup>177</sup>

Figura 11. Virus del papiloma humano en conejos

Figura 12 Virión del papilomavirus.

Figura 13. Organización del Genoma del VPH, los ORFs (E1-E8, L1-L2) y la Región larga de control (LCR

Figura 14. Proteínas del VPH AR y correspondiente lugar de acción en el epitelio escamoso estratificado

Figura 15. Replicación viral

Figura 16. Mecanismo de carcinogénesis del VPH

Figura 17. Riesgo relativo de las lesiones cervicales según el tipo de virus

Figura 18. Modelo que explica la asociación entre integración y oncogénesis

Figura 19. Incidencia ajustada por edad en el cáncer atribuible a VPH desde 1999 a 2015

Figura 20. Prevalencia de infección genital en el varón por edad

- Figura 21. Prevalencia específica por edad del ADN de VPH y tasas de incidencia de cáncer de cuello
- Figura 22. Prevalencia de infección anal en el varón según su comportamiento sexual
- Figura 23. Cáncer cervical visible macroscópicamente
- Figura 24. Incidencia del cáncer de cuello de útero. Map production, GLOBOCAN 2020
- Figura 25. Tasa de incidencia y mortalidad global por cáncer en la mujer
- Figura 26. Porcentaje de VPH –P16 en cáncer de vulva distribuido por edad y localización geográfica
- Figura 27. Verrugas planas en la mano de un adulto
- Figura 28. Condilomas en vulva
- Figura 29. Presentación clínica de cáncer orofaríngeo, producido por VPH
- Figura 30. Verrugas en manos causadas por cepas 1, 3 y 5
- Figura 31. Enfermedad de Bowen vulvar
- Figura 32. Carga de enfermedad asociada al VPH por diferencia de sexo
- La figura 33. Diagrama de las cohortes seleccionadas y analizadas
- Figura 34. Representación gráfica de la proporción de participación de las distintas nacionalidades de origen de las mujeres
- Figura 35. Representación gráfica de la proporción de participación de las distintas CCAA en el estudio
- Figura 36 y 37: Frecuencia de cada uno de los VPH AR y BR encontrados.
- Figura 38: Distribución según frecuencia, de las citologías patológicas
- Figura 39. Distribución según frecuencia de la Neoplasia Cervical Intraepitelial entre personas infectadas (pasada y presente)
- Figura 40. Satisfacción de los infectados por VPH con la información recibida
- Figura 41. Distribución del tipo de vacuna según su frecuencia, entre los vacunados
- Figura 42. Proporción de infectados y no infectados por VPH en cada uno de los anticonceptivos
- Figura 43. Variación en la proporción de infectados y no infectados por VPH según el número de partos
- Figura 44. Variación en la proporción de infectados y no infectados por VPH según el número de parejas sexuales
- Figura 45: relación entre el número de personas y el número de parejas sexuales

- Figura 46. Distribución de la variable vacunas según infección general (pasada o actual)
- Figura 47. Edad media de vacunación en las dos cohortes (infección general si/no)
- Figura 48. Estudio de FSFI: puntuación global según la variable infección VPH
- Figura 49. Estudio de GHQ-12: puntuación global, según la variable infección VPH
- Figura 50: Puntuación media en el examen de conocimiento en una escala de 0 a 100
- Figura 51. Representación gráfica de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento del grupo “infección” y del grupo “no infección”
- Figura 52. Preguntas de elección múltiple 1-4 del VPH test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados
- Figura 53. Preguntas de elección múltiple 5-8 del VPH test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados.
- Figura 54. Preguntas de elección múltiple 9 y 10 del VPH test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados
- Figura 55. Preguntas Verdadero/falso 1-4 del VF test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados
- Figura 56. Preguntas verdadero/falso 5-8 del VF test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados
- Figura 57. Preguntas verdadero/falso 9 y 10 del VF test. Porcentaje de aciertos y fallos entre infectados (infección pasada y presente) y no infectados
- Figura 58. Análisis de los resultados del VPH test y del VF test, agrupados por categorías
- Figura 59: Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones del examen de conocimiento y de cada uno de los subtest entre “infección” y “no infección”
- Figura 60: Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento entre los grupos, según nivel académico.
- Figura 61. Representación gráfica de las puntuaciones medias en el examen según nivel académico y estatus de infección
- Figura 62. Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los test entre infectados y no infectados, dentro del mismo nivel académico
- Figura 63. Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones medias del examen de conocimiento entre las personas con distinto nivel académico, dentro de los grupos “infección SI/No”

Figura 64. Representación gráfica de las diferencias en las puntuaciones medias del examen de conocimiento entre menopáusicas y premenopáusicas

Figura 65. Representación gráfica de la puntuación media en el examen de conocimiento según premenopausia e infección

Figura 66. Representación gráfica de las diferencias de puntuación en los subtest según si están o no infectadas por el VPH entre personas premenopáusicas y personas menopáusicas.

Figura 67. Representación gráfica de la diferencia de puntuación en los subtest entre personas premenopáusicas y menopáusicas, dentro del grupo infección SI/No

Figura 68. Representación gráfica de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento, según el estado de inmunosupresión

Figura 69. Representación gráfica de la puntuación media en el examen de conocimiento según inmunosupresión e infección por VPH

Figura 70. Representación gráfica en los subtest de las diferencias en las puntuaciones medias según infección dentro de cada uno de los estados de inmunosupresión.

