

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO**

TESIS DE INVESTIGACIÓN

**INCIDENCIA Y PERSISTENCIA DE HPV EN UN GRUPO DE
HOMBRES DE UN ÁREA RURAL EN MÉXICO Y SU RELACIÓN
CON LA PRESENCIA DE HPV EN SUS PAREJAS SEXUALES.**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTORADO EN EPIDEMIOLOGÍA

PRESENTA:

ROSALBA MORALES JAIMES

CUERNAVACA, MORELOS. MAYO DE 2011

COMITÉ DE TESIS

DIRECTOR DE TESIS

DR. EDUARDO LAZCANO PONCE.

Dr. en Epidemiología por el INSP, SNI Nivel II. Experto en HPV, estudios realizados en México con población derechohabiente y población abierta, así como participación en estudios multicéntricos.

ASESORES

DR. XAVIER CASTELLSAGUÉ PIQUÉ

Dr. en Epidemiología por la Universidad de Yale. Instituto Catalán de Oncología.
Experto en Mecanismos de transmisión del HPV.

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Jefe del servicio de Oncología del Instituto Nacional de Perinatología. SSA, México.
Especialidad de Oncología ginecológica y colposcopia.

DRA. SILVIA RUÍZ VELASCO A.

Investigadora en el Dpto. De Probabilidad y Estadística en el Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas de la UNAM.

JURADO PARA DEFENSA DE TESIS

PRESIDENTE

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología.

SECRETARIO

DR. EDUARDO LAZCANO PONCE.
Dr. en Epidemiología por el INSP, SNI Nivel II.

SINODALES

DR. MIGUEL NAKAMURA
Dr. en Estadística. Investigador del Centro de Investigación en Matemáticas (CIMAT)

DRA. MARIA DE LOURDES GUTIERREZ XICOTENCATL
Jefa del Departamento de Interacción Epidemiológica, Investigadora. Nivel II CME.
CISEI.

DR. ALEJANDRO GARCÍA CARRANCA
Dr. en Ciencias con especialidad en Biología Molecular en el CINVESTAV-IPN.

Índice

Introducción.....	5
Antecedentes.....	6
Metodología.....	15
Resultados.....	24
Discusión y conclusiones.....	26
Bibliografía.....	30
Artículos:	
- Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico.	38
- Incidencia y aclaramiento de infección por Virus del Papiloma Humano en hombres heterosexuales en un área rural del centro de México.	61

Incidencia y persistencia de HPV en un grupo de hombres de un área rural en México y su relación con la presencia de HPV en sus parejas sexuales

Introducción

La infección por virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés) es la infección sexualmente transmisible más común en adolescentes y adultos. Está bien establecido que el HPV puede causar muchas enfermedades en mujeres y hombres que amenazan la vida; como neoplasia intra-epitelial y cánceres invasivos en la mujer [1,2], o cáncer anal en ambos sexos o de pene en el hombre [3-5].

Después de la identificación del HPV como agente infeccioso involucrado en la etiología del cáncer cervicouterino y del papel de los hombres como portadores y vectores de los HPV oncogénicos, ha crecido el interés en el entendimiento de la infección por HPV en los hombres como componente esencial en programas de prevención de cáncer cervical.

Como medida preventiva para evitar la infección por HPV y sus padecimientos asociados se ha estudiado la eficacia de la aplicación de una vacuna tetravalente contra los virus de HPV (Tipos 6, 11, 16, 18). Sin embargo la diseminación inicial de la vacuna ocurrirá solo en mujeres, debido a que hay datos insuficientes que nos proporcionen una estimación del impacto en salud pública de la vacunación en ambos, hombres y mujeres. Esto hace necesaria la obtención de información del comportamiento del HPV en hombres y su relación con la presencia de HPV en sus parejas femeninas.

Aunque actualmente hay numerosos estudios enfocados en la identificación de la prevalencia de HPV en hombres [6], sigue habiendo escasez en estudios que analicen la historia natural de la infección por HPV en hombres y de estudios que puedan aclarar el mecanismo de transmisión de HPV entre parejas. Por otro lado, los estudios que se enfocan en los factores de riesgo para detección de ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) de HPV genital en hombres han sido restringidos principalmente a poblaciones de alto riesgo y han reportado resultados inconsistentes con fuerza y significancia de las asociaciones que varía a través de las poblaciones. Así mismo, hay pocos estudios que analizan las características de HPV en parejas sexuales y los dirigidos

a evaluar la concordancia de infección por HPV entre parejas heterosexuales, también han mostrado resultados contradictorios e inconsistentes. Por lo anterior, este documento muestra dos artículos donde se reportan los resultados del análisis de una base de datos correspondiente a un estudio de cohorte prospectivo que tuvo el propósito de estimar la prevalencia y factores asociados a la detección de DNA de HPV en hombres y mujeres (parejas heterosexuales) y concordancia de estatus de infección por HPV, concordancia por grupo de riesgo y concordancia tipo específica entre parejas heterosexuales. Así mismo, determinar la incidencia y aclaramiento de infección por HPV en hombres heterosexuales y evaluar factores asociados a éstas.

Antecedentes

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura a través de MEDLINE buscando recabar la mejor evidencia disponible en inglés, sobre la historia natural de la infección por HPV en hombres, factores de riesgo para detección de DNA de HPV en hombres heterosexuales asintomáticos y sobre estudios que evalúan la concordancia de estatus de infección por HPV y concordancia tipo específica en parejas heterosexuales. En la búsqueda se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Headings) de la National Library of Medicine of National Institutes of Health – EE.UU. Para los estudios que evalúan la historia natural de HPV en hombres fueron “Papillomavirus Infection”, “male”, “men” “prevalence” e “incidence”, para factores de riesgo de HPV en hombres heterosexuales los términos de búsqueda utilizados fueron “Papillomavirus Infections”, “Risk Factors” y “male” y para los estudios de concordancia de infección fueron “Papillomavirus Infections” y “Sexual Partners”. Así mismo, se efectuó una revisión de las referencias bibliográficas citadas en cada uno de los artículos seleccionados de la búsqueda para identificar e incluir los artículos faltantes en relación al tema.

Prevalencia de infección por HPV

Una revisión sistemática de la prevalencia de la infección por HPV realizada en Estados Unidos que incluye estudios de prevalencias en mujeres hispanas, africano-americanas, asiáticas, blancas y otras, reporta prevalencias de HPV que van del 14% al 90% [7]. Mayores prevalencias de HPV se han identificado entre mujeres con conductas sexuales de alto riesgo y menores prevalencias, entre las mujeres de la población general. En México las prevalencias de HPV en mujeres van de 3.7% al 48.9% [8-12]. El rango de las prevalencias encontradas en mujeres con citología normal es de 1.4 a 25.6% [13]. Dentro de este rango se encuentra la prevalencia de HPV obtenida en un estudio de base poblacional en mujeres mexicanas del Estado de Morelos (14.5%) [11] y otro realizado en mujeres no embarazadas del Instituto Mexicano del Seguro Social (14.2%) [12]. Sin embargo, las prevalencias encontradas en México son mayores a la observada en mujeres de un área rural de Perú (4.9%) [14] y a la observada en algunos países de Europa y Asia (8.1% y 8.0% respectivamente) [15].

En relación a los hombres, las prevalencias reportadas de infección por HPV en todo el mundo, van de 1.3% al 72.9% [6]. En México un estudio de HPV en genitales externos de usuarios del servicio de vasectomía de 27 clínicas públicas en 14 estados reportó una prevalencia de 8.7% [16]; sin embargo, se han reportado prevalencias de 42.7% en hombres jóvenes de Cuernavaca, Morelos [17], del 44.6% en militares [18] y del 75% en hombres con virus de inmunodeficiencia humana (HIV, siglas en inglés) [19].

Hacer una comparación entre las prevalencias reportadas es difícil, debido a que la variación de éstas depende de las diferentes técnicas de laboratorio empleadas, sitios anatómicos muestreados, técnicas de muestreo, tipo de HPV, edad de los sujetos y perfil de riesgo de la población estudiada.

Incidencia, persistencia y aclaramiento de infección por HPV

Se han reportado resultados de muchos estudios sobre la historia natural de la infección por HPV en mujeres. Un estudio en mujeres universitarias de Washington reportó una incidencia acumulada de cualquier tipo de HPV a los 24 meses de 32.3% [20], mientras que otro estudio que incluyó sólo a mujeres que habían tenido una sola pareja sexual,

reportó una incidencia acumulada a los 3 años después de la primera relación sexual de 45% [21], y otro que evaluó la adquisición asociada a la primera pareja sexual masculina reportó una incidencia acumulada al año de 28.5% y a los 3 años de 50% [22].

Al contrario que en las mujeres, poco se sabe de la infección por HPV en los hombres. Como se mencionó, actualmente hay numerosos estudios sobre la prevalencia de infección por HPV en hombres [6], sin embargo hasta el momento solo son ocho los estudios prospectivos que estudian su historia natural [18, 23-29].

En militares de Dinamarca se reportó una incidencia acumulada a los 8 meses de infección por HPV del 13.8% [26], mientras que en militares mexicanos al año fue del 13.4% [18]. Estas incidencias acumuladas al año fueron mucho mayor en jóvenes universitarios de Washington y en hombres del sur de Arizona, siendo estas del 62.4% y del 29.2% respectivamente [27,28,29]. Un estudio realizado en Japón en estudiantes universitarios en comparación con pacientes con uretritis, mostró que en los sujetos clínicamente sanos el 87.5% de la infección por HPV persistía a los 30 días, en los pacientes con uretritis persistía el 100% a los tres meses y a los 6 meses el 0% [25]. En los militares de Dinamarca a los 8 meses se mostró una persistencia del 18.4% [26], en los militares de México la persistencia al año fue del 17.3% [18]. En hombres del sur de Arizona aproximadamente 75% fueron negativos para HPV cualquier tipo a los 12 meses después de la detección inicial por HPV [28]. En este último estudio Giuliano AR y cols. mostraron que el tiempo mediano de aclaramiento para HPV cualquier tipo fue de 5.9 meses. Es importante considerar que los estudios mencionados tuvieron diferentes amplitudes de tiempo entre una medición y otra, varían en el número de seguimientos y tuvieron diferentes duraciones del estudio. Por ejemplo el estudio de Kjaer SK et al. Tuvo una medición basal y solo una medición de seguimiento a los 6-8 meses; el estudio de Lajous M, et al. Tuvo solo dos mediciones con un año de distancia entre la primera y segunda medición. El estudio de Partridge JM y cols. Incluyó sujetos con al menos 2 mediciones y hasta un máximo de 10, con intervalos de tiempo entre cada medición de 4 meses durante un periodo de 3 años; mientras que en el estudio de Giuliano AR y cols. Se realizaron medición basal y tres mediciones de seguimiento a los 6, 12 y 18 meses.

Factores de riesgo para detección de DNA de HPV en hombres heterosexuales

En hombres, encontramos 20 estudios que se enfocan en la evaluación de los factores de riesgo para la detección de DNA de HPV genital: diez de ellos de naturaleza transversal [16,30-38], tres estudios de casos y controles [39-41] y seis de cohorte [18,23,25-27,29]. Estos estudios han sido restringidos principalmente a poblaciones de alto riesgo, con síntomas y promiscuidad sexual, como aquellos que visitan clínicas de enfermedades de transmisión sexual [25,30-32,35,36], reclutas del ejército [18,26], ó parejas masculinas de mujeres con enfermedades asociadas a HPV [33,39,40]; solo cuatro estudios se llevaron a cabo en hombres sanos, incluyendo uno de ellos que se realizó en jóvenes universitarios [16,31,34].

Los predictores más consistentes para detección de DNA de HPV fueron las mediciones de conducta sexual, entre ellos encontramos los siguientes: mayor número de parejas sexuales durante la vida [16,30,34,35,37,38,40,41], menor edad a la primera relación sexual [31,38], parejas fuera del matrimonio [34,39], relaciones sexuales con prostitutas [16], mayor número de parejas sexuales recientes [39], mayor frecuencia de relaciones sexuales [16,31-33], y antecedente de haber tenido otras enfermedades de transmisión sexual [18,38].

Otras variables asociadas positiva o negativamente con la detección de DNA de HPV fueron: edad al momento del estudio, nivel socio-económico, grado de escolaridad, el estado de circuncisión, uso del condón y tabaquismo; sin embargo, las asociaciones obtenidas entre factores de riesgo y la detección de DNA de HPV han sido inconsistentes e imprecisas, ya que varían en fuerza y significancia entre las diferentes poblaciones de estudio (figura 1).

Cuatro estudios transversales evaluaron factores asociados a detección de HPV de alto y bajo riesgo [30,31,34,38]. Para HPV de alto riesgo las variables asociadas positivamente fueron edad en el momento del estudio [30], mayor número de parejas sexuales durante la vida [30,34,38], número de parejas sexuales en los tres meses previos [41] y mayor frecuencia de relaciones sexuales por mes en los últimos tres meses [32]. Las variables asociadas negativamente fueron estado de circuncisión [32], uso de condón los pasados tres meses [32,34] y no tener relaciones sexuales durante los pasados tres meses [38]. Los factores de riesgo para detección de HPV de bajo riesgo fueron menor

edad en el momento del estudio [30], mayor número de parejas sexuales durante toda la vida [38], mayor número de parejas sexuales durante el año previo [30], mayor número de parejas sexuales durante los tres meses previos [34,38] y antecedente de verrugas genitales [30,32]. La circuncisión [32,38], el uso de condón en la última relación anal [32] y la raza mixta [38] fueron factores protectores para detección de HPV de bajo riesgo.

La mayoría de los estudios han evaluado la asociación entre la circuncisión y uso de condón, encontrando estas características como factor protector para infección por HPV [18,32,34,35]. El tabaquismo se ha encontrado como factor de riesgo [31,34,42,43].

Si bien se ha encontrado un efecto protector en relación a la circuncisión y uso del condón, estos efectos no se ha encontrado en todos los estudios (Figura 1), la hipótesis en este punto es que el efecto de la circuncisión podría estar limitado a ciertos sitios del pene, y de manera similar el efecto protector del uso del condón estaría más asociado con HPV en los sitios cubiertos por el condón. En los estudios anteriores no podemos diferenciar los sitios específicos infectados con HPV, ya que las muestras tomadas para detección de HPV en los diferentes sitios genitales, que incluyen escroto y sitios anales, fueron combinadas.

Por otro lado, se sugiere que la circuncisión mejora sustancialmente la higiene genital y disminuye el riesgo de adquisición o persistencia de infección por HPV [16].

En relación al uso del condón se tiene la hipótesis de que el condón disminuye el riesgo de HPV en el hombre, esta hipótesis ha sido fortalecida por resultados de experimentos in Vitro que muestran que los condones de latex son normalmente impermeables al pasaje de pequeñas partículas virales [32,44], así como en estudios en vivo y in vitro en los cuales el condón de látex ha prevenido la transmisión de citomegalovirus y herpes virus 10 a 20 nm más pequeños que los HPV [32,45,46]. Sin embargo, no se ha demostrado un efecto favorable del uso de condón contra la infección por HPV en mujeres o en hombres. A lo anterior se han atribuido aspectos conductuales, por la dificultad de usar el condón consistentemente en relaciones estables, y aspectos biológicos por ejemplo, debido a la extensión de la infección por HPV fuera del área anatómica cubierta por el condón [40].

En los estudios presentados el uso del condón se evaluó de diferentes maneras: uso de condón con trabajadoras del sexo comercial [16,18,32,40], uso de condón con la pareja regular [16,32], uso de condón en los dos últimos actos sexuales [31,36], uso de condón en la última relación anal [32] y uso de condón durante los pasados tres meses [32,34,38]. En la mayoría de los estudios que evaluaron el uso de condón, no fue asociado con una disminución en el riesgo de infección por HPV, solamente tres estudios encontraron un efecto protector del uso de condón para infección por HPV [16,32,38].

Aunque el uso de condón confiera una protección substancial contra varias enfermedades de transmisión sexual, no se ha demostrado consistentemente un efecto favorable contra la infección por HPV en mujeres o en hombres.

Se ha sugerido que en estudios en los cuales son muestreados solo el glande, surco coronal, uretra y/o cuerpo del pene, podría observarse una asociación protectora más fuerte que en estudios en los cuales se incluye el escroto y sitios anales [34].

El tabaquismo es un factor de riesgo bien establecido para cáncer de cérvix [47]. El consumo de cigarrillo se ha considerado como un indicador de conducta sexual de alto riesgo [31], y se ha reportado que disminuye la probabilidad de remisión de infección por HPV de alto riesgo [48]. En varios estudios, el tabaquismo ha sido identificado como un factor de riesgo para la detección de HPV en el hombre [16], además se ha asociado con la persistencia de infección por HPV y con cáncer anal y de pene en hombres [5,49]. Los estudios mencionados anteriormente han mostrado resultados inconsistentes con respecto a su relación con la presencia de infección por HPV. En contraste, sí se ha encontrado asociado con el riesgo de persistencia, lo que puede sugerir un efecto inmunosupresor del tabaquismo reforzando la persistencia [50]; sin embargo, esto se contradice con los hallazgos encontrados en mujeres, en quienes después de 6 meses o más con un incremento en el número de cigarrillos por día, se encontró una disminución en el riesgo de persistencia [50]. Por lo anterior el potencial efecto del tabaquismo en relación a la presencia y persistencia de infección por HPV continúa desconocido.

Al igual que en poblaciones femeninas, en los hombres también se ha encontrado una disminución de riesgo con la edad, como se observa en los estudios de Baldwin SB [32] y de Nyitray A [35]. Se ha sugerido tanto para mujeres como para hombres que hay

una inmunidad adquirida para infección por HPV que se fortalece en el tiempo debido a una exposición repetida [30].