Figura 71. Representación gráfica de la diferencia de la puntuación media en los subtest según inmunosupresión, dentro de los grupos infección (si/no)

Figura 80. Comparación del número de parejas por persona entre Statista 2015 y HPV KNOW

## **8.2 Índice de tablas:**

Tabla 1. Edad y estatus de infección de las participantes. Infección general: infección pasada y presente

Tabla 2. Proporción de participación según nacionalidad de origen

Tabla 3. Proporción de infectados y no infectados por VPH

Tabla 4. Proporción de infección presente en el total de infectados por VPH.

Tabla 5. Descriptivo variables en el grupo infección general

Tabla 6. Frecuencia de condilomas en el grupo infección (pasada y presente)

Tabla 7. Frecuencia de conizaciones en el grupo infección (pasada y presente)

Tabla 8. Satisfacción con la información recibida en el grupo infección (pasada y presente)

Tabla 9. Tasa de vacunación en el total de encuestadas

Tabla 10. Proporción de reacciones a la vacunación entre los vacunados

Tabla 11. Análisis univariante variables descriptivas continuas e infección (pasada y presente)

Tabla 12. Análisis univariante variable edad e infección presente(si/no)

Tabla 13 y 14. Análisis univariante variables descriptivas categóricas e infección (pasada y presente)

Tabla 15. Análisis número de partos e infección (pasada y presente)

Tabla 16. Análisis número de parejas sexuales e infección

Tabla 17. Análisis vacunación e infección Proporción de infectados y no infectados por VPH según vacunación

Tabla 18. Análisis edad de vacunación e infección

Tabla 19. Análisis puntuación global FSFI e infección Tabla 20. Análisis puntuación global GHQ-12 e infección

Tabla 20. Análisis puntuación global GHQ-12 e infección

Tabla 21. Puntuación media en el test de conocimiento del total de encuestados

Tabla 22. Variables independientes explicativas del conocimiento del VPH.

Tabla 23 Análisis de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los tests, entre infectados y no infectados

Tabla 24. Análisis de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los tests, entre infección presente e infección pasada

Tabla 25. Análisis de las respuestas en el VPH test entre infectados y no infectados por VPH. P1 test-P4 test

Tabla 26. Análisis de las respuestas en el VPH test entre infectados y no infectados por VPH. P5 test-P8 test

Tabla 27. Análisis de las respuestas en el VPH test entre infectados y no infectados por VPH. P9 test-P 10 test

Tabla 28. Análisis de las respuestas en el VF test entre infectados y no infectados por VPH. VF1-VF4.

Tabla 29. Análisis de las respuestas en el VF test entre infectados y no infectados por VPH. VF5-VF8.

Tabla 30. Análisis de las respuestas en el VF test entre infectados y no infectados por VPH. VF 9 y VF10

Tabla 31. Descriptivo puntuaciones en el examen de conocimiento y en cada uno de los test de los grupos infección Si/No

Tabla 32. Análisis de la diferencia en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los test) entre infectados y no infectados

Tabla 33. Descriptivo puntuaciones en el examen de conocimiento y en cada uno de los test de cada uno de los grupos según nivel académico.

Tabla 34. Análisis de las diferencias en las puntuaciones medias del examen de conocimiento y de cada uno de los test, según nivel académico

Tabla 35. Descriptivo de las puntuaciones medias del examen de conocimiento según nivel académico e infección

Tabla 36. Diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento según infección y nivel académico

Tabla 37. Descriptivo de las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los test según el estatus de premenopausia

Tabla 38. Análisis de las diferencias de puntuación en el examen general y en cada uno de los subtest entre premenopausia Si/No

Tabla 39. Descriptivo con las puntuaciones medias en el examen general y en cada uno de los subtest, según estado de premenopausia e infección

Tabla 40. Análisis de las diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento según premenopausia e infección

Tabla 42. Diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los subtest, según estado de inmunosupresión

Tabla 43. Descriptivo puntuaciones medias en el examen de conocimiento y en cada uno de los subtest según infección e inmunosupresión

Tabla 44. Análisis de las diferencias en las puntuaciones medias en el examen de conocimiento según inmunosupresión e infección.

Tabla 73: Comparación de las cuestiones más relevantes sobre el VPH en los tres estudios.

## **GLOSARIO**

## 9.- Glosario

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AGC: Atypical glandular cells (atipia de células glandulares).

AEPCC: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.

AIS: Adenocarcinoma in situ

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.

ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance (atipia de células escamosas de significado indeterminado).

ASC-H: Atypical squamous cells (atipia de células escamosas), sin poder excluir HSIL.

ASR: age-standardized rate

ARN: Ácido Ribonucleico

BCP: Guía de buenas prácticas clínicas

CCAA: Comunidades Autónomas

CCU: Cáncer de cuello de útero.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial.

Desv Típica: Desviación típica

DIU: Dispositivo Intrauterino

DIU LNG: Dispositivo Intrauterino de levonorgestrel

E1-E2: proteínas tempranas necesarias para la replicación el VPH

EE. UU: estados Unidos

GHQ-12: Global Health Questionnaire de Golberg

GLOBOCAN: Global Cancer Observator

HSIL/CIN2+.

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

HSIL/CIN2: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 2.

HSIL/CIN2+: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 2 o lesión más severa.

HSIL/CIN3: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 3.

HSIL/CIN3+: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 3 o lesión más severa.

ICTV: Comité Internacional de Taxonomía de Virus

IFCPC: International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy.

IFSF: índice de la función Sexual Femenina.

IMC: Índice de Masa Corporal

ITS: Infecciones de transmisión sexual.

IVA: Inspección visual del cuello uterino.

IVAA: Inspección visual del cuello uterino bajo lente de aumento.