En la mayoría de los estudios se ha encontrado que las prevalencias de HPV están significativamente asociadas a características de conducta sexual, sin embargo, principalmente en grupos de alto riesgo, estas asociaciones pueden no encontrarse; esto es debido a que las tasas basales de infección por HPV en la población masculina de alto riesgo son relativamente altas y a través de todos los niveles de promiscuidad. Lo que impide la identificación de una asociación con factores de conducta sexual [39,51]. Los datos encontrados en estos estudios sustentan la hipótesis de que la promiscuidad sexual es el factor de riesgo más importante para infección de HPV en el pene, lo cual está relacionado a cáncer cervical en su pareja sexual femenina.

En algunos estudios la falta de asociación con algunas variables de interés, puede deberse a que la muestra del estudio fue relativamente pequeña, o bien otra explicación es que cuando los participantes no dan la información exacta acerca de su historia sexual o prácticas actuales puede ocurrir una mala clasificación de conductas de riesgo potenciales.

Factores de riesgo para incidencia, persistencia y depuración de infección por HPV en hombres heterosexuales.

Recientemente se han realizado cuatro estudios de cohorte para evaluar factores asociados a la incidencia, persistencia y depuración de la infección por HPV; estos estudios, de igual forma se realizaron en grupos de alto riesgo como lo son reclutas militares [18,26] y jóvenes universitarios de 18 a 20 años [27,29]. Estos estudios reportan como factores de riesgo para adquisición tener relaciones homosexuales (Si vs No OR 5.2 CI95% 1.2, 23) [18], mayor número de parejas sexuales durante el seguimiento [26,27], y tabaquismo [27,29]. Los factores de protección que reportan son uso de condón [26], alto nivel socioeconómico [18] y tener licenciatura o más de estudio [29].

Los factores de riesgo para la persistencia fueron infección múltiple al inicio del estudio [26], Infección de HPV de alto riesgo al inicio del estudio [26] y tabaquismo [26], mientras que el estado de circuncisión fue un factor protector [18].

La circuncisión se identificó como un factor de asociación positivo para la depuración de la infección por HPV después de ajustarse por factores confusores (OR 3.1, IC95% 1.2, 8.2) [29].

Concordancia de infección por HPV en parejas heterosexuales.

Se reconoce que la interacción sexual es un paso necesario para adquirir el HPV al igual que otras enfermedades de transmisión sexual. Sin embargo, los estudios dirigidos a evaluar la concordancia de infección por HPV entre parejas heterosexuales han mostrado resultados contradictorios, ya que han reportado concordancias de infección que van desde el 2% hasta el 87% (tabla 1).

Hasta el momento se registran 14 estudios de naturaleza transversal [52-57, 60-67] y dos de casos y controles [58,59] que evalúan concordancia de infección por HPV en parejas heterosexuales. De todos ellos, quince estudios evalúan la concordancia de infección entre parejas en las que la mujer presenta infección por HPV o alguna lesión relacionada y solamente un estudio evalúan concordancia de infección en parejas heterosexuales con buen estado de salud [56], nueve de los quince registran concordancia de estatus de infección por HPV [52-60], dos evalúan concordancia por HPV 16 [61,62], dos evalúan concordancia por grupo de riesgo [63,64], y solo tres evalúan concordancia tipo específica [65,66,67]. Estos estudios han reportado concordancias de infección que indican un pobre acuerdo reportándose concordancias desde el 2 al 45% [55,57-60,62-64] o hasta mayores del 65% [52-54,56].

Uno de los primeros estudios fue documentado en 1988, donde solo el 39% de hombres cuyas parejas femeninas tuvieron HPV en cérvix, fueron positivos en pene [62]. Otro estudio realizado en parejas donde ambos presentaban verrugas genitales reportó una concordancia de estatus de HPV del 78% [54]. Otro realizado en parejas cuya mujer presentaba condilomas o algún grado de lesión cervical reportó una concordancia tipo específica del 47% [61]. Recientemente se ha documentado que 76% de parejas masculinas de mujeres con HPV, son HPV positivos, sin embargo presentan una concordancia por grupo de riesgo del 50% para HPV de alto riesgo y del 69% para HPV de bajo riesgo [64]. Otros tres estudios que evalúan la concordancia tipo-específica de infección por HPV en parejas heterosexuales son los de Giovannelli et al. Y Becker et al,

que reportan concordancias tipo-específicas del 64.4% y del 57.8% respectivamente [65,66].

La baja correlación encontrada en algunos estudios podría ser parcialmente atribuida a razones técnicas, debido a que la técnica de muestreo usada pudo haber recolectado solo una pequeña cantidad de células exfoliadas del pene y por tanto la identificación de DNA de HPV o tipos específicos de HPV podría ser más difícil en hombres que en mujeres [59].

Otro aspecto a considerar es que durante los últimos años el desarrollo tecnológico de las pruebas diagnósticas nos permite contar con pruebas de detección de DNA de HPV con mayor sensibilidad y también se han identificado las regiones anatómicas masculinas que son susceptibles de muestrear para el desarrollo de estudios poblacionales [68], por lo que la posible comparación con los estudios anteriores no es factible.

A pesar de que se garantiza una alta sensibilidad en la detección de DNA de HPV con la técnica de PCR tanto en hombres como en mujeres, la baja correlación encontrada en algunos estudios que utilizan esta prueba, es atribuida parcialmente a razones técnicas, ya que es más complicado que se detecte HPV genital en hombres que en mujeres y, a través de la técnica de muestreo empleada se pueden obtener menores cantidades de células exfoliadas de genitales masculinos, siendo la identificación del DNA de HPV en hombres, más difícil [59]. Estas mínimas cantidades de DNA viral en muestras obtenidas a través de los raspados puede implicar falsos-negativos [33].

Se sugiere que la baja correlación de infección por HPV en parejas heterosexuales se debe también a diferencias en los niveles de actividad biológica, inmunidad local y organización del epitelio genital de cada sexo [33] y según Franceschi, et al. 2002, esta relativa baja correlación en un solo punto en el tiempo y la prevalencia estable de infección por HPV con la edad, sugiere que la historia natural de HPV puede diferir entre hombres y mujeres [59].

Los datos encontrados en los estudios presentados sustentan la hipótesis de que la promiscuidad sexual es el factor de riesgo más importante para infección de HPV en el pene, lo cual está relacionado a cáncer cervical en su pareja sexual femenina. Sin embargo para la interpretación completa de estos hallazgos faltan datos acerca de la

infección por HPV en la población general que no sean solamente extensibles a grupos de alto riesgo o con características que impiden que sus resultados sean válidos en poblaciones con características de comportamiento sexual principalmente monógamas, por lo que se requieren nuevos estudios en hombres y parejas heterosexuales que nos den bases para establecer estrategias de prevención efectivas contra la infección por HPV.

Metodología

Diseño y población de estudio.

Realizamos un análisis de una base de datos que corresponde a un estudio de cohorte prospectivo en 504 parejas heterosexuales que reciben atención médica en clínicas de población abierta, (Secretaría de Salud. Primer nivel de atención) pertenecientes a cuatro municipios de la jurisdicción sanitaria de Texcoco (Atenco, Tepetlauxcoc, Texcoco y Chimalhuacan), Estado de México. Las parejas de estudio se identificaron y seleccionaron usando un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Inicialmente las mujeres que asisten a los centros de salud por diversas razones, fueron invitadas a participar. A las mujeres que aceptaron participar, se les pidió que invitaran para participar en el estudio a sus parejas sexuales regulares (haber sido pareja sexual por seis meses o más aunque no vivan en la misma casa). Las parejas sexuales se incluyeron, si ambos estaban dispuestos a participar [aceptaban cumplir con las mediciones de seguimiento: Cuestionario y examen físico en la medición basal y toma de muestras exfoliadas de genitales para detecciones de DNA del HPV por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) en células penianas exfoliadas en los hombres; y en las mujeres, citologías con detección de DNA de HPV] y firmaban consentimiento informado. Se excluyó a las parejas sexuales en las cuales la pareja sexual femenina estaba embarazada o tenía histerectomía o parejas con diagnóstico previo de cáncer cervical, anal o de pene.

Medición basal

El periodo de reclutamiento (medición basal) fue del 23 de enero del 2003 al 08 de julio del 2004. Durante la medición basal se incluyeron a hombres y mujeres.

Posterior a firmar consentimiento informado, en completa privacidad y por separado hombres y mujeres, contestaron un cuestionario auto-administrado para obtener información sobre variables socio-demográficas, nivel de educación, hábito tabáquico, historia reproductiva, uso de métodos anticonceptivos y variables de conducta sexual.

Se realizó examen físico y toma de muestras genitales exfoliadas para la detección de DNA de HPV por la técnica de PCR. Previo a la recolección de especímenes se instruyó a las parejas sexuales masculinas no lavar sus genitales por lo menos 12 horas previas al examen y abstenerse de tener relaciones sexuales por tres días; a las parejas sexuales femeninas se les pidió abstenerse de tener relaciones sexuales y no estar menstruando.

Mediciones de seguimiento:

Posterior a completar los estudios y procedimiento de la medición basal, se les programó a los hombres visitas de seguimiento, para cumplir con 5 visitas más. La mediana de tiempo transcurrido entre cada visita de seguimiento fue de 3.7 meses, con un periodo total de estudio desde el 23 de enero del 2003 al 26 de febrero del 2007. La mediana de duración del seguimiento para los sujetos en riesgo (HPV negativos en la medición basal) con al menos una medición de seguimiento fue de 19.77 meses [Rango inter-cuartil (RIC), 13.1 – 25.8 meses].

En las mediciones de seguimiento, se realizó examen físico y toma de muestras genitales exfoliadas para la detección de DNA de HPV con técnica de PCR.

Métodos para toma de muestra, procesamiento y determinación de DNA de HPV.

En hombres:

Se obtuvieron 3 muestras de células epiteliales exfoliadas procedentes del sus genitales externos. La primera procedente del tercio medio del escroto y cuerpo del pene, una segunda del surco balano-prepucial y una tercera del meato urinario. Para la recolección de las células epiteliales se utilizó un cepillo de nylon el cual en todos los casos se giró en una sola dirección. Las tres muestras fueron colocadas en una alícuota de 5 ml de solución salina buffer fosfatada [Rango inter-cuartil (RIC)) para su almacenamiento. Todas las muestras se almacenaron a -20°C previo a la extracción de DNA.

En mujeres:

Se tomó una muestra de células epiteliales procedente del exocérnix utilizando el extremo romo de la espátula de Ayre, posteriormente se introdujo al canal endocervical 1 cm de un cepillo de nylon; el cepillo fue girado 360°C para obtener una muestra de células de la zona de transición cervical; posterior a la fijación de la muestra para evaluación citológica, el cepillo de nylon utilizado se depositó en un medio de transporte con una alícuota de 5 ml de PBS. Las muestras se mantuvieron a -20°C hasta su envío al laboratorio y previo a la extracción de DNA.

En ambos casos las muestras celulares fueron obtenidas por un clínico previamente estandarizado y enviadas al laboratorio 7 del Centro de Investigaciones en Salud Poblacional del Instituto Nacional de Salud Pública para su procesamiento.

Extracción de DNA de HPV

Previo a la extracción de DNA todas las muestras se centrifugaron a 4500 rpm por 6 minutos, posteriormente el precipitado se suspendió en 1 ml de 0.01 M TRIS HCL pH 7.4. Las muestras genitales fueron tratadas con proteinasa K (170 ug/ml). La extracción de DNA se realizó con fenol-cloroformo-alcohol isoamílico (24:1), posteriormente se agregó NaCl 5M y se precipitó con isopropanol. Finalmente el sobrenadante se suspendió en 50 µl de buffer TE pH 7.6 y almacenados a -70°C [69].

Detección y genotipificación de DNA de HPV

La presencia de DNA de HPV se determinó con pruebas de hibridación de DNA como lo describe Gravitt y cols. [70]. Previa digestión de la muestra, la amplificación de DNA de HPV y la determinación de β -globina fue hecha en reacciones separadas. El DNA del HPV fue amplificado usando los cebadores biotinilados conocidos como PG/MY L1. Para determinar lo adecuado del espécimen, un fragmento gen humano de la globina beta fue co-amplificado con los cebadores BGH20 and BPC04.

La detección de HPV y genotipificación fue hecha sobre los productos de PCR (hibridación inversa) mismos que utilizan tirillas de naylon en las cuales fue hecha la hibridación. Cada tirilla contiene 39 líneas de prueba, 37 de ellas corresponden a pruebas de tipo específico para el HPV y 2 para la cuantificación de baja o alta concentración de β -globina. Los tipos de HPV considerados como del alto riesgo incluidos en la prueba son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66, y los tipos de HPV considerados como de bajo riesgo son: 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 y CP6108 [71]. Al final las bandas de hibridación fueron detectadas por calorimetría. La interpretación de las tirillas fue hecha usando un acetato que indica la posición de cada tipo específico de HPV. El resultado de la hibridación fue interpretado independientemente por dos revisores. Además, se tomaron en cuenta como positivas para el análisis, las muestras β -globina negativo con PCR positivo a HPV, considerando que por competencia entre los oligonucleótidos de las tirillas y los cebadores del PCR pueden negativizar la β -globina.

El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación de las instituciones participantes.

Variables dependientes de interés

Prevalencia de infección por HPV

Se evaluó en hombres y mujeres en la medición basal.

La prevalencia de infección por HPV cuantifica la proporción de individuos con detección de DNA de HPV en un momento dado.

Incidencia de infección por HPV en hombres

La incidencia de HPV se estimó en hombres quienes al inicio del estudio fueron negativos a HPV y resultaron positivos a uno o más tipos de HPV en las mediciones de seguimiento, o bien en hombres que al inicio del estudio fueron positivos para un genotipo específico de HPV y adquirieron uno o más nuevos genotipos de HPV durante el seguimiento.

Para el cálculo de las tasas de incidencia para HPV de cualquier tipo y por grupo de riesgo (HPV oncogénico y HPV no oncogénico) se consideraron solo los hombres con resultado negativo a HPV del grupo correspondiente en la medición basal y el tiempo transcurrido desde la medición basal al primer resultado positivo de HPV. Las tasas de incidencia genotipo-específicas se calcularon en base al número de participantes con infecciones incidentes; para cada genotipo, la población en riesgo fueron hombres sin dicho genotipo en la medición basal.

Las tasas de incidencia de HPV por 1000 meses persona se estimaron asumiendo que las infecciones por HPV se adquirieron en el punto medio del intervalo de seguimiento en el cual se detectó la nueva infección [72-74]. El tiempo en riesgo se determinó como el tiempo en meses transcurrido desde la fecha de la medición basal hasta la mitad del intervalo entre la última fecha libre de infección y la fecha en que se detectó la nueva infección por HPV. Los sujetos que se mantuvieron libres de infección hasta el final del seguimiento se censuraron en la fecha del último seguimiento.

Aclaramiento de infección por HPV en hombres.

En el análisis de aclaramiento se incluyeron a los hombres con HPV incidentes con al menos una medición de seguimiento posterior a la detección de HPV incidente. El aclaramiento se expresó como la proporción de hombres con HPV incidente y que fue negativo para dicho genotipo o grupo de riesgo en una visita de seguimiento secuencial y como la tasa de aclaramiento por 1000 meses-persona / observación posterior a la detección de una infección de HPV. El tiempo de aclaramiento o duración de una infección por HPV se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha a mitad del intervalo entre la última medición negativa y primer resultado positivo de HPV, al punto medio del intervalo entre la última visita con resultado positivo y primer visita secuencial con resultado negativo a HPV [73,74]. Los participantes que no depuraron la infección se censuraron en la fecha del último resultado positivo.

La prevalencia en la medición basal, la incidencia y aclaramiento se estimaron para cualquier tipo de HPV, tipos oncogénicos, tipos no oncogénicos, HPV 16 y/o 18 y por tipos específicos de HPV. La infección por HPV oncogénico única o múltiple o infección mixta con ambos tipos (HPV oncogénico y no oncogénico), se clasificó como infección por HPV oncogénicos. La infección única o múltiple solamente con tipos de HPV no oncogénicos fue clasificada como infección no oncogénica.

Concordancia de infección por HPV en parejas heterosexuales

La concordancia de infección por HPV en las parejas se evaluó solo en la medición basal, por lo que se considero solo el estado de infección por HPV prevalente en hombres y mujeres. Se determinó la concordancia de estatus de infección entre las parejas, la concordancia de infección por grupo de riesgo y la concordancia de infección tipo específica, según las siguientes definiciones:

Concordancia de estatus de infección entre las parejas

La concordancia de estatus de infección por HPV en parejas heterosexuales se definió como la no presencia o presencia de infección en ambos integrantes de la pareja. En caso de que ambos sean positivos (infección concurrente), la presencia de infección se

consideró independientemente de que no coincidieran en el tipo de HPV por el que cada integrante estuviera infectado. Se evaluó como variable cualitativa, nominal, dicotómica, obteniéndose las siguientes categorías: 0=Al menos un integrante de la pareja está infectado y 1=Ambos integrantes de la pareja no tienen infección ó ambos son positivos al menos para un tipo de HPV independientemente que no coincidan con el tipo de infección.

Concordancia de infección por grupo de riesgo de HPV

Entre aquellas parejas en las que ambos estuvieron infectados por al menos un tipo de HPV se determinó la concordancia por grupo de HPV de alto o bajo riesgo. La variable se consideró como cualitativa, nominal y dicotómica con las siguientes categorías: 0=parejas con infección concurrente no concordantes por grupo de riesgo ó 1=parejas con infección concurrente concordantes por grupo de riesgo.

Concordancia de infección tipo específica

En aquellas parejas en las que ambos integrantes presentaron al menos un tipo de HPV, se calcularon porcentajes de concordancia tipo específica (ambos integrantes de la pareja sexual que coincidieron en al menos un tipo de HPV) y para aquellas parejas con concordancia de HPV tipo específica, se determinó si las parejas fueron concordantes en un tipo, en dos tipos o en tres o más tipos de HPV. Esta variable se consideró como cualitativa, nominal, dicotómica, con las siguientes categorías: 0=parejas con infección por HPV que no concordaron con ningún tipo de HPV y 1=parejas con infección por HPV que concordaron con al menos un tipo de HPV.

Variables independientes y covariables

Para obtener información en relación a las variables de exposición se utilizó un cuestionario auto-administrado que explora variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, religión, escolaridad, nivel socio-económico y ocupación), variables del comportamiento sexual (relaciones sexuales, número de parejas sexuales antes de los 20 años, número de parejas sexuales durante toda la vida, edad de inicio de vida sexual

activa, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, antecedente de relaciones sexuales anales, antecedente de relaciones sexuales con prostitutas, uso de condón etc.), variables del comportamiento reproductivo en las mujeres (uso de métodos anticonceptivos, tipo de anticonceptivo utilizado, antecedentes de embarazos, antecedente de citología), tabaquismo y estado de circuncisión en los hombres. Todas las variables numéricas se categorizaron.

Análisis estadístico

Con los datos obtenidos en la medición basal se determinó la prevalencia de infección por HPV cualquier tipo, por grupo de riesgo y tipo específico, tanto en hombres como en sus parejas sexuales. Así mismo, se determinó la concordancia de infección en las parejas y se evaluaron los factores asociados a infección por HPV prevalente en hombres y en mujeres por separado. Se usó la prueba de McNemar para comparar la prevalencia de HPV entre hombres y sus parejas sexuales. La concordancia de estatus de HPV y la concordancia de HPV por grupo de riesgo entre parejas heterosexuales se evaluó mediante tablas de contingencia usando el estadístico Kappa. En las parejas en las que ambos presentaron infección al menos por un tipo de HPV, se obtuvieron los porcentajes de concordancia de infección tipo-específica. En aquellos con concordancia de infección tipo-específica, se determinó si fueron positivos para uno o más tipos de HPV. Los factores asociados a la positividad de HPV se evaluaron usando modelos de regresión logística, se obtuvieron razones de momios e intervalos de confianza al 95%. Los modelos fueron evaluados mediante prueba del cociente de verosimilitud.

El análisis de las mediciones de seguimiento incluyó sólo a hombres. Se determinaron las tasas de aclaramiento y de incidencia para cualquier tipo de HPV, tipos oncogénicos, tipos no oncogénicos, HPV 16 y/o 18 y por tipos específicos. La incidencia de HPV se estimó en hombres quienes al inicio del estudio fueron negativos a HPV y resultaron positivos a uno o más tipos de HPV en las mediciones de seguimiento, o bien en hombres que al inicio del estudio fueron positivos para un genotipo específico de HPV y adquirieron uno o más nuevos genotipos de HPV durante el seguimiento. En el análisis de aclaramiento se incluyeron a los hombres con HPV incidentes con al menos una medición de seguimiento posterior a la detección de HPV incidente. Para el cálculo

de las tasas de incidencia se consideró el tiempo transcurrido desde la medición basal al primer resultado positivo de HPV. El aclaramiento se expresó como la proporción de hombres con HPV incidente y que fueron negativos para dicho genotipo o grupo de riesgo en una visita de seguimiento secuencial y como la tasa de aclaramiento por 1000 meses-persona / observación posterior a la detección de una infección de HPV. El intervalo de confianza al 95% calculado para una tasa de incidencia ó depuración estimada se basó en el número de eventos modelado como una variable Poisson sobre el número total de meses-persona [75,76]. Las tasas de incidencia y depuración de HPV por 1000 meses persona se estimaron asumiendo que las infecciones por HPV se adquirieron o depuraron en el punto medio del intervalo de seguimiento en el cual se detectó la nueva infección o bien aclaró [77-79].

Para estimar la incidencia acumulada y tiempo de aclaramiento de la infección por HPV cualquier tipo y por grupo de riesgo se utilizó el método de tablas de vida, estimador de Nelson-Aalen y estimador de Kaplan-Meier [80]. Para evaluar el efecto de los potenciales factores de riesgo sobre las tasas de adquisición y depuración de infección por HPV, se usaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox. El diagnóstico de los modelos incluyó la verificación del supuesto de riesgos proporcionales y análisis de residuos de Cox-Snell. Se obtuvieron de los modelos razones de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) e IC95%, como medidas de asociación.

El análisis se efectuó con el programa estadístico Stata 9.0 (Stata Corporation, College Station, Tx).

Mayores detalles sobre el manejo estadístico de los datos se encuentran en los siguientes dos artículos generados de esta investigación:

- Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico.
- Incidencia y aclaramiento de infección por Virus del Papiloma Humano en hombres heterosexuales en un área rural del centro de México.

Resultados

Prevalencia, concordancia y determinantes de infección por HPV en parejas heterosexuales en un área rural del centro de México.

Medición basal.

La prevalencia de infección por HPV en hombres fue del 20.5% y en mujeres fue del 13.7%. Los tipos de HPV de alto riesgo encontrados con mayor frecuencia en los hombres fueron HPV 59, 18, 39 y 16, y en las mujeres fueron los tipos HPV 59, 16, 31, 52 y 58 respectivamente; mientras que los tipos de HPV de bajo riesgo encontrados con mayor frecuencia en los hombres fueron HPV 61, 62, 53, 84 y 81; y en las mujeres fueron los tipos de HPV 62, 71, 81, y 54. De las 504 parejas participantes en el estudio, la concordancia de estatus de infección por HPV fue del 79%; 34 parejas estuvieron concurrentemente infectadas (6.7%) y 21 de las 34 parejas donde ambos fueron positivas a HPV cualquier tipo (61.8%) mostraron concordancia para uno o más tipos de HPV. El principal factor de riesgo asociada a la presencia de HPV en los hombres, así como en las mujeres, fue la presencia de HPV en la respectiva pareja sexual regular (OR 5.15, IC 95% 3.01 – 8.82). En los hombres tener una historia de 10 o más parejas sexuales durante toda su vida (OR 2.5, IC 95% 1.3 – 4.8) y haber tenido relaciones sexuales con prostitutas (OR 1.7, IC 95% 1.01 – 2.8) incrementa la probabilidad de detectar DNA de HPV.

Incidencia y aclaramiento de infección por Virus del Papiloma Humano en hombres heterosexuales en un área rural del centro de México.

De los 504 hombres que aceptaron participar en el estudio, 103 (20.4%) fueron positivos a HPV cualquier tipo en la medición basal. De los 401 sujetos en riesgo para HPV cualquier tipo, 351 tuvieron al menos una medición de seguimiento. La mediana de duración del seguimiento para los sujetos en riesgo con al menos una medición de seguimiento fue de 19.77 meses [RIC: 13.1 – 25.8 meses], con una mediana de duración de 3.7 meses entre cada visita de seguimiento. De los 351 sujetos con mediciones de

seguimiento el 53% inició su vida sexual activa a la edad de los 18 años o de menor edad, el 52.4 % había tenido hasta entonces entre 1 y 2 parejas sexuales, el 80.9% no había tenido relaciones sexuales con prostitutas, el 62.9 % no había tenido relaciones sexuales anales y el 93.2 % no estaba circuncidado.

La incidencia acumulada de infección por HPV cualquier tipo a los 12 meses fue del 15% (Intervalo de confianza al 95% [95% CI, siglas en inglés], 0.12 – 0.20). Las mayores tasas de incidencia tipo específicas de HPV oncogénicos fueron para los tipos HPV16, 59, 52 y 58 respectivamente, mientras que de los HPV no oncogénicos fueron para los tipos HPV62, 71, 84 y Cp6108. A los 6 meses aproximadamente el 60%, 59% y 58% de los hombres con HPV persistieron positivos para HPV cualquier tipo, HPV oncogénico y HPV no oncogénico, respectivamente, mientras que a los 12 meses persistieron positivos el 28%, 22% y 29% en el mismo orden. Las mayores tasas de aclaramiento entre los tipos de HPV oncogénico fueron para los tipos HPV58, 56, 51 y 31 respectivamente, mientras que para los tipos de HPV no oncogénicos fueron para los tipos de HPV39, 68, 73 y 53. La mediana de tiempo de aclaramiento para infección por HPV cualquier tipo (definido como el tiempo en el cual 50% de las infecciones son depuradas) fue de 5.1 meses (RIC: 3.5 – 7.7). La duración de la infección fue igual para HPV oncogénico y no oncogénicos. El tiempo mediano de aclaramiento para HPV oncogénicos fue de 5.3 meses (RIC: 3.6 – 7.7) y para los HPV no oncogénicos fue de 5.3 meses (RIC: 3.5 – 7.7).

La presencia de HPV en la pareja sexual femenina fue el principal determinante de adquisición de infección por HPV cualquier tipo (razón de riesgo ajustado [AHR, Por sus siglas inglés], 2.1; IC95%, 1.1 – 3.8) y HPV oncogénico (AHR, 4.1; IC95%, 2.1 – 8.0) en el hombre, mientras que el antecedente de relaciones sexuales anales estuvo asociado estadísticamente con la adquisición de HPV no oncogénico (AHR, 1.8; IC95%, 1.1 – 2.9).

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos de edad, en las tasas de incidencia y mediana de tiempo de aclaramiento para HPV según potencial oncogénico.

Discusión y conclusiones

Este estudio contribuye al escaso conocimiento de la historia natural de HPV en hombres, así como al estudio de las características de HPV en parejas heterosexuales con comportamiento sexual de predominio monógamo.

Como en otros estudios, observamos que la prevalencia de HPV encontrada en hombres es mayor que la encontrada en sus parejas sexuales femeninas (20.4% vs 13.7%) [6], en conjunto, tanto en hombres como en mujeres, estas prevalencias son relativamente bajas en comparación con las encontradas en otras poblaciones con conductas sexuales predominantemente de alto riesgo [7,13].

Por otro lado encontramos una concordancia de estatus de infección por HPV en parejas del 79%, mientras que la concordancia tipo específica, fue del 61.8%. Estas concordancias fueron similares a las encontradas en los últimos tres artículos que reportan concordancia tipo específica y que van del 43 al 64.4% [65-67]. Estos altos porcentajes de correlación de infección por HPV entre parejas, son consistentes con la hipótesis de transmisión sexual [81].

Actualmente hay muchos estudios que evalúan la prevalencia de infección por HPV en hombres, sin embargo son pocos los estudios prospectivos (hasta el momento ocho), que estudian su historia natural.

Nuestro estudio muestra que la incidencia acumulada de HPV a los 12 meses en hombres es del 15%, similar al 13.4% a los 12 meses reportada en militares mexicanos [18]. Sin embargo, esta incidencia acumula al año fue mucho mayor en hombres del sur de Arizona y en jóvenes universitarios de Washington, siendo éstas del 62.4% y del 29.2% respectivamente [27, 29]. Nuestro estudio mostró un aclaramiento de infección por HPV incidentes de aproximadamente el 72% a los 12 meses, mientras que en los militares de México, la persistencia al año fue del 17.3%, es decir un aclaramiento del 82.7% y en hombres del sur de Arizona aproximadamente 75% fueron negativos para HPV cualquier tipo a los 12 meses después de la detección inicial por HPV. En este último estudio Giuliano AR y cols. mostraron que el tiempo mediano de aclaramiento para HPV cualquier tipo fue de 5.9 meses [28]. En nuestro estudio este tiempo fue de 5.1 meses.

En relación al estudio de factores de riesgo, hasta el momento se han reportado 20 estudios, la mayoría son de naturaleza transversal y gran parte de estos se han restringido a poblaciones de alto riesgo.

Al igual que los estudios de prevalencia, concordancia de infección entre parejas heterosexuales, incidencia y aclaramiento de HPV en hombres, los resultados sobre la asociación de los diferentes factores de riesgo han sido inconsistentes en relación a la dirección e intensidad del efecto y se ha observado que las asociaciones obtenidas entre factores de riesgo y la prevalencia, incidencia o persistencia de HPV varían entre las diferentes poblaciones de estudio y dependen de lo que se está analizando: detección de HPV cualquier tipo, HPV oncogénicos o HPV no oncogénicos.

Los factores asociados a infección de HPV en hombres más consistentes han sido variables de conducta sexual. En nuestro estudio, en hombres, tener una historia de 10 o más parejas sexuales en toda la vida (OR 2.5, IC95% 1.3 – 4.8) y haber tenido relaciones sexuales con prostitutas (OR 1.7 IC95% 1.01 – 2.8) incrementó la probabilidad de detección de DNA de HPV.

Por otro lado, nuestro estudio es el primero que evalúa la presencia de HPV en la pareja sexual femenina como variable asociada a prevalencia, incidencia y depuración de HPV en el hombre; siendo en efecto, la presencia de HPV en la pareja sexual femenina el principal determinante de adquisición de HPV cualquier tipo (AHR, 2.1; IC95%, 1.1 – 3.8) y de HPV oncogénico (AHR, 4.1; IC95%, 2.1 – 8.0). Así mismo el antecedente de relaciones sexuales anales se asoció significativamente con la adquisición de HPV no oncogénico (AHR, 1.8; IC95%, 1.1 – 2.9). Otras variables de conducta sexual, circuncisión, tabaquismo y variables socio-demográficas no estuvieron asociadas con la adquisición de HPV cualquier tipo, HPV oncogénico, ni HPV no oncogénico, tampoco encontramos variables asociadas a la depuración de HPV en ninguno de sus diferentes potenciales oncogénicos.

En nuestro estudio, la falta de asociación entre variables de conducta sexual y la incidencia de la infección por HPV, puede deberse a que tenemos una población de bajo riesgo, con tasas de infección por HPV relativamente bajas a través de todos los estratos. Por otro lado, una mala clasificación no diferencial de las conductas de riesgo, también es posible.

A pesar del esfuerzo en el estudio de la prevalencia, incidencia, aclaramiento y factores asociados a HPV en hombres, los resultados obtenidos hasta el momento son controversiales e inconsistentes. Esto puede ser debido en parte, a que para la identificación de DNA de HPV en los estudios publicados se han utilizado diferentes técnicas de laboratorio y diferentes métodos de muestreo, con muestreo de diferentes sitios anatómicos, además de variados instrumentos para medición de las conductas de riesgo.

Por otro lado es importante considerar que los estudios prospectivos publicados tuvieron diferentes amplitudes de tiempo entre una medición y otra, varían en el número de seguimientos y tuvieron diferentes duraciones del estudio. Por lo anterior y por diferencias entre poblaciones es difícil hacer comparaciones entre los resultados de estudios.

Es importante mencionar las limitaciones de nuestro estudio para la interpretación de resultados, entre ellas: el uso de intervalos aproximadamente cada 6 meses entre las visitas de seguimiento, puede resultar en una subestimación de la adquisición de la infección por HPV. En el análisis de aclaramiento de la infección, incluimos sólo infecciones incidentes, a pesar de esto las estimaciones de tiempo de aclaramiento pueden estar sesgadas debido a que a estas infecciones, sólo se les dió seguimiento por un corto tiempo y el aclaramiento de la infección pudo no haberse observado antes de haberse terminado el estudio. Por otro lado, la información de los potenciales factores de riesgo fue obtenida mediante auto reporte; sin embargo, debido a que los participantes no sabían de su estatus de HPV en la medición basal, es improbable una mala clasificación diferencial que pueda sesgar los resultados del estudio. Finalmente, aunque se intentó incluir una muestra representativa de hombres heterosexuales de cuatro municipios del Estado de México, la característica de autoselección de las parejas nos llevó a incluir a una mayor proporción de hombres mayores de 30 años, casados y que habitan en un área rural, por lo que las características de la población de estudio limita la generabilidad de nuestros hallazgos.

A pesar de lo anterior nuestro estudio aporta de manera muy importante al conocimiento de la historia natural de la infección por HPV en hombres en población de bajo riesgo; sin embargo, para el completo entendimiento de la historia natural de la infección por HPV en hombres y del mecanismo de transmisión de HPV en parejas heterosexuales se necesitan más estudios de cohorte que incluyan hombres y a sus parejas sexuales regulares en un amplio rango de edad y en diferentes perfiles de riesgo, considerando intervalos de seguimiento más cortos y periodos de seguimiento más largos.

Bibliografía

1. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-9.
2. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S11-25.
3. Pascual A, Pariente M, Godínez JM, Sánchez-Prieto R, Atienzar M, Segura M, Poblet E. High prevalence of human papillomavirus 16 in penile carcinoma. *Histol Histopathol.* 2007 Feb;22(2):177-83.
4. Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, Botti G, Pilotti S, Stefanon B, De Palo G, Gallo A, Buonaguro L, Buonaguro FM. Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. *Int J Cancer.* 2008 Jan 1;122(1):132-7.
5. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004 Jul 15;101(2):270-80.
6. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1044-57.
7. Revzina NV, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. *Int J STD AIDS.* 2005 Aug;16(8):528-37.
8. Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por el virus del Papiloma humano, un posible marcador biológico del comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud Publica Mex* 2002; 44:442-447.
9. Juárez-Figueroa LA, Wheeler CM, Uribe-Salas FJ, Conde-Glez CJ, Zampilpa-Mejía LG, García-Cisneros S, Hernández-Avila M. Human papillomavirus: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico City. *Sex Transm Dis.* 2001 Mar;28(3):125-30.
10. Rodríguez-Reyes, E. Rosalba, QUIÑONEZ-PEREZ, Juan M, CERDA-FLORES, Ricardo M. et al. Prevalencia del HPV en sexoservidoras de Durango, México. *Salud Publica Mex.* 2005; 47(6):393.
11. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernandez P, Salmeron J, Hernandez M. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer.* 2001 Feb 1;91(3):412-20.
12. Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Avila M, Salmerón J. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Transm Dis.* 2005 Oct;32(10):613-8.
13. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PT, Ferreccio C, Hieu NT. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005 Sep 17-23;366(9490):991-8.