L1-L2: proteínas tardías necesarias para el ensamblaje del VPH

LAST: Lower Anogenital Squamous Terminology.

LCR: Región Larga de Control

LEC: Legrado endocervical.

LEEP: Escisión electroquirúrgica con asa diatérmica.

LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado).

LLETZ Large loop excision of the transformation zone

LSIL/CIN1: low-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de bajo grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 1.

Max: máximo.

Min: mínimo.

MSM: Man Sexual Man

MSW: Man Sexual Women

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PEIN: neoplasia intraepitelial de pene

pRb: Proteína del Retinoblastoma

RedCap: Research Electronic Data Capture

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RR: Riesgo relativo

RRSS: Relaciones Sexuales

SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica.

SEC: Sociedad Española de Citología.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

SEORL-CCC: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

SIL: Lesión escamosa intraepitelial.

SNS: Sistema Nacional de Salud

VCR: vaccine coverage rate

VF test: Test Verdadero/Falso

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VPH: Virus del papiloma humano.

VPH Test: Test del Virus del Papiloma Humano

VPH-BR: Virus del papiloma humano de bajo riesgo oncogénico.

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico.

X<sup>2</sup> (gl): Prueba Chi cuadrado (Grados de Libertad);

ZT: Zona de transformación.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 
- <sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV infection – Fact Sheet [consultado 30 Oct 2018]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>.
- <sup>2</sup> Asociación española de pediatría. Enfermedades inmunoprevenibles. Virus del papiloma humano. Marzo 2022.
- <sup>3</sup> Castellsague X, et al. *British Journal of Cancer* (2011) 105, 28 – 37; 2. Torné A. et al. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55(Supl. 1):10-31; 3. Guía AEPCC. Prevención secundaria cáncer de cuello de útero 2011.
- <sup>4</sup> Anna R. Giuliano,1 Eduardo Lazcano-Ponce, et al. 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(8).
- <sup>5</sup> Anna R. Giuliano,1 Eduardo Lazcano-Ponce, et al. 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(8).
- <sup>6</sup> Brotons Agulló, M. La epidemiología de la infección por VPH. *Eidemiología del cáncer (PREC)*. Institut Català d'Oncologia (ICO)- IDIBELL 2018.
- <sup>7</sup> Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.
- <sup>8</sup> Globocn 2020. Producción gráficos: observatorio Mundial del Cáncer (<http://gco.iarc.fr/>)Agencia Internacional para la investigación de Cáncer 2023.
- <sup>9</sup> Globocan 2020. Map production, estimated age-standarized incidence and mortality rates (World) cervix uteri, in 2020, female, all ages.
- <sup>10</sup> Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimación de la carga general de cánceres, lesiones precancerosas y verrugas genitales atribuibles a los tipos de vacuna 9-valente contra el VPH en mujeres y hombres en Europa. *Infectar el agente cancerígeno*. 2017; **Isaías 12:19**. doi: 10.1186/s13027-017-0129-6. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>11</sup> Virus del Papiloma Humano | Comité Asesor de Vacunas de la AEP ([vacunasaep.org](http://vacunasaep.org)).
- <sup>12</sup> Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, et al. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers- United States, 1999-2015.*MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.2018;67:918-24.
- <sup>13</sup> Global Cancer Observatory. Estimated number of new cases from 2020 to 2040. Males and females, age (0-85+). Data version2020. *Cancer tomorrow*.
- <sup>14</sup> Cobertura de inmunización. Organización Mundial de la Salud. Julio 2023.
- <sup>15</sup> Cobertura de inmunización- World Health Organization (WHO).
- <sup>16</sup> Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). Organización Panamericana del la Salud (OPS). 15 de noviembre del 2023.
- <sup>17</sup> Ministerio de Sanidad - Áreas - Programa de cribado de cáncer de cérvix.
- <sup>18</sup> Ana Molina-Barceló (1), Julia Moreno Salas (1), Rosana Peiró-Pérez, et al. Desigualdades de acceso a los programas de cribado del cáncer en España y cómo reducirlas: Datos de 2013 y 2020. *Rev Esp Salud Pública*. 2021; Vol. 95: 26 de enero e1-28.
- <sup>19</sup> Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Spanish Vaccination Calendar 2021. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm>.