14. Garcia PJ, Chavez S, Feringa B, Chiappe M, Li W, Jansen KU, Carcamo C, Holmes KK. Reproductive tract infections in rural women from the highlands, jungle, and coastal regions of Peru. *Bull World Health Organ*. 2004 Jul;82(7):483-92.
15. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jul;7(7):453-9.
16. Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduño JA, Cruz-Valdez A, Díaz V, Schiavon R, Hernández P, Kornegay JR, Hernández-Avila M, Franceschi S. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer*. 2006 Oct 15;119(8):1934-9.
17. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Hernandez-Avila M, Salmerón J, Leyva A, Meijer CJ, Walboomers JM. High prevalence of human papillomavirus infection in Mexican males: comparative study of penile-urethral swabs and urine samples. *Sex Transm Dis*. 2001 May;28(5):277-80.
18. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdéz A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E. Determinants of Prevalence, Acquisition, and Persistence of Human Papillomavirus in Healthy Mexican Military Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(7):1710-16.
19. Villanueva P, Díaz P, Guido M, Rangel A, Sotelo R, García-Carrancá A. Prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo en el epitelio anal de hombres VIH positivos. *Bioquímica*. 2002; 27(4):94-102.
20. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):218-26.
21. Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H, Rollason TP, Blomfield P, Young LS, Woodman CB. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study. *Int J Cancer*. 2005 Apr 10;114(3):498-500.
22. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis*. 2008 Jan 15;197(2):279-82.
23. Van Doornum GJ, Prins M, Juffermans LH, Hooykaas C, van den Hoek JA, Coutinho RA, Quint WG. Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. *Genitourin Med*. 1994 Aug;70(4):240-6.
24. Wikström A, Popescu C, Forslund O. Asymptomatic penile HPV infection: a prospective study. *Int J STD AIDS*. 2000 Feb;11(2):80-4.
25. Takahashi S, Shimizu T, Takeyama K, Kunishima Y, Hotta H, Koroku M, Tanda H, Saka T, Nishimura M, Iwasawa A, Furuya R, Hirose T, Kobayashi I, Kumamoto Y, Tsukamoto T. Detection of human papillomavirus DNA on the external genitalia of healthy men and male patients with urethritis. *Sex Transm Dis*. 2003 Aug;30(8):629-33.
26. Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jørgensen HO, Meijer CJ, van den Brule AJ. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jun;14(6):1528-33.

27. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi LF, Stern ME, Lee SK, O'Reilly SF, Hawes SE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis.* 2007 Oct 15;196(8):1128-36.
28. Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH, Abrahamsen M, Harris RB. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis.* 2008 Sep 15;198(6):827-35.
29. Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, Harris RB, Giuliano AR. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* 2009 Feb 1;199(3):362-71.
30. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect.* 2002 Jun;78(3):215-8
31. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, Kong HJ, Rha SH, Jung SI, Kim JI, Jung KY, van Doorn LJ, Quint W. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):468-76.
32. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 2004 Oct;31(10):601-7.
33. Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, Vanni AC, Baréa F, Frassini R, Xavier M, Paesi S. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Feb;39(2):177-87.
34. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, Markowitz LE, Giuliano AR. Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2007 Oct 15;196(8):1137-45.
35. Nyitray A, Nielson CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Dunne EF, Giuliano AR. Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Heterosexual Men. *J Infect Dis.* 2008.
36. Ng'ayo MO, Bukusi E, Rowhani-Rahbar A, Koutsky LA, Feng Q, Kwena ZA, Holmes KK. Epidemiology of human papillomavirus infection among fishermen along Lake Victoria Shore in the Kisumu District, Kenya. *Sex Transm Infect.* 2008 Feb;84(1):62-6. Epub 2007 Nov 8.
37. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, McDuffie K, Thompson P, Shvetsov YB, Ning L, Goodman MT. Circumcision and human papillomavirus infection in men: a site-specific comparison. *J Infect Dis.* 2008 Mar 15;197(6):781-3.
38. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, Papenfuss M, Abrahamsen M, Baggio ML, Silva R, Quiterio M. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer.* 2009 Mar 15;124(6):1251-7.
39. Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Muñoz N, Shah KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis.* 1997 Aug;176(2):353-61.

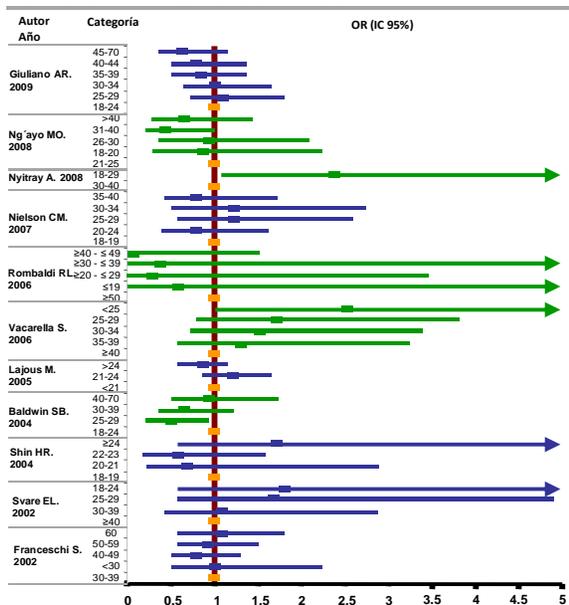
40. Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, Chichareon S, Eluf-Neto J, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX, Muñoz N. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer*. 2002 Mar 4;86(5):705-11.
41. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1105-12.
42. Buckley JD, Harris RW, Doll R, Vessey MP, Williams PT. Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet*. 1981 Nov 7;2(8254):1010-5.
43. Hippeläinen M, Syrjänen S, Hippeläinen M, Koskela H, Pulkkinen J, Saarikoski S, Syrjänen K. Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts. *Sex Transm Dis*. 1993 Nov-Dec;20(6):321-8.
44. Lytle CD, Routson LB, Seaborn GB, Dixon LG, Bushar HF, Cyr WH. An in vitro evaluation of condoms as barriers to a small virus. *Sex Transm Dis*. 1997 Mar;24(3):161-4.
45. Drew WL. Condoms and the transmission of cytomegalovirus. *Sex Transm Dis*. 1998 Oct;25(9):481-2.
46. Wald A, Langenberg AG, Link K, Izu AE, Ashley R, Warren T, Tying S, Douglas JM Jr, Corey L. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA*. 2001 Jun 27;285(24):3100-6.
47. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjosé S, Muñoz N; IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003 Nov;14(9):805-14.
48. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Inserra P. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control*. 2002 Nov;13(9):839-46.
49. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Krieger JN. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer*. 2005 Sep 10;116(4):606-16.
50. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, Scott DR, Rush BB, Lawler P, Sherman ME, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis*. 1994 Feb;169(2):235-40.
51. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, Navarro C, Moreo P, Ascunce N, Gonzalez LC, Tafur L, Gili M, Larrañaga I, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ: a case-control study in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993 Sep-Oct;2(5):415-22.
52. Schneider A, Sawada E, Gissmann L, Shah K. Human papillomavirus in women with a history of abnormal Papanicolaou smears and in their male partners. *Obstet Gynecol* 1987 Apr;69(4):554-62.
53. Schneider A, Kirchmayr R, De Villiers EM, Gissmann L. Subclinical human papillomavirus infections in male sexual partners of female carriers. *J Urol*. 1988 Dec;140(6):1431-4.
54. Konno R, Shikano K, Horiguchi M, Endo A, Chiba H, Yaegashi N, Sato S, Yajima H, Tase T, Yajima A. Detection of human papillomavirus DNA in genital condylomata in women and their

- male partners by using in situ hybridization with digoxigenin labeled probes. *Tohoku J Exp Med.* 1990 Apr;160(4):383-90.
55. Hippelainen MI, Yliskoski M, Syrjanen S, et al. Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-infected women and their male sexual partners. *Sex Transm Dis* 1994; 21:76-82. (Abstract)
 56. Baken LA, Koutsky LA, Kuypers J, et al. Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners : prevalence and type-specific concordance. *J Infect Dis* 1995; 171:429-32.
 57. Strand A, Rylander E, Wilander E, Zehbe I. HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV. *Acta Derm Venereol.* 1995 Jul;75(4):312-6. (Abstract)
 58. Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Muñoz N, Shah KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis.* 1997 Aug;176(2):353-61.
 59. Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, Chichareon S, Eluf-Neto J, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX, Muñoz N. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer.* 2002 Mar 4;86(5):705-11.
 60. Rosenblatt C, Lucon AM, Pereyra EA, Pinotti JA, Arap S, Ruiz CA. HPV prevalence among partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Feb;84(2):156-61.
 61. Ho L, Tay SK, Chan SY, Bernard HU. Sequence variants of human papillomavirus type 16 from couples suggest sexual transmission with low infectivity and polyclonality in genital neoplasia. *J Infect Dis.* 1993 Oct;168(4):803-9.
 62. Kyo S, Inoue M, Koyama M, Fujita M, Tanizawa O, Hakura A. Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *J Infect Dis.* 1994 Sep;170(3):682-5.
 63. Bar-Am A, Niv J, Jaffo A, Peyser RM. Prevalence of human papillomavirus infection and HPV DNA among male partners of Israeli women with genital premalignant and human papillomavirus lesions. *Isr J Med Sci.* 1995 Jun;31(6):349-52. (Abstract)
 64. Nicolau SM, Camargo CG, Stavale JN, et al. Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection. *Urology* 2005;65:251-5.
 65. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, van den Brule AJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41(5):612-20. Epub 2005 Jul 25.
 66. Giovannelli L, Bellavia C, Capra G, Migliore MC, Caleca M, Giglio M, Perino A, Matranga D, Ammatuna P. HPV group- and type-specific concordance in HPV infected sexual couples. *J Med Virol.* 2007 Dec;79(12):1882-8.
 67. Benevolo M, Mottolise M, Marandino F, Carosi M, Diodoro MG, Sentinelli S, Visca P, Rollo F, Mariani L, Vocaturo G, Sindico R, Terrenato I, Donnorso RP, Vocaturo A. HPV prevalence among healthy Italian male sexual partners of women with cervical HPV infection. *J Med Virol.* 2008;80(7):1275-81.

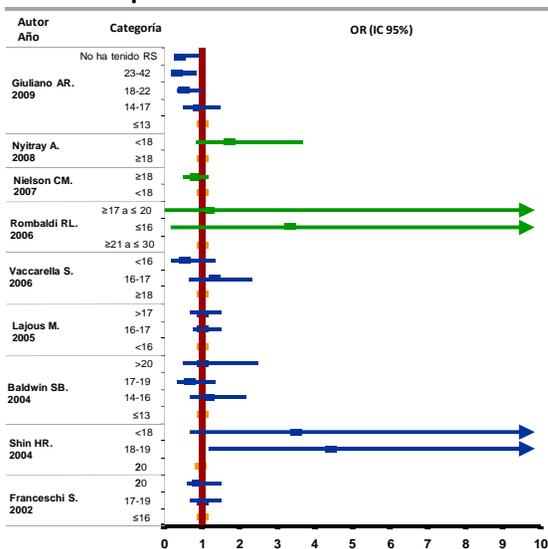
68. Aguilar LV, Lazcano-Ponce E, Vaccarella S, Cruz A, Hernandez P, Smith JS, Munoz N, Kornegay JR, Hernandez-Avila M, Franceschi S. Human papillomavirus in men: comparison of different genital sites. *Sex Transm Infect.* 2006 Feb;82(1):31-3.
69. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual.* Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Press 1989.
70. Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM: Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by single hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol* 1998, 36:3020-3027.
71. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F; WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 2005 Apr;6(4):204.
72. Gray RH, Serwadda D, Kong X, Makumbi F, Kigozi G, et al. Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2010 May 15;201(10):1455-62.
73. Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer.* 2006 Oct 1;119(7):1623-9.
74. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jun;14(6):888-94.
75. Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol* 1990; 131:373-5.
76. Dobson AJ, Kuulasmaa K, Eberle E, Scherer J. Confidence intervals for weighted sums of Poisson parameters. *Stat Med.* 1991;10:457-62.
77. Gray RH, Serwadda D, Kong X, Makumbi F, Kigozi G, et al. Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2010 May 15;201(10):1455-62.
78. Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer.* 2006 Oct 1;119(7):1623-9.
79. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jun;14(6):888-94.
80. Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research, Second Edition* 2003. UK Transplant, Bristol, UK: Chapman & Hall/CRC.
81. Rylander E, Ruusuvaara L, Almströmer MW, Evander M, Wadell G: The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol* 1994, 83:735-737.

Figura 1. Factores de riesgo de infección por VPH en hombres. Artículo de revisión.

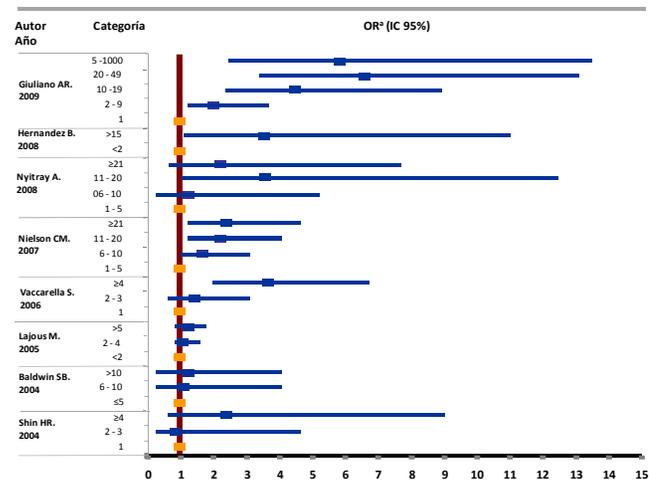
Edad al momento del estudio



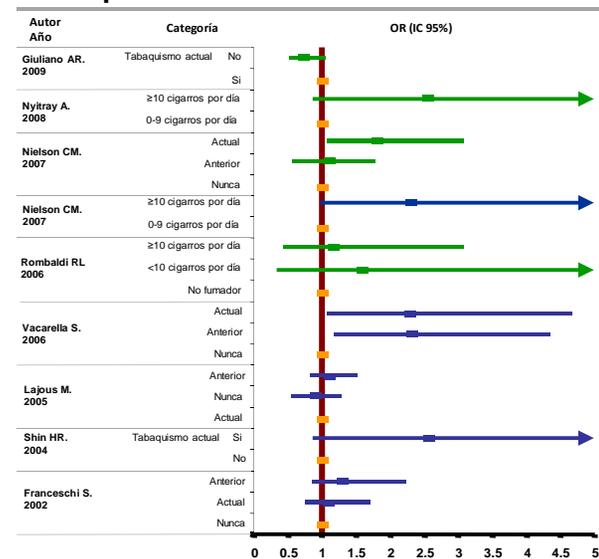
Edad a la primera relación sexual



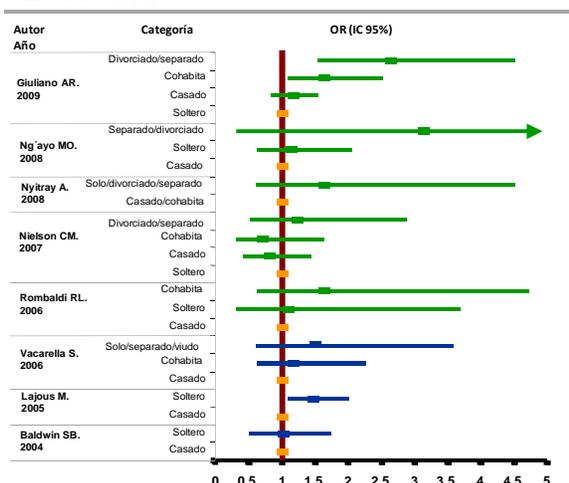
Número de parejas sexuales durante toda la vida



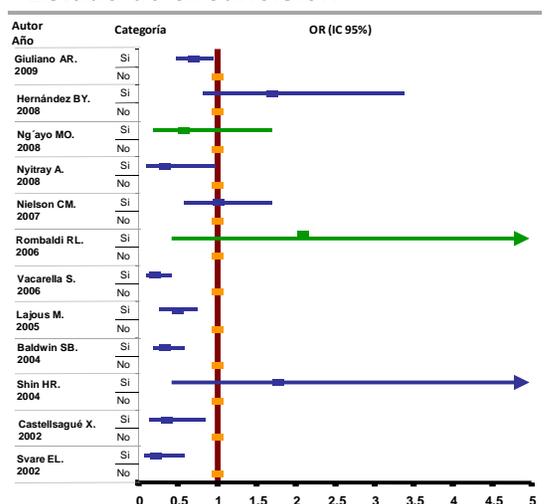
Tabaquismo



Estado civil



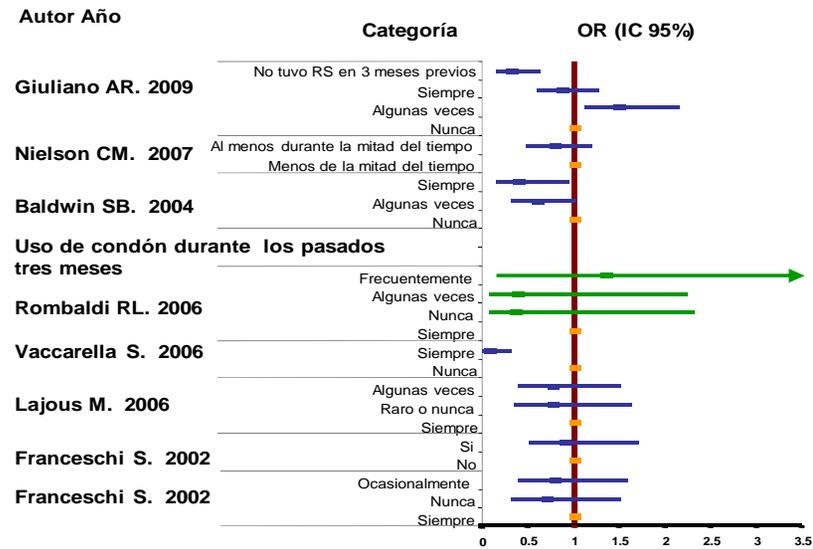
Estado de circuncisión



Nota. Puntos y líneas en verde representan OR y CI al 95% no ajustados. Puntos y líneas en azul representan OR y CI al 95% ajustados.