- <sup>20</sup> Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad - Profesionales - Vacunas Coberturas de Vacunación 2022. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/cale-ndario-y-coberturas/coberturas/docs/Tabla11.pdf>.
- <sup>21</sup> [Las cifras del Cancer en Espana 2023.pdf](#) (seom.org).
- <sup>22</sup> Los niños son sus principales víctimas (aeped.es).
- <sup>23</sup> <https://www.redecan.org/storage/documents/7e2ebf44-6440-4c69-b4e5-bff37d4f5420.pdf>.
- <sup>24</sup> Arya M., Li R., Pegler K., Sangar V., Kelly J.D., Minhas S., Muneer A., Coleman M.P. Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. *Cancer Causes Control*. 2013;24:2169–2176. doi: 10.1007/s10552-013-0293-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>25</sup> Ángel Borque-Fernando 1,† , Josep Maria Gaya 2,\* , Luis Mariano Esteban-Escañó, et al. Epidemiology, Diagnosis and Management of Penile Cancer: Results from the Spanish National Registry of Penile Cancer. *Cancers* 2023, 15, 616. <https://doi.org/10.3390/cancers15030616>.
- <sup>26</sup> Shope, R. E., & E. Weston Hurst. Papilomatosis infecciosa de conejos. *Journal Experimental Medicine*, 1933; 58 (5), 607-624.
- <sup>27</sup> Foto tomada de Trinidad Beltran. Enfermedades virales de importancia en medicina veterinaria.
- <sup>28</sup> Rous, P., & J. W. Beard. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (shope). *Journal Experimental Medicine*, 1935; 62 (4), 523-248.
- <sup>29</sup> Henryka Długońska . Harald zur Hausen--a scientist with passion. Vaccine against cervical cáncer. *Wiad Parazytol*. 2009;55(3):191-4.
- <sup>30</sup> Van Regenmortel MHV, F. C. Taxonomía de virus. Séptimo informe del Comté Internacional de Taxonomía de Virus. San Diego, Nueva York: Academic Press. 2002.
- <sup>31</sup> A. Foto tomada de la revista Ciencia. Virus del Papiloma Humano. (2014); B. Modys, BL; Trust, SC y Harrison. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J*, 21, 4754-62. 2002
- <sup>32</sup> Imagen tomada de The Health profesional HPV HANDBOOK: Human papillomavirus and cervical cáncer:2004.
- <sup>33</sup> Anne F Rositch, Anne E. Burke, Patti E. Gravitt. Contributions of recent and past sexual partner ships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res*.2012; 72 (23)6183-6190.
- <sup>34</sup> Contreras,W; Venegas B. Virus papiloma humano en cáncer oral y orofaríngeo. Revisión de la literatura. *Int. J. Odontostomat*. 2015; 9(3):427-435.
- <sup>35</sup> Beatriz H. Infección por el virus del papiloma humano (VPH). Patología en pacientes VIH. Indicaciones vacunales. Sesión clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. 2012.
- <sup>36</sup> Idem 20.
- <sup>37</sup> Rodriguez AC, SchiffmanM, & Herrero R, e. a. Rapid clearance of human papillomavirus and implications of clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst*, 2008; 100 (7), 513.
- <sup>38</sup> Scheffner M, Werness BA. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *63 (Cell 1990)*, pp. 1129-1136.
- <sup>39</sup> Lorincz, A. T., Reid, R., Jenson, A., & al., e. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*, 1992; 79 (3), 328-37.
- <sup>40</sup> Fisiopatogenia virus del papiloma humano. Sites.google.com.
- <sup>41</sup> Feichter, & Meisels. (2002). Task force report on HPV-related changes of the lower female genital tract. *Acta Cytol*, 630-632.

- <sup>42</sup> Ping Du. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer in HIV+ Women. *Oncogénesis viral asociada al VIH / SIDA* ,2019; págs. 105-129 Doi: 10.1007/978-3-030-03502-0\_5.
- <sup>43</sup> Flores AD.E, Ortiz LR, Garza EM.A, et al. Infección por VPH en mujeres con artritis reumatoide. *Medicina Universitaria* 2008, pp. 205-211.
- <sup>44</sup> Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.*2007;195(11):1582.Epub 2007 Apr 16.
- <sup>45</sup> Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jun; 107(6): djv086.
- <sup>46</sup> Elizabeth A. Van Dyne, MD, S. Jane Henley, et al. Trends in Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Aug 24; 67(33): 918–924.
- <sup>47</sup> Elizabeth A. Van Dyne, MD, S. Jane Henley, et al. Trends in Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Aug 24; 67(33): 918–924.
- <sup>48</sup> Giuliano, A.R., et al. 2011. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet Lond Engl*, 12; 377(9769):932–40.
- <sup>49</sup> Sonpavde G, Pagliaro LC, Buonerba C, et al. Penile cancer: current therapy and future directions. *Ann Oncol.* 2013 May; 24(5):1179-89.
- <sup>50</sup> Sudenga, S.L., et al. Genital Human Papillomavirus Infection Progression to External Genital Lesions: The HIM Study. *Eur Urol.* 2016; 69(1):166–73.
- <sup>51</sup> Anic GM, Lee JH, Villa LL, et al Risk factors for incident condyloma in a multinational cohort of men: the HIM study. *J Infect Dis.* 2012 Mar 1; 205(5):789-93.
- <sup>52</sup> Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55(4): 244-65.
- <sup>53</sup> Nyitray, A.G, Roberto J. Carvalho da Silva , María Luisa Baggio, et al. Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: the HPV in men study. *J Infect Dis.* 2011;204(11):1711–22.
- <sup>54</sup> Nyitray, A.G, Roberto J. Carvalho da Silva , María Luisa Baggio, et al. Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: the HPV in men study. *J Infect Dis.* 2011;204(11):1711–22.
- <sup>55</sup> Nyitray, A.G, Roberto J. Carvalho da Silva , María Luisa Baggio, et al. Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: the HPV in men study. *J Infect Dis.* 2011;204(11):1711–22.
- <sup>56</sup> M Frisch 1, B Glimelius, A J van den Brule, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med.* 1997 Nov 6;337(19):1350-8. doi: 10.1056.
- <sup>57</sup> Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA.* 2012;307(7):693. Epub 2012 Jan 26.
- <sup>58</sup> Castle, Fetterman, Akhtar, & al, et al. Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the U.S. *Gynecol Oncol* , 2009; 114 (2), 365.
- <sup>59</sup> J.W. Sellors and R. Sankaranarayanan. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. World Health Organization. Chapter 1. An introduction to the anatomy of the uterine cervix.

- <sup>60</sup> Globocan 2018. Global Cancer observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.
- <sup>61</sup> Globocan 2020. Map production, estimated age-standardized incidence rates (World) cervix uteri, in 2020, female.
- <sup>62</sup> Global Cancer Observatory (Globocan 2020)
- <sup>63</sup> SmithBA, DM, B., HootsBE, & al, E. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*, 2009; (113), 917.
- <sup>64</sup> Silvia de Sanjosé 1, Laia Alemany , Jaime Ordi , et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cáncer*, 2013; 49 (16): 3450-61. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033.
- <sup>65</sup> Silvia de Sanjosé 1, Laia Alemany , Jaime Ordi , et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cáncer*, 2013; 49 (16): 3450-61. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033.
- <sup>66</sup> Natalia Rakislova 1, Adela Saco, Adriana Sierra, et al. Role of Human Papillomavirus in Vulvar Cancer. *Review Adv Anat Pathol*, 2017 Jul;24(4):201-214. doi: 10.1097/PAP.000000000000155.
- <sup>67</sup> Angiolo Gadducci 1, Maria Grazia Fabrini 2, Nora Lanfredini 3, et al. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015 Mar;93(3):211-24. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.09.002.
- <sup>68</sup> Janet R Daling 1, Margaret M Madeleine, Stephen M Schwartz, et al. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Gynecol Oncol*, 2002 Feb;84(2):263-70. doi: 10.1006/gyno.2001.6502.
- <sup>69</sup> . Di Lonardo A, Venuti A, Marcante ML. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (1992) 21:95–100. doi: 10.1007/bf01836955 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>70</sup> Bae J-M, Kim EH. Human papillomavirus infection and risk of breast cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Infect Agents cancer*. (2016) 11:1–8. doi: 10.1186/s13027-016-0058-9 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>71</sup> Mou X, Chen L, Liu F, Shen Y, Wang H, Li Y, et al.. Low prevalence of human papillomavirus (HPV) in Chinese patients with breast cancer. *J Int Med Res* (2011) 39:1636–44. doi: 10.1177/147323001103900506 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>72</sup> Simões PW, Medeiros LR, Pires PDS, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR, et al.. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review. *Int J Gynecologic Cancer* (2012) 22:343–7. doi: 10.1097/IGC.0b013e31823c712e [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>73</sup> Schlichting JA, Soliman AS, Schairer C, Harford JB, Hablas A, Ramadan M, et al.. Breast cancer by age at diagnosis in the Gharbiah, Egypt, population-based registry compared to the United States surveillance, epidemiology, and end results program, 2004–2008. *BioMed Res Int* (2015) 2015. doi: 10.1155/2015/381574 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>74</sup> BeutnerKR. Nongenital human papillomavirus infections. *Clin Lab Med*, 2000; (20), 423.
- <sup>75</sup> Gery e derme beauty. *Dermatology and skin*. Agosto 2011.
- <sup>76</sup> KjaerSK, TranTN, & SparenP, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infects Dis* 2007; (196), 1447.
- <sup>77</sup> Glycyrrides acid: one more option in the treatment of genital wart. *Carolinacorsini.com.br*

- <sup>78</sup> Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: ¿Cuántos cánceres están relacionados con el VPH cada año? VPH y Cáncer, 2017.
- <sup>79</sup> Janet R Daling 1, Margaret M Madeleine, Lisa Godefroy Johnson, Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*, 2004 Jul 15;101(2):270-80. doi: 10.1002/cncr.20365.
- <sup>80</sup> Neumann, F, Jégu, J, Mougin, C, et al. Risk of second primary cancer after a first potentially-human papillomavirus-related cancer: A population-based study. *Preventive Medicine*, 2016. 90, 52–58.
- <sup>81</sup> Forman, D, de Martel, C, Lacey, CJ, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine*.2012; 30(5), F12–F23.
- <sup>82</sup> Coutlee, F, De Pokomandy, A & Franco, EL, et al. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Health*, 2012. 9(6), 547- 555. Available from: doi: 10.1071/SH11167.
- <sup>83</sup> Grulich, AE, Poynten, IM, Machalek, DA, et al. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health*, 2012. (9): 504- 508.
- <sup>84</sup> PalefskyJM. Human papillomavirus-associated anal and cervical cancers in HIV-infected individuals:incidence and prevention in the antiretroviral therapy era. *HIV AIDS* 2017; (12), 26.
- <sup>85</sup> Anus. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017, pp. 275–84.
- <sup>86</sup> D`Souza G; Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case –control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; (356), 1944.
- <sup>87</sup> Saulle R, Semyonov L, Mannocci A, et al. Human papillomavirus and cancerous diseases of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2015 May; 21(4):417-3.
- <sup>88</sup> Pablo H Montero. Head, Neck cancer related to Human Papilloma Virus: prevention,diagnosis, treatment. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2018; 9 (4), 419-426.
- <sup>89</sup> Mackenzie-Wood A, K. S. imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen´s disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;(44), 462.
- <sup>90</sup> Crespo G; lisette, E Llanos; Pam Alberto. Epiermoplasia verruciforme. Reporte de un caso. *Revista Archivo Mmédico de Camaguey*. 2004.
- <sup>91</sup> Chaux A., Netto G.J., Rodríguez I.M., Barreto J.E., Oertell J., Ocampos S., Boggino H., Codas R., Bosch F.X., de Sanjose S., et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J. Urol.* 2013;31:861–867. doi: 10.1007/s00345-011-0802-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>92</sup> Schoffer O., Neumann A., Stabenow R., Schülein S., Böhm W.-D., Gonsior A., Horn L.-C., Kriegel C., Stolzenburg J.-U., Wirth M., et al. Penile cancer—Incidence, mortality, and survival in Saxony, Germany. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2019;37:295.e1–295.e8. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.12.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>93</sup> Arya M., Li R., Pegler K., Sangar V., Kelly J.D., Minhas S., Muneer A., Coleman M.P. Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. *Cancer Causes Control.* 2013;24:2169–2176. doi: 10.1007/s10552-013-0293-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>94</sup> Douglawi A., Masterson T.A. Penile cancer epidemiology and risk factors. *Curr. Opin. Urol.* 2019;29:145–149. doi: 10.1097/MOU.0000000000000581. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