Figura 2. Factores de riesgo de infección por VPH en hombres. Artículo de revisión.

Uso de condón con trabajadoras del sexo comercial



Nota. Puntos y líneas en verde representan OR y CI al 95% no ajustados. Puntos y líneas en azul representan OR y CI al 95% ajustados.

Artículo:

**Prevalence, concordance and determinants of
human papillomavirus infection among
heterosexual partners in a rural region in central
Mexico**

Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico

Rocio Parada,¹ Rosalba Morales,² Anna R Giuliano,³ Aurelio Cruz,¹ Xavier Castellsagué,⁴ and Eduardo Lazcano-Ponce¹

¹Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelos, México

³H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida

⁴Cancer Epidemiology Research Program, Institut Català d'Oncologia (ICO), IDIBELL, CIBER-ESP, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

✉Corresponding author.

Abstract

Background

Although human papillomavirus (HPV) infection in heterosexual couples has been sparsely studied, it is relevant to understand disease burden and transmission mechanisms. The present study determined the prevalence and concordance of type-specific HPV infection as well as the determinants of infection in heterosexual couples in a rural area of Mexico.

Methods

A cross-sectional study was conducted in 504 clinically healthy heterosexual couples from four municipalities in the State of Mexico, Mexico. HPV testing was performed using biotinylated L1 consensus primers and reverse line blot in cervical samples from women and in genital samples from men. Thirty-seven HPV types were detected, including high-risk oncogenic types and low-risk types. Multivariate logistic regression models were utilized to evaluate factors associated with HPV.

Results

The prevalence of HPV infection was 20.5% in external male genitals and 13.7% in cervical samples. In 504 sexual couples participating in the study, concordance of HPV status was 79%; 34 partners (6.7%) were concurrently infected, and 21 out of 34 partners where both were HPV positive (61.8%) showed concordance for one or more HPV types. The principal risk factor associated with HPV DNA detection in men as well as women was the presence of HPV DNA in the respective regular sexual partner (OR = 5.15, 95%CI 3.01-8.82). In men, having a history of 10 or more sexual partners over their lifetime (OR

2.5, 95%CI 1.3 - 4.8) and having had sexual relations with prostitutes (OR 1.7, 95%CI 1.01 - 2.8) increased the likelihood of detecting HPV DNA.

Conclusions

In heterosexual couples in rural regions in Mexico, the prevalence of HPV infection and type-specific concordance is high. High-risk sexual behaviors are strong determinants of HPV infection in men.

Background

Although there is clear evidence for the influence of the male factor in the development of cervical neoplasia [1,2], HPV transmission in heterosexual couples has rarely been studied. The few studies conducted have included the male sexual partners of women with clinical HPV lesions [3-8]. In addition, heterosexual couples have been studied through controlled clinical trials to evaluate the effect of the use of condoms on the rate of persistence of flat penile lesions [9]. Previous reports from prospective studies of women initiating sexual life have estimated an accumulated HPV risk of 50% over a period of three years. The risk of HPV infection in these women increases if the male sexual partner had initiated sexual life at an early age [10]. In light of the scarce studies exploring HPV transmission among heterosexual couples, mathematical models have emerged to simulate HPV transmission dynamics. A greater transmissibility of HPV has been estimated as compared to other sexually transmitted infections, such as HIV and type 2 herpes simplex [11]. Information about HPV transmission probabilities in couples is of paramount importance to evaluate the impact of prophylactic vaccines against HPV and to monitor the distribution of specific types before and after the introduction of HPV vaccines.

The goal of the present study was to determine genital HPV prevalence in sexual couples, evaluate HPV type-specific concordance and the association of known risk factors of HPV infection in a low-risk, predominantly monogamous population.

Methods

We conducted an HPV DNA prevalence and type-specific concordance study in 504 heterosexual couples attending first-level health centers for medical attention in four municipalities belonging to the Texcoco Sanitary District in the State of Mexico, in the central region of the Mexican Republic. Three of the municipalities had rural characteristics (Atenco, Tepetlauxtoc, Texcoco) and one was semi-urban (Chimalhuacan). The study period was November 2002 to September 2003.

The study partners were identified and selected using convenience sampling in healthcare centers. First, women who consistently sought care in health centers for diverse reasons were identified and invited to participate. The women who were accepted into the study were asked to invite their regular sexual partner to participate (having been a sexual couple for six or more months even if they were not living in the same house). Subjects were invited to participate after a talk about HPV infection and its association with cervical cancer given at the participating healthcare centers. Since the professional occupation for 65% of this population is agriculture, the study was conducted during the morning hours to increase the likelihood that the male sexual partner would attend.

Sexual couples were included when both partners were available to participate in the study; excluded were sexual couples in which the female partner was pregnant or had a hysterectomy.

Male partners were instructed not to wash their genitals for at least 12 hours prior to the examination and to be sexually abstinent for three days. Female partners were asked to be sexually abstinent and not menstruating.

After receiving written informed consent guaranteeing confidentiality, and in complete privacy, a self-administered questionnaire was completed to obtain information about socioeconomic variables, educational level, smoking habits, reproductive history, use of contraceptive methods and sexual behavior factors. The couples answered the questionnaire in separate locations. The questionnaires and collection of biological samples for each partner were carried out on the same day at the corresponding health center. The study was approved by the ethical and research committees at the institutions that participated in the study. The overall response rate was 60%.

Collection of specimens

The methods used to collect the samples from the male genital area have previously been described [12]. Briefly, epithelial cells from three anatomic sites were obtained using a cytobrush and a Dacron swab: The first sample was obtained from the scrotum and the penile shaft, the second from the balano-preputial lamina, and the third from the urinary meatus. The three samples were combined into one single tube and stored.

In women, a sample of epithelial cells was taken from the exocervix and endocervical canal using a nylon cytobrush, which was rotated 360°C to assure sampling of the cervical transformation zone. All genital samples were collected by a trained doctor. All brushes containing the collected material were placed in a 5 ml aliquot of phosphate-buffered saline (PBS)/merthiolate 0.01% (v/v). The samples were maintained at -20°C for an average of 30 days, until their delivery to the laboratory. The samples were also stored at -20°C in the laboratory prior to DNA extraction.

DNA extraction

Previous to DNA extraction all samples which arrived at the lab were centrifuged at 4500 rpm for 6 minutes, after pellet was suspended in 1 ml of 0.01 M TRIS HCL pH 7.4. Briefly, genital samples were treated with proteinase K (170 ug/ml). The DNA extraction was performed with phenol-chlorophorm/isoamyl alcohol 24:1, then NaCl 5 M was added and precipitated with isopropanol. Finally pellet was suspended in 50 µl of buffer TE pH 7.6 and stored at -70°C [13].

HPV DNA amplification, detection and genotyping

HPV DNA amplification

Was performed using DNA hybridization test as described by Gravitt et al [14]. After sample extraction amplification of HPV DNA and β-globin was conducted in separate reactions. HPV DNA was amplified using biotinylated PGMY L1 consensus primer. To determine specimen adequacy, a fragment of the human β-globin gene was co-amplified with primers BGH20 and BPC04.

HPV DNA detection and genotyping

HPV detection and genotyping was performed on the products of PCR (inverse hybridization) which utilized the nylon membranes that were used for the hybridization. Each membrane contained 39 test lines, 37 of which correspond to type-specific HPV and two to the quantification of low and high concentrations of β -globin. HPV types that were considered high-risk for the development of cervical neoplasia are 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66; low-risk are 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP6108 [15]. The hybridization bands were detected using colorimetry. Membranes were interpreted using acetate that indicated the position of each HPV type. Hybridization results were independently interpreted by two reviewers. In addition, for the purpose of analysis, β -globin-negative samples that were PCR positive to HPV were considered as positive, given that competition between oligoelements from the diagnostic strips could result in a β -globin-negative specimen.

Statistical Analysis

A stratified analysis was conducted by sex and a socioeconomic level index (SLI) was created using principal component analysis with the variables education, floor material in the dwelling, availability of potable water, drainage availability, owning a vehicle and owning domestic electronic equipment such as a television, video cassette recorder, gas stove and water heater. The index obtained was categorized in tertiles to define low, medium, and high SLI. The McNemar's test was used to compare the prevalence of HPV among men and their sexual partners.

The concordance of HPV status between sexual partners and between HPV risk groups (high- and low-risk) was evaluated based on contingency tables using the Kappa statistic. Concurrence of HPV infection in heterosexual couples was defined as the presence of infection in both of the sexual partners, independently of whether or not there was HPV type concordance. For couples where both partners presented with at least one type of HPV infection, percentages for type-specific positive concordance were obtained and, for those with type-specific concordance, it was determined whether the partners were concordant for one type, two types, or three types. The association of potential determinants of HPV positivity in both men and women was evaluated using logistic regression modeling

adjusted for age and SLI, obtaining odds ratios (OR) with 95% confidence intervals. All p-values were two-sided.

Results and Discussion

Prevalence and concordance of HPV infection in sexual couples

The prevalence of HPV infection was 20.4% in men and 13.7% in women. The most frequently detected high-risk types were HPVs 59, 18, 39 and 16 among men, and HPVs 59, 16, 31, 52 and 58 among women. The most common low-risk types were HPVs 61, 62, 53, 84 and 81 among men, and HPVs 62, 71, 81 and 54 among women. Overall, the pattern of HPV type distribution was similar among men and women (Table [1](#) and Figure [Figure1](#)). Concordance of HPV status was 79%. In 138 couples of the 504 included in the study, at least one of the respective partners had some type of HPV infection (27.4%). In 69(50%) of these only the man presented some type of infection, in 35(25.4%) only the woman, and in 34(24.6%) both were infected. Among heterosexual couples in which both partners were infected, 21(61.8%) showed type-specific concordance in one or more HPV types. Overall concordance was statistically significant (Kappa = 0.28, $p < 0.001$). The most frequent HPV types found in both partners who presented type-specific concordant infection were HPVs 59, 62, 54 and 39 (Table [2](#)).

Determinants of HPV infection

Sociodemographic characteristics

In the study population, 69.4% of the couples lived in a rural area, 79.4% were married or living together, and 85.3% were Catholic. The median age for men was 38 years old and for women, 35 years. Seventy-four percent of men and 73% of women had nine or less than nine years of schooling. Forty-five percent of the men and 14% of the women were current smokers. A multiple logistic regression analysis, adjusted for age and SLI, indicated that among men, living in an urban area was significantly associated with an increased risk of penile HPV infection (OR 1.7, 95%CI 1.1 - 2.7) compared to living in a rural area. In addition, being single (OR 1.9, 95%CI 1.1 - 3.2) and having less than 7 years of schooling (OR 1.8, 95%CI 1.0 - 3.4) were variables significantly associated with an increased risk for

penile HPV infection. For women, not having a stable partner was associated with a statistically significant increase in the risk of cervical HPV infection (OR 2.8, 95%CI 1.6 - 5.0), as was being a current smoker (OR 2.0, 95%CI 1.03 - 3.7). Age, years of schooling, SLI, and religion were not associated with the presence of cervical HPV infection in women (Table 3).

Sexual behavior characteristics associated with the presence of HPV infection

Forty-eight percent of the men reported having three or more lifetime sexual partners; Compared with 9% among women. The median number of sexual intercourses per month among the partners was eight, 29% of partners reported having sexual relations between 11 and 30 times a month. Thirty-seven percent of the men and 33% of the women reported having had anal sexual relations. Circumcision was confirmed in 7% of the male participants.

Among men, initiating active sexual life before the age of 18 was positively associated with current penile HPV infection (OR 1.6, 95%CI 1.0 - 2.5) as was having had 10 or more lifetime sexual partners (OR 2.5, 95%CI 1.3 - 4.8), a history of having had sexual relations with prostitutes (OR 1.7, 95%CI 1.01 - 2.8) and not using condoms on a regular basis when having relations with prostitutes (OR 1.8, 95%CI 1.0 - 3.2) (Table 3). The percentage of men reporting having had two or more current regular sexual partners was 13.7%, 44.6% reported having had sexual intercourse with occasional partners, 21.6% with prostitutes, and 13.9% had maintained sexual relations with prostitutes while maintaining sexual relations with their regular partner (data not shown).

Among women, 4% had never been pregnant, 37.3% never had a cervical cytology, and 29.4% did not use any contraceptive method. An increased risk of cervical HPV infection was observed (OR 1.9, 95%CI 1.01 - 3.7) in women whose male partners had sexual relations with prostitutes while living together, as was for those whose partners did not use condoms while having relations with prostitutes (OR 1.9, 95%CI 1.0 - 3.6). In women, no statistically significant associations were found between sexual behavior characteristics and HPV detection (data not shown).

The presence of any HPV type infection in men was strongly associated with the presence of HPV infection in their female sexual partners (OR 5.1, 95%CI 3.0 - 8.8) (Table 4).

Conclusions

This work describes one of the first studies in a Mexican population that evaluates HPV type-specific concordance among heterosexual couples in a rural area in central Mexico. Of 138 couples where at least one partner was infected, approximately 25% ($34/138 = 24.6$) of the respective partners were simultaneously infected by HPV. Among these couples, type-specific concordance was high (61.8%). The principal predictors of HPV in men were factors related to high-risk sexual behavior. The presence of HPV in both men and women was strongly associated with the detection of HPV in their respective partners.

Studies over the past 20 years evaluating HPV infection concordance among heterosexual partners have shown many inconsistencies, reporting concordances of type-specific infection of between 2 and 87% [5,6,8,16-21]. Such heterogeneous findings may be due to the use of diverse laboratory HPV DNA detection techniques, the methods used to select the study population, and to the anatomical site being sampled (particularly in men), among other factors.

An early report on HPV concordance in heterosexual partners documented that 75% of women whose male partners had HPV were also HPV positive, while only 39% of men with HPV-positive female partners were HPV positive in semen [22]. Female partners of men with condylomatosis of the penis have also been studied, where high-risk cervical HPV has been calculated to be 27.7% and cytologic anomalies in the cervix has been estimated to be 36% [23]. The main limitation of previous studies was primarily methodological. Technological developments over the years in the area of diagnostic testing have led to more sensitive HPV DNA detection tests. Furthermore, the identification of male anatomical regions where HPV is routinely detected has recently been well studied [12]. Therefore, comparisons between population studies are greatly limited due to differences in the methods employed.

Other studies have recently shown concordance findings to be similar to those found in this study; 76% of male partners of infected women have been shown to be HPV positive

[18]. Three other studies evaluating type-specific concordance in heterosexual partners reported concordance estimates of 43% a 64.4%, although the sample size was quite small [8,19,24]. These results are consistent with the hypothesis of sexual transmission [25,26] of HPV infections.

An association between the presence of lesions in the sexual partner and the presence of HPV infection was not demonstrated in the current study as the large proportion of infections in this population was subclinical. It is possible that the combined sampling of sites of the scrotum and penile shaft, balano-preputial lamina and urinary meatus has increased the type-specific concordance value found in this study. It has been shown in a previous study that use of combined samples increases HPV DNA detection [27].

The 13.7% prevalence of HPV infection found in women is less than the prevalence of 20.4% found in men; this lower prevalence in women compared to their male partners has been observed in other studies that evaluate both men and women [27]. The natural history of HPV infection may be different between men and women due to differences between the epithelium in the cervical transformation zone and the penis. HPV DNA prevalence has been shown to be as much as two to three times higher in Mexican men than in Mexican women. With respect to women, HPV prevalence in Mexico has been reported as ranging from as little as 3.7% to as high as 48.9% [28-33] and a systematic review conducted in the United States that includes studies of prevalence in Hispanic, African-American, Asian, Caucasian and other women report prevalences between 14% and 90% [34]. Higher HPV prevalence estimates have been observed among women with high-risk sexual behavior as compared to predominantly monogamous women [35]. This is consistent with prevalence estimates derived from a population-based study of Mexican women and those from a study of women with social security health care services [30,32]. In addition, prevalence estimates in urban areas, where HPV is endemic, are greater than those observed among women in rural areas [36] and than those observed in countries with a low incidence of and mortality from cervical cancer [37]. The bimodal pattern for HPV infection by age group observed in previous studies of populations with elevated mortality due to cervical cancer [28,37] was not observed in this study of rural women, showing an

elevated prevalence of more than 14% in women older than 30 years, which was consistent up to 75 years of age, the maximum age included.

The above is a reflection of the fact that HPV prevalence of and concordance among couples is not only highly variable but also depends on the sexual behavior of the couples, the sensitivity of the tests employed, and more importantly on the differences between acquisition rates among men and women.

The identification of risk factors associated with HPV detection in our study in both men and women is consistent with that of other reports [38-48]. In men, being single and having fewer years of schooling are associated with an increased risk for HPV infection, as is being younger on sexual debut, having multiple sexual partners, and a history of having had sexual relations with prostitutes. This pattern of risk factors for penile HPV infection is similar to that found in an HPV study among Mexican soldiers [40]. For women, being single and smoking are factors clearly correlated with high-risk sexual conducts and are therefore positively associated with HPV infection, a finding that is also consistent with reports from previous studies [32,37]. In the present study, we show for Mexican men that a history of sexual relations with sex workers and inadequate use of condoms when having such sexual relations increase the risk of HPV infection in their female partners, indicating, as in many other studies, the key role of the male factor in the risk of HPV infection in the female partner.

The results of this study of couples are singularly important, in part, because this is one of the first studies to quantify type-specific HPV concordance for a female population with a pattern of sexual conduct that is predominantly monogamous. In addition, because HPV prevalence estimates in the external male genitalia was found to be two times higher than that previously reported for Mexican men with low-risk sexual behavior. These findings are bolstered by an external quality control mechanism for the determination of HPV DNA in the study population that included a determination of HPV blind to knowledge of gender and of the HPV results of the corresponding partner. Therefore, information bias with regard to the characterization of the presence of HPV DNA is improbable.