- <sup>95</sup> Saraiya M., Unger E.R., Thompson T.D., Lynch C.F., Hernandez B.Y., Lyu C.W., Steinau M., Watson M., Wilkinson E.J., Hopenhayn C., et al. US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines. *Gynecol. Oncol.* 2015;107:djv086. doi: 10.1093/jnci/djv086. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- <sup>96</sup> Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. New York: Springer International Publishing; 2015. 321 p.
- <sup>97</sup> Nazaret, V; Sonia, G; Luis Álvarez, et al. Enfermedad de Bowen vulvar. Relación con el virus del papiloma humano. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 2010; 240-243.
- <sup>98</sup> Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):166–72.
- <sup>99</sup> Preaubert L, Gondry J, Mancini J, et al. Benefits of direct colposcopic vision for optimal LLETZ procedure: A prospective Multicenter Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20 (1):15-21.
- <sup>100</sup> Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, et al. Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(8):929-42.
- <sup>101</sup> Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2017;12:19.
- <sup>102</sup> Pruebas de ARN mensajero del virus del papiloma humano de alto riesgo en muestras autoextraídas húmedas y secas para la detección de lesiones cervicales de alto grado en Mombasa, Kenia. *Islam JY 1, 2 , Mutua MM 3 , Kabare E 3. Sex Transm Dis.* 2020 10 de marzo. Doi: 10.1097 / OLQ.0000000000001167.
- <sup>103</sup> Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, Smith L, Ogilvie G, Mirabello L, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. Vol. 143, *International Journal of Cancer.* 2018. p. 735–45.
- <sup>104</sup> Luttmner R, De Strooper LMA, Steenbergen RDM, Berkhof J, Snijders PJF, Heideman DAM, et al. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(9):961–74.
- <sup>105</sup> Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Cuzick J. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: Results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):184.e1-184.e11.
- <sup>106</sup> WHO. Cervical Cancer Screening (Internet). IARC Handbooks of Cancer. Prevention. In press. Lyon:IARC publications;2021: Available from:[https://www.iarc.who.int/featured-news/launch\\_new\\_who\\_guidelines\\_screening\\_treatment\\_to\\_prevent\\_cervical\\_cancer](https://www.iarc.who.int/featured-news/launch_new_who_guidelines_screening_treatment_to_prevent_cervical_cancer)
- <sup>107</sup> Xu X, Matanoski G, Chen VW, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer.* 2008;113(10 SUPPL.):2873-82.
- <sup>108</sup> Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J cancer.* 2006;118(8):2048-55.
- <sup>109</sup> The World Health Organisation. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention (internet). 2nd ed. Geneva:CC BY-NC-SA 3.0 IGO;2021.115p.

- <sup>110</sup> Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Guidelines for cervical cancer screening in immunosuppressed women without HIV infection. *J Low genit Tract Dis.* 2019;23(2):87-101
- <sup>111</sup> Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer cervicouterino como problema de salud pública [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107> (30 de julio de 2019) .
- <sup>112</sup> ONU Noticias. (2022). El cáncer cervicouterino es prevenible, la OMS llama hacer historia eliminándolo. Recuperado de <https://news.un.org/es/story/2022/01/1502202>.
- <sup>113</sup> Jacqueline Duncan,a; Michelle Harris; Nicola Skyers; et al. A Call for Low- and Middle-Income Countries to Commit to the Elimination of Cervical Cancer. *Lancet Reg Health Am.* 2021 Oct; 2: 100036.
- <sup>114</sup> Remes P, Selestine V, Chagalucha J, et al. A qualitative study of HPV vaccine acceptability among health workers, teachers, parents, female pupils, and religious leaders in northwest Tanzania. *Vaccine.* 2012; 30(36): 5363–7.
- <sup>115</sup> Becker-Dreps S., Otieno W.A., Brewer N., et al. HPV vaccine acceptability among Kenyan women. *Vaccine.* 2010;28(31):4864–4867.
- <sup>116</sup> DiAngi Y.T., Panozzo C.A., Ramogola-Masire D., et al. A cross-sectional study of HPV vaccine acceptability in Gaborone, Botswana. *PLoS ONE.* 2011;6(10):e25481.
- <sup>117</sup> Coleman M.A., Levison J., Sangi-Hagheykar H. HPV vaccine acceptability in Ghana, West Africa. *Vaccine.* 2011;29:3945–3950.
- <sup>118</sup> Fortress Kucheba 1, Oliver Mweemba 1, Tulani Francis L Matenga, et al. Acceptability of the human papillomavirus vaccine in schools in Lusaka in Zambia: Role of community and formal health system factors. *Glob Public Health.* 2021 Mar;16(3):378-389.
- <sup>119</sup> Kazancı F, Yapar D, Yalcinkaya C, Onan MA. Is there still a necessity for awareness and information about HPV infection and vaccine for adolescent in developing countries? *J Obstetrics Gynaecology (2022)* 42(7):3073–9.
- <sup>120</sup> Plan Estratégico para la Prevención y Control de la Infección por el VIH y las ITS en España 2021-2030. Sanidad.gob. es.
- <sup>121</sup> Resultados del estudio Antony Morgan Eva Leal-López. HBSC 2018 en España sobre Conducta Sexual Análisis de tendencias 2002-2006-2010-2014-201. <http://www.gob.es>.
- <sup>122</sup> <https://es.statista.com/estadisticas/510507/cantidad-de-personas-con-las-que-han-practicado-el-sexo-los-espanoles/>.
- <sup>123</sup> <https://www.europapress.es/madrid/noticia-siempre-precaucion-campana-comunidad-concienciar-jovenes-uso-preservativo-evitar-its-20231105110259.html>.
- <sup>124</sup> <https://www2.cruzroja.es/-/la-prevenci-c3-b3n-evita-la-infecci-c3-b3n-nueva-campa-c3-b1a-frente-a-las-its>.
- <sup>125</sup> <https://www.osakidetza.euskadi.eus/infecciones-de-transmision-sexual/webosk00-oesintrs/es/>.
- <sup>126</sup> Mariana Arevalo 1, Naomi C Brownstein 2, Junmin Whiting, et al. Factors related to human papillomavirus vaccine uptake and intentions among adults aged 18-26 and 27-45 years in the United States: A cross-sectional study. *Cancer.* 2023 Apr 15;129(8):1237-1252.
- <sup>127</sup> Noelia López , Ignacio Salamanca de la Cueva , Elena Taborga, et al. HPV knowledge and vaccine acceptability: a survey-based study among parents of adolescents (KAPPAS study). *Infect Agent Cancer.* 2022 Nov 17;17(1):55. doi: 10.1186/s13027-022-00467-7

- <sup>128</sup> Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine* 2012; 30:3546-56.
- <sup>129</sup> Brewer NT, Fazekas KI. Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review. *Prev Med* 2007; 45:107- 114.
- <sup>130</sup> Chan ZC, Chan TS, Ng KK, Wong ML. A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination. *Public Health Nurs* 2012; 29:481-9.
- <sup>131</sup> Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine* 2013; 31:1673-9.
- <sup>132</sup> Liddon N, Hood J, Wynn BA, Markowitz LE. Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. *J Adolesc Health* 2010; 46:113-23.
- <sup>133</sup> Rocha KB, Pérez K, Rodríguez-Sanz M, Borrell C, Obiols JE. Propiedades psicométricas y valores normativos del General Health Questionnaire (GHQ-12) en población general española. *Inter J Clin Health Psych*. 2011;11(1):125-139
- <sup>134</sup> Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-Validation and Development of Clinical Cutoff Scores, *Journal of Sex & Marital Therapy* 2005; 31:1, 1-20.
- <sup>135</sup> Ritu Nayar, MD and David C. Wilbur, MD. The Pap Test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology*, 2015. Volume 123, Issue 5 May
- <sup>136</sup> P Tranbaloc. Natural history of precursor lesions of cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Jun;36(6):650-5. doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.03.016.
- <sup>137</sup> Coronado PJ, González-Granados C, Ramírez-Mena M, Calvo J, Fasero M, Bellón M, García-Santos JF, Rejas-Gutiérrez J. Development and psychometric properties of the human papillomavirus-quality of life (HPV-QoL) questionnaire to assess the impact of HPV on women health-related-quality-of-life. *Arch Gynecol Obstet*, 2022. 306(4), 1085-1100
- <sup>138</sup> Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care*, 1989;27(suppl), S178-S189.
- <sup>139</sup> Población de España-datos y mapas. [alarcos.esi.uclm.es](http://alarcos.esi.uclm.es)
- <sup>140</sup> Pablo Caballero-Pérez, José Tuells, Joseba Rementería, et al. Aceptabilidad de la vacuna contra el VPH en estudiantes universitarios españoles durante la etapa pre-vacunal: un estudio transversal. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(1): 21-28
- <sup>141</sup> Pablo Caballero-Pérez, José Tuells, Joseba Rementería, et al. Aceptabilidad de la vacuna contra el VPH en estudiantes universitarios españoles durante la etapa pre-vacunal: un estudio transversal. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(1): 21-28
- <sup>142</sup> 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. 23.
- <sup>143</sup> Yacobi E, Tennant C, Ferrante J, Pal N, Roetzheim R. University students' knowledge and awareness of HPV. *Prev Med* 1999 ;28:535-41. 24.
- <sup>144</sup> Lenselink CH, Schmeink CE, Melchers WJ, Massuger LF, Hendriks JC, van Hamont D, et al. Young adults and acceptance of the human papillomavirus vaccine. *Public Health* 2008; 122:1295- 301. 25. Jones M, Cook R. Intent to receive an HPV vaccine among uni.
- <sup>145</sup> Noelia López,<sup>1</sup> Ignacio Salamanca de la Cueva,<sup>2</sup> Elena Taborga, et al. HPV knowledge and vaccine acceptability: a survey-based study among parents of adolescents (KAPPAS study). *Infect Agent Cancer*. 2022; 17: 55.