Prospective cohort studies among different populations are warranted to confirm these estimates as well as to quantify the probability of HPV transmission patterns in men and women and explore the role of potentially associated cofactors.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

RP participated in the design of the study, supervised the trial and data acquisition process, RM performed the statistical analysis, interpreted the data and wrote this paper, ARG and XC analyzed and interpreted the data, AC participated in the design of the study, ELP conceived of the study, participated in its design, coordination and wrote this paper. All authors read and approved the final manuscript.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/223/prepub>

Acknowledgements

We thank Pilar Hernández for assistance in the HPV laboratory. In addition to the participants who made this study possible, we thank the staff at participating institutions, included Local Health Services of Mexico, State who were involved with the conduct of this epidemiologic project for their dedicated efforts which were essential for its successful completion.

Financial support: Conacyt (2002-C01-7800)

This research has been conducted in compliance with all applicable federal regulations governing the protection of human subjects in research. The findings and

conclusions in this report are those of the authors and do not necessary represent the official position of the National Institute of public Health of Mexico.

Reprints or correspondence: Eduardo Lazcano-Ponce, Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad 655. Col. Santa María Ahuacatitlán. C.P. 62508, Cuernavaca, Morelos, México. Phone: 52-777-329-3003; Fax:52-777-311-1148/2219. E-mail: elazcano@correo.insp.mx .

References

1. Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, de Sanjose S, Ghaffari AM, Gonzalez LC, Gili M, Izarzugaza I, Viladiu P, Navarro C, Vergara A, Ascunce N, Guerrero E, Shah KV. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst.* 1996;**88**:1060–1067. doi: 10.1093/jnci/88.15.1060. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
2. Zunzunegui MV, King MC, Coria CF, Charlet J. Male influences on cervical cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1986;**123**:302–307. [[PubMed](#)]
3. Taner MZ, Taskiran C, Onan MA, Uluturk A, Himmetoglu O. Genital human papillomavirus infection in the male sexual partners of women with isolated vulvar lesions. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;**16**:791–794. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00376.x. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
4. Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, Vanni AC, Barea F, Frassini R, Xavier M, Paesi S. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res.* 2006;**39**:177–187. doi: 10.1590/S0100-879X2006000200003. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
5. Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Muñoz N, Shah KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis.* 1997;**176**:353–361. doi: 10.1086/514052. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
6. Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, Chichareon S, Eluf-Neto J, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX, Muñoz N. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer.* 2002;**86**:705–711. doi: 10.1038/sj.bjc.6600194. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

7. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Berkhof J, Hesselink AT, Letting M, Starink TM, Stoof TJ, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV-associated flat penile lesions in men of a non-STD hospital population: less frequent and smaller in size than in male sexual partners of women with CIN. *Int J Cancer*. 2005;**113**:36–41. doi: 10.1002/ijc.20502. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
8. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, van den Brule AJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis*. 2005;**41**:612–620. doi: 10.1086/431978. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
9. Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Starink TM, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer*. 2005;**92**:1388–1392. doi: 10.1038/sj.bjc.6602524. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
10. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis*. 2008;**197**:279–282. doi: 10.1086/524875. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
11. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol*. 2006;**163**:534–543. doi: 10.1093/aje/kwj077. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
12. Aguilar LV, Lazcano-Ponce E, Vaccarella S, Cruz A, Hernández P, Smith JS, Muñoz N, Kornegay JR, Hernández-Avila M, Franceschi S. Human papillomavirus in men: comparison of different genital sites. *Sex Transm Infect*. 2006;**82**:31–33. doi: 10.1136/sti.2005.015131. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
13. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Press; 1989.
14. Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by single hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol*. 1998;**36**:3020–3027. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

15. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 2005;**6**:204. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70086-3. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
16. Rosenblatt C, Lucon AM, Pereyra EA, Pinotti JA, Arap S, Ruiz CA. HPV prevalence among partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;**84**:156–161. doi: 10.1016/j.ijgo.2003.08.008. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
17. Hippeläinen MI, Yliskoski M, Syrjänen S, Saastamoinen J, Hippeläinen M, Saarikoski S, Syrjänen K. Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-infected women and their male sexual partners. *Sex Transm Dis.* 1994;**21**:76–82. doi: 10.1097/00007435-199403000-00004. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
18. Baken LA, Koutsky LA, Kuypers J, Kosorok MR, Lee SK, Kiviat NB, Holmes KK. Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. *J Infect Dis.* 1995;**171**:429–432. [[PubMed](#)]
19. Benevolo M, Mottolise M, Marandino F, Carosi M, Diodoro MG, Sentinelli S, Visca P, Rollo F, Mariani L, Vocaturo G, Sindico R, Terrenato I, Donnorso RP, Vocaturo A. HPV prevalence among healthy Italian male sexual partners of women with cervical HPV infection. *J Med Virol.* 2008;**80**:1275–1281. doi: 10.1002/jmv.21189. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
20. Nicolau SM, Camargo CG, Stavale JN, Castelo A, Dôres GB, Lörincz A, de Lima GR. Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection. *Urology.* 2005;**65**:251–255. doi: 10.1016/j.urology.2004.09.031. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
21. Strand A, Rylander E, Wilander E, Zehbe I. HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV. *Acta Derm Venereol.* 1995;**75**:312–316. [[PubMed](#)]
22. Kyo S, Inoue M, Koyama M, Fujita M, Tanizawa O, Hakura A. Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *J Infect Dis.* 1994;**170**:682–685. [[PubMed](#)]
23. Champion MJ, Singer A, Clarkson PK, McCance DJ. Increased risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condylomata acuminata. *Lancet.* 1985;**1**:943–946. doi: 10.1016/S0140-6736(85)91724-6. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

24. Giovannelli L, Bellavia C, Capra G, Migliore MC, Caleca M, Giglio M, Perino A, Matranga D, Ammatuna P. HPV group- and type-specific concordance in HPV infected sexual couples. *J Med Virol*. 2007;**79**:1882–1888. doi: 10.1002/jmv.21015. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
25. Rylander E, Ruusuvaara L, Almströmer MW, Evander M, Wadell G. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol*. 1994;**83**:735–737. [[PubMed](#)]
26. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CL. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;**10**:101–106. [[PubMed](#)]
27. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006;**194**:1044–1057. doi: 10.1086/507432. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
28. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernandez P, Salmeron J, Hernandez M. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2001;**91**:412–420. doi: 10.1002/1097-0215(20010201)91:3<412::AID-IJC1071>3.0.CO;2-M. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
29. Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Arreola Cháidez E, Lazcano E, Hernández-Avila M, Salmerón J. The prevalence of high-risk HPV infection in pregnant women from Morelos, México. *Salud Publica Mex*. 2005;**47**:423–429. [[PubMed](#)]
30. Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Avila M, Salmerón J. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Transm Dis*. 2005;**32**:613–618. doi: 10.1097/01.olq.0000179888.47309.db. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
31. Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por el virus del Papiloma humano, un posible marcador biológico del comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud Publica Mex*. 2002;**44**:442–447. [[PubMed](#)]
32. Juárez-Figueroa LA, Wheeler CM, Uribe-Salas FJ, Conde-Glez CJ, Zampilpa-Mejía LG, García-Cisneros S, Hernández-Avila M. Human papillomavirus: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico City. *Sex Transm Dis*. 2001;**28**:125–130. doi: 10.1097/00007435-200103000-00001. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

33. Rodríguez-Reyes ER, Quiñónez-Pérez JM, Cerda-Flores RM, Saucedo-Cardenas O, Cortés-Gutiérrez EI. Prevalencia del HPV en sexoservidoras de Durango, México. *Salud Publica Mex.* 2005;**47**:393. [[PubMed](#)]
34. Revzina NV, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. *Int J STD AIDS.* 2005;**16**:528–537. doi: 10.1258/0956462054679214. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
35. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PT, Ferreccio C, Hieu NT. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005;**366**:991–998. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67069-9. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
36. Garcia PJ, Chavez S, Feringa B, Chiappe M, Li W, Jansen KU, Carcamo C, Holmes KK. Reproductive tract infections in rural women from the highlands, jungle, and coastal regions of Peru. *Bull World Health Organ.* 2004;**82**:483–492. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
37. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;**7**:453–459. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
38. Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduno JA, Cruz-Valdez A, Diaz V, Schiavon R, Hernandez P, Kornegay JR, Hernandez-Avila M, Franceschi S. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer.* 2006;**119**:1934–1939. doi: 10.1002/ijc.21992. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
39. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Hernandez-Avila M, Salmerón J, Leyva A, Meijer CJ, Walboomers JM. High prevalence of human papillomavirus infection in Mexican males: comparative study of penile-urethral swabs and urine samples. *Sex Transm Dis.* 2001;**28**:277–280. doi: 10.1097/00007435-200105000-00007. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
40. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;**14**:1710–1716. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0926. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
41. Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jørgensen HO, Meijer CJ, van den Brule AJ. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers.

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;**14**:1528–1533. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0754. [\[PubMed\]](#) [\[Cross Ref\]](#)
42. Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduño JA, Cruz-Valdez A, Díaz V, Schiavon R, Hernández P, Kornegay JR, Hernández-Avila M, Franceschi S. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer.* 2006;**119**:1934–1939. doi: 10.1002/ijc.21992. [\[PubMed\]](#) [\[Cross Ref\]](#)
43. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi LF, Stern ME, Lee SK, O'Reilly SF, Hawes SE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis.* 2007;**196**:1117–1119. doi: 10.1086/521192. [\[PubMed\]](#) [\[Cross Ref\]](#)
44. Giuliano AR, Papenfuss M, Schneider A, Nour M, Hatch K. Risk factors for high-risk type human papillomavirus infection among Mexican-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;**8**:615–620. [\[PubMed\]](#)
45. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Cadell DM, Kurman RJ, Manos MM. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis.* 1993;**20**:274–278. doi: 10.1097/00007435-199309000-00007. [\[PubMed\]](#) [\[Cross Ref\]](#)
46. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorincz A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ.* 2000;**163**:503–508. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernández P, Salmerón J, Hernández M. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer.* 2001;**91**:412–420. doi: 10.1002/1097-0215(20010201)91:3<412::AID-IJC1071>3.0.CO;2-M. [\[PubMed\]](#) [\[Cross Ref\]](#)
48. Rousseau MC, Abrahamowicz M, Villa LL, Costa MC, Rohan TE, Franco EL. Predictors of cervical coinfection with multiple human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;**12**:1029–1037. [\[PubMed\]](#)

Table 1. Prevalence of HPV DNA in 504 heterosexual couples in central Mexico, according to sex

HPV	Men n=504		Women n=504		p*
	n	%	n	%	
Presence of HPV					
Positive	103	20.44	69	13.69	0.0009
Presence of high-risk HPV					
Positive	44	8.73	48	9.52	0.6056
Presence of low-risk HPV					
Positive	75	14.88	33	6.55	0.000
Multiple HPV infection					
One type only	79	15.67	50	9.92	0.3841
Two or more types	24	4.77	19	3.77	
Presence of HPV 16 and/or 18					
Negative	491	97.42	490	97.22	0.8348
Positive	13	2.58	14	2.78	
Positive for High-risk HPV					
16	6	1.19	10	1.98	0.2850
18	7	1.39	4	0.79	0.3173
31	1	0.20	5	0.99	0.0455
33	0	0	0	0	
35	0	0	0	0	
39	7	1.39	3	0.60	0.1025
45	2	0.40	1	0.20	0.5637
51	2	0.40	3	0.60	0.6547
52	3	0.60	5	0.99	0.4142
56	2	0.40	1	0.20	0.3173
58	3	0.60	5	0.99	0.4142
59	12	2.38	15	2.98	0.4913
66	6	1.19	3	0.60	0.2568
For low-risk HPV					
6	2	0.40	2	0.40	1.000
11	0	0	0	0	
26	0	0	0	0	
40	2	0.40	2	0.40	1.000
42	2	0.40	2	0.40	1.000
53	10	1.98	2	0.40	0.0114
54	5	0.99	4	0.79	0.6547
55	4	0.79	0	0	0.045
61	14	2.78	2	0.40	0.0013
62	11	2.18	7	1.39	0.2059
64	0	0	0	0	
67	0	0	0	0	
68	2	0.40	1	0.20	0.5637
69	0	0	1	0.20	0.3173
70	1	0.20	0	0	0.3171
71	3	0.60	5	0.99	0.4142
72	4	0.79	1	0.20	0.1797
73	2	0.40	2	0.40	1.000
81	7	1.39	4	0.79	0.3173
82	0	0	0	0	
83	1	0.20	2	0.40	0.5637
84	9	1.79	1	0.20	0.0047
IS39	0	0	0	0	
Cp6108	5	0.99	3	0.60	0.4142

* p-value obtained using McNemar's Test.

Table 2. Group and type-specific HPV concordance in 504 heterosexual couples

	Female partner				Total
	Negative	high-risk HPV	low-risk HPV	HPV Both types:	
Male partner					
Negative	366	20	10	5	401
high-risk HPV	19	5	2	2	28
low-risk HPV	45	6	9	3	63
HPV, both types	5	3	1	3	12
Total	435	34	22	13	504

Concordance of HPV status observed: 79% K= 0.28, p value <0.001.

Note: Concordance of status corresponds to the percentage of couples in which both partners were HPV negative or both were positive, independently of risk group or HPV type. Concurrent infection corresponds to the percentage of couples for which both partners were positive independently of the risk group or HPV type. Number in bold indicates couples with concurrent infection (34).

Type-specific concordance of HPV infection^a in 34 sexual couples with concurrent infection.

	N	%
No concordance	13	38.24
Concordance of at least one type	21	61.76

HPV genotypes detected in 34 sexual couples, both with infection.

No.	Male genitals' HPV type ^b	Cervical HPV type
1	53	52
2	84	84
3	39,53	39,53,81
4	51,56	56
5	61	39
6	62	62
7	59	59
8	81	6
9	62,66,cp6108	31,40,62,66,72,cp6108
10	18,81	18,81
11	6	6
12	16,39,84	54
13	16	16
14	54	54
15	52,58,61,71,81	52,58,73
16	39	39,71
17	72	53
18	55	52,58
19	59	59
20	55	18
21	62,84	16,62
22	59,62	16
23	71,73	71
24	16,59	59
25	58	66
26	66	16
27	18,39,62,66	58
28	54	54
29	68	71,83
30	61	31,61
31	31	31,81
32	40	59
33	59,84	59
34	62	62,71

^a When infection is present in both men and women and there is at least one HPV genotype in common.

^b Sample taken from the combination of epithelial cells from the middle third of the scrotum and penile shaft, the balano-preputial lamina and the urinary meatus.

Table 3. Sociodemographic and sexual conduct characteristics associated with the presence of HPV DNA among 504 heterosexual couples in central Mexico, according to sex

Variable	Men n=504 ^a				Women n=504 ^a			
	n (%)	HPV + n=103 HPV + (%)	OR ^b	CI 95%	n (%)	HPV + n=69 HPV + (%)	OR ^b	CI 95%
Age^c (years)								
18-24	40(8)	9(22.50)	1.0		64(12.7)	13(20.31)	1.0	
25-30	91(18)	17(18.68)	.77	.31 – 1.93	98(19.4)	15(15.31)	.70	.30 – 1.60
31-40	191(37.9)	29(15.18)	.61	.26 – 1.42	209(41.5)	24(11.48)	.47	.22 – 1.00
41-75	182(36.1)	48(26.37)	1.23	.54 – 2.80	133(26.4)	17(12.78)	.55	.24 – 1.23
<i>p-trend</i>				0.1999				0.1305
Place of residence								
Rural	350(69.4)	62(17.71)	1.0		350(69.4)	47(13.43)	1.0	
Urban	154(30.6)	41(26.62)	1.71	1.08 - 2.71	154(30.6)	22(14.29)	1.02	.58 – 1.79
Marital Status								
Married	400(79.4)	72(18)	1.0		400(79.4)	43(10.75)	1.0	
Single	104(20.6)	31(29.81)	1.92	1.14 – 3.25	104(20.6)	26(25.00)	2.79	1.56 - 5.00
Schooling^d								
<=6 years	174(34.5)	47(27)	1.85	.99 - 3.44	77(15.5)	8(10.39)	.70	.28 - 1.76
7-9 years	199(39.5)	37(18.6)	1.28	.70 - 2.36	286(57.6)	43(15.03)	1.17	.62- 2.19
>=10 years	131(26)	19(14.5)	1.0		134(26.9)	17(12.69)	1.0	
<i>p-trend</i>				0.0061				0.8069
Religion								
Catholic	430(85.3)	81(18.84)	1.0		430(85.3)	58(13.49)	1.0	
Other	74(14.7)	22(29.73)	1.88	1.07 - 3.31	74(14.7)	11(14.86)	1.04	.51 - 2.11
Current smoker								
No	278(55.2)	56(20.14)	1.0		435(86.3)	53(12.18)	1.0	
Yes	226(44.8)	47(20.80)	1.08	.69 - 1.69	69(13.7)	16(23.19)	1.97	1.03 - 3.75
Age on initiating sexual life								
- ≤18 years	284(56.35)	68(23.94)	1.59	1.003 - 2.52	269(53.4)	39(14.50)	1.06	.62 – 1.81
- ≥19 years	220(43.65)	35(15.91)	1.0		235(46.6)	30(12.77)	1.0	
No. of lifetime sexual partners								
- One								
- Two	185(36.7)	30(16.22)	1.0		371(73.6)	45(12.13)	1.0	
- Three to nine	76(15.1)	17(22.37)	1.49	.75 – 2.92	88(17.5)	15(17.05)	1.50	.78 - 2.85
- Ten or more	171(33.9)	31(18.13)	1.08	.62 – 1.90	45(8.9)	9(20.00)	1.69	.75 - 3.79
	72(14.3)	25(34.72)	2.54	1.34 – 4.82	--	--	--	--
<i>P-trend</i>				0.0142				0.0796
History of anal sexual relations								
- No	305(63.15)	64(20.98)	1.0		146(67)	25(17.12)	1.0	
- Yes	178(36.85)	34(19.10)	.90	.56 – 1.45	72(33)	8(11.11)	.65	.26 - 1.60
Circumcision^e								
- No	469(93)	98(20.90)	1.0		469(93)	61(13.01)	1.0	
- Yes	35(7)	5(14.29)	.61	.22 - 1.64	35(7)	8(22.86)	1.92	.82 - 4.51
History of sexual relations with prostitutes								
- No	395(78.37)	72(18.23)	1.0		--	--	--	--
- Yes	109(21.63)	31(28.44)	1.68	1.01 - 2.78	--	--	--	--
Use of condom when having sexual relations with prostitutes								
- Have not had sexual relations with prostitutes	395(78.37)	72(18.23)	1.0		--	--	--	--
- Always	34(6.75)	8(23.53)	1.46	.63 – 3.41	--	--	--	--
- Not always	75(14.88)	23(30.67)	1.78	1.004 - 3.17	--	--	--	--
<i>P-trend</i>				0.0128				

^a Due to missing data, all categories do not total 504.