- <sup>146</sup> Infección por el Virus del Papiloma Humano. Lesiones del Tracto Genital Inferior. AEPCC. Información para la paciente
- <sup>147</sup> Juan J. Hernandez-Aguado, Damián Ángel Sánchez Torres, Esther Martínez , et al. Lamela. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness after 12 Years in Madrid (Spain). *Vaccines* 2022, 10(3), 387; <https://doi.org/10.3390/vaccines10030387>
- <sup>148</sup> Eversole G.M., Moriarty A.T., Schwartz M.R., Clayton A.C., Souers R., Fatheree L.A., Chmara B.A., Tench W.D., Henry M.R., Wilbur D.C. Prácticas de los participantes en el programa de comparación interlaboratorios del Colegio de Patólogos Americanos en citología cervicovaginal, 2006. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134:331-335. doi: 10.5858/134.3.331
- <sup>149</sup> Torné A., del Pino M., Cusidó M., Alameda F., Andia D., Castellsagué X., Bordoy J.C., Carreño R.G., Troyas R.M.G., Rubio B.L., et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog. Obstet. Ginecol.* 2014; 57((Suppl. 1)):1–53. doi: 10.1016/S1699-8855(14)70203-X. [
- <sup>150</sup> Juan J. Hernandez-Aguado, Damián Ángel Sánchez Torres, Esther Martínez , et al. Lamela. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness after 12 Years in Madrid (Spain). *Vaccines* 2022, 10(3), 387; <https://doi.org/10.3390/vaccines10030387>
- <sup>151</sup> Javier Cortés, Aureli Torné, Daniel Andía, et al. **Situación de las Unidades de Patología Cervical en España. Resultados de una encuesta nacional**
- <sup>152</sup> Número de casos de condilomas acuminados en España. Statista.com
- <sup>153</sup> Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). Sistema Integrat de vigilància epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya (SIVES). Document tècnic núm. 22. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Agència de Salut Pública de Catalunya; 2015
- <sup>154</sup> Purriños-Hermida, M.J.; Santiago-Pérez, M.I.; Treviño, M.; Dopazo, R.; Cañizares, A.; Bonacho, I.; Trigo, M.; Fernández, M.E.; Cid, A.; Gómez, D.; et al. Efectividad directa, indirecta y total de la vacuna bivalente contra el VPH en mujeres en Galicia, España. *PLoS ONE* 2018, 13, e0201653. [Google Académico] [Referencia cruzada] [Versión Verde]
- <sup>155</sup> Castellsagué, X.; Iftner, T.; Roura, E.; Vidart, J.A.; Kjaer, S.K.; El Bosco, F.X.; Muñoz, N.; Palacios, S.; Rodríguez, M.S.M.; Serradell, L.; et al. Prevalencia y distribución genotípica de la infección por el virus del papiloma humano en el cuello uterino en España: Estudio CLEOPATRE. *J. Med. Virol.* 2012, 84, 947–956. [Google Académico] [CrossRef]
- <sup>156</sup> <https://web.mscbs.gob.es/sanidad/portada/home.htm>
- <sup>157</sup> Juan J. Hernandez-Aguado, Damián Ángel Sánchez Torres, Esther Martínez , et al. Lamela. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness after 12 Years in Madrid (Spain). *Vaccines* 2022, 10(3), 387; <https://doi.org/10.3390/vaccines10030387>
- <sup>158</sup> Erika Sánchez\*†, Natalia Patiño\*, Juliana Espinosa\*, et al. Risk factors for acquiring infection with Human Papillomavirus (HPV) and other sexually transmitted infections in vaccinated and not vaccinated university students women against HPV. *Hechos Microbiol.* 2016;7(1-2):12-20.
- <sup>159</sup> Elena Sendagorta-Cudós<sup>a</sup>, Joaquín Burgos-Cibrián<sup>b</sup>, Manuel Rodríguez-Iglesia. Genital infections due to the human papillomavirus. Elsevier. 2019 Vol. 37. Núm. 5. páginas 324-334
- <sup>160</sup> Kelly H, Weiss HA, Benavente Y. Antiretroviral therapy, high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV* 2017 22.

- <sup>161</sup> Navarro-Vidal E, Hernández-Rosas F, Rey M, Flores-Peredo L. Prevalence of human Papillomavirus genotypes in women from Cozumel, Mexico. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:2417-2422.
- <sup>162</sup> Castellsagué, X.; Iftner, T.; Roura, E.; Vidart, J.A.; Kjaer, S.K.; El Bosco, F.X.; Muñoz, N.; Palacios, S.; Rodríguez, M.S.M.; Serradell, L.; et al. Prevalencia y distribución genotípica de la infección por el virus del papiloma humano en el cuello uterino en España: Estudio CLEOPATRE. *J. Med. Virol.* **2012**, *84*, 947–956. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
- <sup>163</sup> Número de personas diferentes con las que han mantenido relaciones sexuales los españoles 2015. Statista.com
- <sup>164</sup> Esther Roura, Noemie Travier, Tin Waterboer, Silvia de Sanjose, F.Xavier Bosch, Michael Pawlita. The influence of hormonal factor on the risk of developing cervical cancer and precancer. Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* January 25, 2016
- <sup>165</sup> Esther Roura, Xavier Castellsagué, Michael Pawlita, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014 Jul 15;135(2):453-66. doi: 10.1002/ijc.28666. Epub 2014 Jan 6
- <sup>166</sup> Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Nonlatex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003550.
- <sup>167</sup> Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, Dunne EF, Stone KM, Giuliano AR., Condom use in prevention of Human Papillomavirus Infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Infect Dis* 2010 Aug 15;202:445-51
- <sup>168</sup> Castellsagué X et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1023-31
- <sup>169</sup> Carcinoma cervical y factores reproductivos: reanálisis colaborativo de datos individuales de 16.563 mujeres con carcinoma cervical y 33.542 mujeres sin carcinoma cervical de 25 estudios epidemiológicos. *Int J Cáncer* 2006; 119:1108–24.
- <sup>170</sup> . Esther Roura, Noemie Travier, Tin Waterboer, Silvia de Sanjose, F.Xavier Bosch, Michael Pawlita. The influence of hormonal factor on the risk of developing cervical cancer and precancer. Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* January 25, 2016