^b Odds ratio and 95% confidence intervals obtained using logistic regression models adjusted for age and SLI.

^c Models adjusted for SLI only to avoid collinearity.

^d Models adjusted for age only to avoid collinearity when adjusting for SLI.

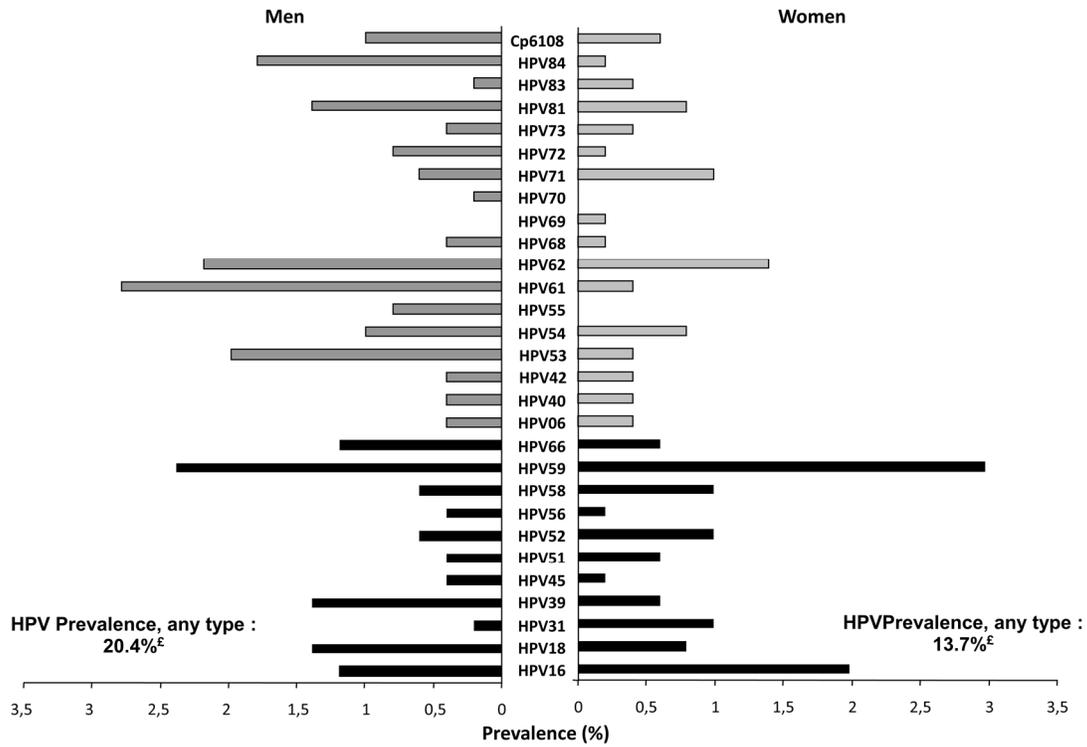
^e This variable as was asked of men only. Women were assigned the value corresponding to the antecedent of circumcision in their male sexual partner.

Table 4. Risk of HPV infection associated with the status of HPV infection in the sexual partner

Variable	Risk of HPV infection in women		OR ^a	p ^a	CI 95% ^a
	<i>Presence of HPV in men</i>	HPV positives n=69			
	n=504	%			
Presence of HPV					
Negative	401/79.56	8.73(35)	5.15	0.000	3.01 – 8.82
Positive	103/20.44	33.01(34)			
Presence of oncogenic HPV					
Negative	460	6.96(32)	7.64	0.000	3.75 – 15.56
Positive	44	36.36(16)			
Presence of nononcogenic HPV					
Negative	429	3.73(16)	7.56	0.000	3.62 – 15.79
Positive	75	22.67(17)			
Presence of HPV 16 and/or 18					
Negative	491	2.44(12)	7.25	0.016	1.44 – 36.37
Positive	13	15.38(2)			

^aOdds ratio, p-value, and CI 95% obtained using logistic regression.

Figure 1. Type specific prevalence of HPV infection in a group of heterosexual couples in central Mexico, according to sex.



£ (Mc Nemar test $p < 0.001$)

* HPV types 33, 35, 11, 26, 64, 67, 82 and IS39 were not found in men or their sex partners.

** Black bars correspond to high oncogenic risk HPV genotypes. White bars correspond to HPV types considered low oncogenic risk.

Artículo:

**Incidencia y aclaramiento de infección por
Virus del Papiloma Humano en hombres
heterosexuales en un área rural del centro de
México.**

Incidencia y aclaramiento de infección por Virus del Papiloma Humano en hombres heterosexuales en un área rural del centro de México.

Resumen

Antecedentes

El conocimiento de infección por virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés) en hombres sigue siendo limitado. La interacción sexual es un paso necesario para adquirir el HPV. El propósito de este estudio es determinar la incidencia, aclaramiento y factores asociados a infección por HPV en hombres heterosexuales con comportamiento sexual predominantemente monógamo.

Métodos

Conducimos un estudio de cohorte prospectivo en 504 hombres heterosexuales de cuatro municipios del Estado de México, México. Los participantes fueron monitorizados aproximadamente cada 6 meses, con una mediana de duración de seguimiento de 19.77 meses. La detección de DNA de HPV se realizó en muestras genitales exfoliadas mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). La información sobre factores de riesgo se obtuvo en la medición basal a través de un cuestionario auto-administrado. Los factores asociados a la incidencia y aclaramiento de infección por HPV se evaluaron a través de análisis de supervivencia.

Resultados

La incidencia acumulada de infección por HPV cualquier tipo a los 12 meses fue del 15% (Intervalo de confianza al 95% [IC], 0.12 – 0.20). Las mayores tasas de incidencia tipo específicas de HPV oncogénicos fueron para los tipos HPV16, 59, 52 y 58 respectivamente, mientras que de los HPV no oncogénicos fueron para los tipos HPV62, 71, 84 y Cp6108. Aproximadamente 72% de los hombres con HPV incidente tuvieron prueba de HPV negativa para cualquier tipo a los 12 meses. La presencia de HPV en la pareja sexual femenina fue el principal determinante de adquisición de infección por HPV cualquier tipo (razón de riesgo ajustado [AHR, por sus siglas en inglés], 2.1; IC95%, 1.1 – 3.8) y HPV oncogénico (AHR, 4.1; IC95%, 2.1 – 8.0) en el hombre, mientras que el

antecedente de relaciones sexuales anales estuvo asociado estadísticamente con la adquisición de HPV no oncogénico (AHR, 1.8; IC95%, 1.1 – 2.9).

Conclusiones

La incidencia de infección por HPV en esta población es baja, con tasas de adquisición y aclaramiento relativamente rápidas. Se confirma la importancia de la presencia de HPV en la pareja sexual como principal factor de riesgo para la adquisición de la infección.

Introducción

La infección por virus del papiloma humano (HPV) es la infección sexualmente transmisible más común en adolescentes y adultos. Está bien establecido que el HPV puede causar muchas enfermedades en mujeres y hombres que amenazan la vida; como neoplasia intra-epitelial y cánceres invasivos en la mujer [1,2], o cáncer anal en ambos sexos o de pene en el hombre [3,4,5]. De igual forma se ha demostrado que la conducta sexual masculina impacta en los índices de infección por HPV, displasias y cáncer cervical en las parejas femeninas, incluso después de ajustar por la conducta sexual femenina [6], por tal motivo, el mayor entendimiento de la infección por HPV en los hombres es un componente esencial en programas de prevención de cáncer cervical; sin embargo, al contrario que en las mujeres poco se sabe de la historia natural de la infección por HPV en hombres. A nuestro conocimiento hasta el momento hay ocho estudios prospectivos que estudian la infección por HPV en hombres [7-14]. Los ocho nos dan información de incidencias, siete de persistencia o aclaramiento [7-11,13,14], cinco evalúan factores asociados a adquisición o incidencia de HPV [7,10-12,14] y solo 3 evalúan factores asociados para persistencia o aclaramiento de HPV [10,11,14]. El propósito del presente estudio es determinar la incidencia de infección por HPV cualquier tipo, por grupo de riesgo y tipo específica y aclaramiento de la infección, así como evaluar los factores que se asocian a la infección, en hombres heterosexuales con comportamiento sexual predominantemente monógamo, residentes de un área rural de centro de México, a fin de contribuir al conocimiento de la historia natural de la infección por HPV en los hombres.

Métodos

Diseño y población de estudio

Conducimos un estudio prospectivo de la historia natural de HPV en 504 hombres heterosexuales residentes en 4 municipios pertenecientes a la jurisdicción sanitaria de Texcoco, Estado de México, en la región central de la República Mexicana. Los hombres fueron invitados a participar a través de sus parejas sexuales regulares, mismas que aceptaron participar en el estudio de HPV de parejas heterosexuales que se atienden en

clínicas de población abierta (Secretaría de salud. Primer nivel de atención) [15]. El periodo de reclutamiento fue de noviembre del 2002 a septiembre del 2003. Los criterios de elección incluyeron 1) cualquier edad, 2) ser residente permanente de los municipios de Atenco, Tepetlauxtoc, Texcoco y Chimalhuacán, 3) ser sexualmente activos 4) que acepten firmar consentimiento informado, 5) comprometerse a cumplir con mediciones de seguimiento durante un periodo de tres años 6) estar dispuesto a dar información sobre características de conducta sexual y 7) un buen estado de salud en general.

A los hombres que aceptaron participar se les programaron visitas de seguimiento cada 6 meses, para cumplir con un total de 6 visitas. En el presente estudio incluimos a 443 hombres quienes al menos cumplieron con 2 visitas. En la primera visita, en completa privacidad, se aplicó un cuestionario auto-administrado para obtener información sobre variables socio-económicas, nivel educativo, hábito tabáquico, estado de circuncisión y variables de conducta sexual. En la visita basal y en las de seguimiento se realizó examen físico y toma de muestras genitales exfoliadas para la detección de DNA de HPV con técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación de las instituciones que participaron en el estudio.

La recolección de especímenes de genitales se ha descrito previamente [16]. En breve: se obtuvieron tres muestras de células epiteliales exfoliadas procedentes de sus genitales externos. La primera procedente del tercio medio del escroto y cuerpo del pene, una segunda del surco balano-prepucial y una tercera del meato urinario. Para la recolección de las células epiteliales se utilizó un cepillo de nylon y un hisopo de dacrón. Las tres muestras fueron colocadas en una alícuota de 5 ml de solución salina buffer fosfatada (PBS, por sus siglas en inglés) para su almacenamiento. Todas las muestras se almacenaron a -20°C previo a la extracción de DNA.

Extracción de DNA de HPV

Previo a la extracción de DNA todas las muestras se centrifugaron a 4500 rpm por 6 minutos, posteriormente el precipitado se suspendió en 1 ml de 0.01 M TRIS HCL pH 7.4. Las muestras genitales fueron tratadas con proteinasa K (170 ug/ml). La extracción de DNA se realizó con fenol-cloroformo-álcool isoamílico (24:1), posteriormente se agregó NaCl 5M y se precipitó con isopropanol. Finalmente el sobrenadante se suspendió en 50 μ l de buffer TE pH 7.6 y almacenados a -70°C [17].

Detección y genotipificación de DNA de HPV

La presencia de DNA de HPV se determinó con pruebas de hibridación de DNA como lo describe Gravitt y cols. [18] Previa digestión de la muestra, la amplificación de DNA de HPV y la determinación de β -globina fue hecha en reacciones separadas. El DNA del HPV fue amplificado usando los cebadores biotinilados conocidos como PG/MY L1. Para determinar lo adecuado del espécimen, un fragmento gen humano de la globina beta fue co-amplificado con los cebadores BGH20 and BPC04.

La detección de HPV y genotipificación fue hecha sobre los productos de PCR (hibridación inversa) mismos que utilizan tirillas de naylon en las cuales fue hecha la hibridación. Cada tirilla contiene 39 líneas de prueba, 37 de ellas corresponden a pruebas de tipo específico para el HPV y 2 para la cuantificación de baja o alta concentración de β -globina. Los tipos de HPV considerados como del alto riesgo incluidos en la prueba son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66, y los tipos de HPV considerados como de bajo riesgo son: 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 y CP6108 [19]. Al final las bandas de hibridación fueron detectadas por calorimetría. La interpretación de las tirillas fue hecha usando un acetato que indica la posición de cada tipo específico de HPV. El resultado de la hibridación fue interpretado independientemente por dos revisores. Además, se tomaron en cuenta como positivas para el análisis, las muestras β -globina negativo con PCR positivo a HPV, considerando que por competencia entre los oligonucleótidos de las tirillas y los cebadores del PCR pueden negativizar la β -globina.

Análisis estadístico

Evaluamos las características sociodemográficas y características de conducta sexual de los participantes del estudio en su reclutamiento. Estas características se compararon entre los sujetos que solo se evaluaron en la medición basal y los que se evaluaron en las mediciones de seguimiento mediante la prueba estadística X^2 de Pearson.

La prevalencia en la medición basal [15], las tasas de incidencia y tasas de aclaramiento se estimaron para cualquier tipo de HPV, tipos oncogénicos, tipos no oncogénicos, HPV 16 y/o 18 y por tipos específicos de HPV. La infección por HPV oncogénico única o múltiple o infección mixta con ambos tipos (HPV oncogénico y no oncogénico), se clasificó como infección por HPV oncogénicos. La infección única o múltiple solamente con tipos de HPV no oncogénicos fue clasificada como infección no oncogénica.

La incidencia de HPV se estimó en hombres quienes al inicio del estudio fueron negativos a HPV y resultaron positivos a uno o más tipos de HPV en las mediciones de seguimiento, o bien en hombres que al inicio del estudio fueron positivos para un genotipo específico de HPV y adquirieron uno o más nuevos genotipos de HPV durante el seguimiento.

Para el cálculo de las tasas de incidencia para HPV de cualquier tipo y por grupo de riesgo (HPV oncogénico y HPV no oncogénico) se consideraron solo los hombres con resultado negativo a HPV del grupo correspondiente en la medición basal y el tiempo transcurrido desde la medición basal al primer resultado positivo de HPV. Las tasas de incidencia genotipo-específicas se calcularon en base al número de participantes con infecciones incidentes; para cada genotipo, la población en riesgo fueron hombres sin dicho genotipo en la medición basal.

El intervalo de confianza al 95% calculado para una tasa de incidencia ó depuración estimada se basó en el número de eventos modelado como una variable Poisson sobre el número total de meses-persona [20,21]. Las tasas de incidencia y depuración de HPV por 1000 meses persona se estimaron asumiendo que las infecciones por HPV se adquirieron o depuraron en el punto medio del intervalo de seguimiento en el cual se detectó la nueva infección o bien aclaró [22-24].

Para estimar la incidencia acumulada de infección por HPV de cualquier tipo, HPV oncogénico y no oncogénico se utilizó el método de tablas de vida, estimador de Nelson-Aalen y estimador de Kaplan-Meier [25]. Los patrones de asociación entre presencia de HPV en la pareja sexual y la incidencia de HPV en hombres, se evaluaron mediante el estadístico de Kaplan-Meier. Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba de Log-Rank y la prueba de Wilcoxon. El tiempo en riesgo se determinó como el tiempo en meses transcurrido desde la fecha de la medición basal hasta la mitad del intervalo entre la última fecha libre de infección y la fecha en que se detectó la nueva infección por HPV. Los sujetos que se mantuvieron libres de infección hasta el final del seguimiento se censuraron en la fecha del último seguimiento.

En el análisis de aclaramiento se incluyeron a los hombres con HPV incidentes con al menos una medición de seguimiento posterior a la detección de HPV incidente. El aclaramiento se expresó como la proporción de hombres con HPV incidente y que fue negativo para dicho genotipo o grupo de riesgo en una visita de seguimiento secuencial y como la tasa de aclaramiento por 1000 meses-persona / observación posterior a la detección de una infección de HPV. El tiempo de aclaramiento o duración de una infección por HPV se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha a mitad del intervalo entre la última medición negativa y primer resultado positivo de HPV, al punto medio del intervalo entre la última visita con resultado positivo y primer visita secuencial con resultado negativo a HPV [23,24]. Los participantes que no depuraron la infección se censuraron en la fecha del último resultado positivo. La duración de la infección se estimó usando el método de Kaplan-Meier.

Para evaluar el efecto de los potenciales factores de riesgo sobre las tasas de adquisición y depuración de infección por HPV, se usaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox [12,23,25]. El riesgo de adquirir una infección por HPV se estimó para cualquier tipo de HPV, HPV oncogénicos y HPV no oncogénicos. En este análisis se evaluaron como potenciales factores de riesgo características de conducta sexual y características sociodemográficas medidas al inicio del estudio. Las variables que se encontraron asociadas con un valor de $p < 0.1$ en el análisis univariado, se incluyeron en modelos multivariados. Los predictores univariados no incluidos en el modelo se evaluaron como confusores, si se observaba un cambio igual o mayor al 15% en cualquiera de los

efectos estimados, las variables se incluyeron en el modelo. El diagnóstico de los modelos incluyó la verificación del supuesto de riesgos proporcionales y análisis de residuos de Cox-Snell. Se obtuvieron de los modelos razones de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) e IC95%, como medidas de asociación.

El análisis se efectuó con el programa estadístico Stata 9.0 (Stata Corporation, Collage Station, Tx).

Resultados

De los 504 sujetos que aceptaron participar en el estudio, 103 (20.4%) fueron positivos a HPV cualquier tipo en la medición basal (dato no mostrado en tablas). De los 401 sujetos en riesgo para HPV cualquier tipo, 351 tuvieron al menos una medición de seguimiento. La mediana de duración del seguimiento para los sujetos en riesgo con al menos una medición de seguimiento fue de 19.77 meses [Rango inter-cuartil (RIC), 13.1 – 25.8 meses], con una mediana de duración de 3.7 meses entre cada visita de seguimiento.

La distribución de las características sociodemográficas y de conducta sexual de la cohorte en estudio se muestra en la tabla 1. En la medición basal la mediana de edad de los 401 hombres en riesgo para cualquier tipo de HPV fue de 36 años (RIC: 30-44 años), la mediana de inicio de vida sexual activa fue de 18 años (RIC: 17-20 años) y la mediana del número de parejas sexuales durante toda la vida fue de 1 (RIC: 1-2). En la Tabla 1 observamos la distribución de las características basales de los hombres en riesgo con al menos una medición de seguimiento comparados con sujetos en riesgo sin mediciones de seguimiento. Entre los hombres con mediciones de seguimiento hubo una mayor proporción de hombres en el grupo de edad de 31 a 40 años ($p=0.042$), una mayor proporción de hombres que habitan en área rural ($p=0.003$) y una mayor proporción de hombres casados ($p=0.002$) en relación a los hombres que no tuvieron mediciones de seguimiento. De los 351 sujetos con mediciones de seguimiento el 53% inició su vida sexual activa a la edad de los 18 años o de menor edad, el 52.4 % había tenido hasta entonces entre 1 y 2 parejas sexuales, el 80.9% no había tenido relaciones sexuales con prostitutas, el 62.9 % no había tenido relaciones sexuales anales y el 93.2 % no estaba circuncidado.

La tasa de incidencia estimada de infección por HPV cualquier tipo fue de 12.3/1000 meses-persona (IC95%, 9.8 – 15.2), la tasa de incidencia de infección por HPV oncogénicos fue de 5.6/1000 meses-persona (IC95%, 4.1 – 7.4) y por HPV no oncogénico fue de 9.2/1000 meses-persona (IC95%, 7.2 – 11.7). Las mayores tasas de incidencia tipo específicas de HPV oncogénicos fueron para los tipos HPV16, 59, 52 y 58 respectivamente, mientras que de los HPV no oncogénicos, las mayores tasas fueron para los tipos HPV62, 71, 84 y Cp6108 (Tabla 2 y figura 2). La incidencia acumulada de infección por HPV en los hombres se muestra en la figura 1. La incidencia de infección por HPV cualquier tipo a los 12 meses fue de 15% y a los 40 meses del 31%. En general la proporción de los hombres que adquiere infección por HPV No oncogénico a los 12 meses fue mayor que la proporción de hombres que adquiere HPV oncogénico (12% vs 7%).

La tasa de aclaramiento por 1000 meses-persona para HPV cualquier tipo fue de 79.5/1000 meses-persona (IC95%, 57.3 – 107.4), para HPV oncogénico fue de 93.7/1000 meses-persona (IC95%, 58.7 – 141.8) y para HPV no oncogénico de 87.5/1000 meses-persona (IC95%, 61.9 – 120.1). Las mayores tasas de aclaramiento entre los tipos de HPV oncogénico fueron para los tipos HPV58, 56, 51 y 31 respectivamente, mientras que para los tipos de HPV no oncogénicos fueron para los tipos de HPVis39, 68, 73 y 53 (Tabla 2).

En la figura 1 observamos que a los 6 meses aproximadamente el 60%, 59% y 58% de los hombres con HPV persistieron positivos para HPV cualquier tipo, HPV oncogénico y HPV no oncogénico, respectivamente, mientras que a los 12 meses persistieron positivos el 28%, 22% y 29% en el mismo orden. La mediana de tiempo de aclaramiento para infección por HPV cualquier tipo (definido como el tiempo en el cual 50% de las infecciones son depuradas) fue de 5.1 meses (RIC: 3.5 – 7.7). La duración de la infección fue igual para HPV oncogénico y no oncogénicos. El tiempo mediano de aclaramiento para HPV oncogénicos fue de 5.3 meses (RIC: 3.6 – 7.7) y para los HPV no oncogénicos fue de 5.3 meses (RIC: 3.5 – 7.7) Tabla 2 y figura 1. Las medianas de tiempo de aclaramiento para HPV tipo específicos se muestran en la tabla 2 y figura 2.

Factores asociados a la adquisición y aclaramiento de infección por HPV.

La tabla 3 presenta la asociación observada de algunas características socio-demográficas y de conducta sexual de interés, con la adquisición de infección por HPV cualquier tipo, oncogénico y no oncogénico en modelos univariados y multivariados. Se observa un importante incremento en el riesgo de adquirir una nueva infección por HPV cualquier tipo en hombres cuyas parejas sexuales tienen la presencia de HPV, dicha asociación se mantuvo en el análisis ajustado por la edad actual del hombre, estado civil, tabaquismo, edad de inicio de vida sexual activa, antecedentes de relaciones sexuales anales y estado de circuncisión (HR, 2.1 IC95%: 1.1 – 3.8). De igual forma, en el análisis univariado y multivariado observamos que la presencia de infección por HPV cualquier tipo en la pareja sexual femenina se asoció significativamente con la adquisición de infección por HPV oncogénico en el hombre (HR, 4.1 IC95%: 2.1 – 8.0), sin embargo, esta asociación no fue observada al evaluar la adquisición de HPV no oncogénicos, pero sí el antecedente de relaciones sexuales anales, que estuvo asociado estadísticamente con la adquisición de HPV no oncogénico (AHR, 1.8; IC95%, 1.1 – 2.9). Las asociaciones anteriores se mantuvieron incluso al ajustar por otros factores de interés como: nivel socio-económico, religión, número de parejas sexuales durante toda la vida y uso de condón (datos no mostrados en tablas). La figura 3 nos muestra que los hombres con parejas sexuales HPV positivas tienen mayor riesgo de infección por HPV cualquier tipo e infección por HPV oncogénico, en relación a los hombres con parejas sexuales HPV negativas (Log-Rank $p=0.0083$ y Log-Rank $p=0.0160$ respectivamente).

No se encontraron factores asociados al aclaramiento de infección por HPV cualquier tipo, HPV oncogénico, ni HPV no oncogénico, en el análisis univariado ni multivariado (Datos no mostrados en tablas).

La Figura 4 nos muestra que no hay diferencia estadísticamente significativa entre grupos de edad, en las tasas de incidencia y mediana de tiempo de aclaramiento para HPV según potencial oncogénico.

Discusión

Nuestro estudio contribuye al todavía escaso conocimiento de la historia natural de la infección por HPV en hombres heterosexuales. Así mismo evaluamos los factores asociados a la adquisición y aclaramiento de la infección de HPV cualquier tipo, HPV oncogénico y HPV no oncogénico, considerando como un factor de fundamental importancia para la historia natural de la infección, la presencia de HPV en la pareja sexual femenina.

Actualmente hay numerosos estudios sobre la prevalencia de infección por HPV en hombres [26], sin embargo hasta el momento solo son ocho los estudios prospectivos que estudian su historia natural [7-14].

Nuestro estudio muestra que la incidencia acumulada de HPV a los 12 meses en hombres es del 15%, similar al 13.4% a los 12 meses reportada en militares mexicanos y al 13.8% reportada a los 8 meses en militares de Dinamarca. Sin embargo esta incidencia acumula al año fue mucho mayor en hombres del sur de Arizona y en jóvenes universitarios de Washington, siendo estas del 29.2% y del 62.4% respectivamente. Nuestro estudio mostró un aclaramiento de infección por HPV incidentes de aproximadamente el 72% a los 12 meses. Un estudio realizado en Japón en estudiantes universitarios en comparación con pacientes con uretritis, mostró que en los sujetos clínicamente sanos el 87.5% de la infección por HPV persistía a los 30 días, en los pacientes con uretritis persistía el 100% a los tres meses y a los 6 meses el 0%. En los militares de Dinamarca a los 8 meses se mostró una persistencia del 18.4%, en los militares de México, la persistencia al año fue del 17.3%. En hombres del sur de Arizona aproximadamente 75% fueron negativos para HPV cualquier tipo a los 12 meses después de la detección inicial por HPV. En este último estudio Giuliano AR y cols. mostraron que el tiempo mediano de aclaramiento para HPV cualquier tipo fue de 5.9 meses [13]. En nuestro estudio este tiempo fue de 5.1 meses. Es importante considerar que los estudios mencionados tuvieron diferentes amplitudes de tiempo entre una medición y otra, varían en el número de seguimientos y tuvieron diferentes duraciones del estudio. Por ejemplo el estudio de Kjaer SK et al. Tuvo una medición basal y solo una medición de seguimiento a los 6-8 meses; el estudio de Lajous M, et al. Tuvo solo dos mediciones con un año de distancia entre la primera y segunda medición. El estudio de Partridge JM y cols. Incluyó sujetos con al menos 2 mediciones y

hasta un máximo de 10, con intervalos de tiempo entre cada medición de 4 meses durante un periodo de 3 años; mientras que en el estudio de Giuliano AR y cols. Se realizaron medición basal y tres mediciones de seguimiento a los 6, 12 y 18 meses. Nuestro estudio incluyó sujetos con medición basal y al menos una medición de seguimiento y hasta 5, con intervalos de tiempo entre cada seguimiento de aproximadamente 6 meses. Por lo anterior, por diferencias entre poblaciones y por las diferentes técnicas de muestreo, es difícil hacer comparaciones entre los resultados de estudios.

Se han reportado hasta el momento 20 estudios sobre factores de riesgo para la infección por HPV en hombres, la mayoría de estos son de naturaleza transversal [15,27-36], tres de casos y controles [37-39] y seis de cohorte [7,9-12, 14]. Gran parte de estos estudios se han restringido a poblaciones de alto riesgo como aquellos que visitan clínicas de enfermedades de transmisión sexual, reclutas del ejército o parejas masculinas de mujeres con enfermedades asociadas a HPV. En general los resultados sobre la asociación de los diferentes factores de riesgo han sido inconsistentes en relación a la dirección e intensidad del efecto. Se ha observado que las asociaciones obtenidas entre factores de riesgo y la prevalencia, incidencia o persistencia de HPV varían entre las diferentes poblaciones de estudio y dependen de lo que se está analizando: detección de HPV cualquier tipo, HPV oncogénicos o HPV no oncogénicos [27,28,32,36].

Hasta el momento el presente estudio es el primero que evalúa la presencia de HPV en la pareja sexual femenina como variable asociada a la incidencia y depuración de HPV en el hombre; siendo en efecto en nuestro estudio, la presencia de HPV en la pareja sexual femenina el principal determinante de adquisición de HPV cualquier tipo (AHR, 2.1; IC95%, 1.1 – 3.8) y de HPV oncogénico (AHR, 4.1; IC95%, 2.1 – 8.0). Por otro lado el antecedente de relaciones sexuales anales se asoció significativamente con la adquisición de HPV no oncogénico (AHR, 1.8; IC95%, 1.1 – 2.9), resultado consistente con el estudio de Lajous M y cols. donde se reporta un incremento en el riesgo 5 veces mayor, de adquisición de HPV en hombres que tienen relaciones sexuales anales con hombres [11], y con el estudio de Moscicki AB y cols., que reporta un incremento en el riesgo siete veces mayor de infección por HPV anal en mujeres jóvenes heterosexuales que reportan antecedente de relaciones sexuales anales [40]. Otras variables de conducta sexual (edad de inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales durante toda la vida, número de

parejas sexuales antes de los 20 años, uso de condón), circuncisión, tabaquismo y variables sociodemográficas (edad, estado civil, nivel socio-económico, escolaridad y religión) no estuvieron asociadas con la adquisición de HPV cualquier tipo, HPV oncogénico ni HPV no oncogénico. Tampoco encontramos variables asociadas a la depuración de HPV en ninguno de sus diferentes potenciales oncogénicos.

En nuestro estudio, como en el realizado por Giuliano AR y cols. [13], no se observó un patrón claro en la adquisición y aclaramiento de HPV en sus diferentes potenciales oncogénicos por grupos de edad, como se ha demostrado en otros estudios [41]. Los principales predictores de infección por HPV han sido variables de conducta sexual, sin embargo en grupos de mayor riesgo no se han identificado estas asociaciones, esto es debido probablemente a que las tasas basales de infección por HPV en población masculina de alto riesgo son relativamente altas y a través de todos los niveles de promiscuidad [37,42]. Otra explicación a esta falta de asociación puede deberse a muestras relativamente pequeñas o bien a que los participantes no dan información exacta de su historia sexual o prácticas actuales, lo que puede llevarnos a una mala clasificación de potenciales conductas de riesgo.

En nuestro estudio la falta de asociación entre variables de conducta sexual y la incidencia de la infección por HPV puede deberse, de manera similar a lo anteriormente mencionado, a que tenemos una población de bajo riesgo, con tasas de infección por HPV relativamente bajas a través de todos los estratos. Por otro lado una mala clasificación de conductas de riesgo no diferencial también es posible.

De igual forma y como en algunos otros estudios, no encontramos el efecto protector esperado de la circuncisión y el uso del condón sobre la adquisición y aclaramiento de HPV, esto puede ser atribuido a que el efecto de la circuncisión puede estar limitado a ciertos sitios del pene y de manera similar el efecto protector del condón estaría más asociado con HPV en los sitios cubiertos con el condón [32]. En nuestro estudio no podemos hacer diferencia de los sitios infectados, ya que las muestras tomadas del escroto y cuerpo del pene, surco balano-prepucial y del meato urinario fueron combinadas. Por otro lado la falta de asociación entre el uso de condón y la infección por HPV, se ha atribuido a aspectos conductuales, por la dificultad de usar el condón consistentemente en relaciones

estables, y aspectos biológicos por ejemplo, debido a la extensión de la infección por HPV fuera del área anatómica cubierta por el condón [38].

El consumo del tabaco se considera como un indicador de conducta sexual de alto riesgo y se ha identificado como un factor de riesgo para la detección de HPV en hombres [30], así como para la persistencia de infección por HPV y con el cáncer anal y de pene en hombres [5,43], sin embargo, los resultados de los estudios que han evaluado su efecto han sido inconsistentes. En nuestro estudio tampoco encontramos asociación entre tabaquismo e incidencia de HPV.

Es importante mencionar las limitaciones del estudio para la interpretación de resultados. Entre ellas; el uso de intervalos aproximadamente cada 6 meses entre las visitas de seguimiento, puede resultar en una subestimación de la adquisición de la infección por HPV. En el análisis de aclaramiento de la infección, incluimos solo infecciones incidentes, evitando el sesgo de duración de la infección al incluir infecciones prevalentes, por ser incierto cuanto tiempo se tenía con la infección antes del ingreso al estudio. Sin embargo, aún así, con la inclusión de infecciones incidentes, las estimaciones de tiempo de aclaramiento pueden estar sesgadas debido a que a estas infecciones, solo se les dió seguimiento por un corto tiempo y el aclaramiento de la infección pudo no haberse observado antes de haberse terminado el estudio. Además, por el corto tiempo de seguimiento en las infecciones incidentes, no pudimos confirmar el aclaramiento con un resultado negativo subsecuente. Por otro lado la información de los potenciales factores de riesgo fue obtenida mediante auto reporte; sin embargo, debido a que los participantes no sabían de su estatus de HPV en la medición basal, es improbable una mala clasificación diferencial que pueda sesgar los resultados del estudio. Finalmente, aunque se intentó incluir una muestra representativa de hombres heterosexuales de cuatro municipios del Estado de México, la característica de autoselección de las parejas nos llevó a incluir a una mayor proporción de hombres mayores de 30 años, casados y que habitan en un área rural, por lo que las características de la población de estudio limita la generabilidad de nuestros hallazgos.

Nuestro estudio aporta de manera muy importante al conocimiento de la historia natural de la infección por HPV en hombres en población de bajo riesgo; sin embargo, se necesitan más estudios de cohorte que incluyan hombres en un amplio rango de edad y en

diferentes perfiles de riesgo, considerando intervalos de seguimiento más cortos y periodos de seguimiento más largos.

Referencias

1. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-9.
2. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S11-25.
3. Pascual A, Pariente M, Godínez JM, Sánchez-Prieto R, Atienzar M, Segura M, Poblet E. High prevalence of human papillomavirus 16 in penile carcinoma. *Histol Histopathol.* 2007 Feb;22(2):177-83.
4. Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, Botti G, Pilotti S, Stefanon B, De Palo G, Gallo A, Buonaguro L, Buonaguro FM. Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. *Int J Cancer.* 2008 Jan 1;122(1):132-7.
5. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004 Jul 15;101(2):270-80.
6. Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, de Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, Gili M, Izarzugaza I, Viladiu P, Navarro C, Vergara A, Ascunce N, Guerrero I, Shah KV. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Aug 7;88(15):1060-7.
7. Van Doornum GJ, Prins M, Juffermans LH, Hooykaas C, van den Hoek JA, Coutinho RA, Quint WG. Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. *Genitourin Med.* 1994 Aug;70(4):240-6.
8. Wikström A, Popescu C, Forslund O. Asymptomatic penile HPV infection: a prospective study. *Int J STD AIDS.* 2000 Feb;11(2):80-4.
9. Takahashi S, Shimizu T, Takeyama K, Kunishima Y, Hotta H, Koroku M, Tanda H, Saka T, Nishimura M, Iwasawa A, Furuya R, Hirose T, Kobayashi I, Kumamoto Y, Tsukamoto T. Detection of human papillomavirus DNA on the external genitalia of healthy men and male patients with urethritis. *Sex Transm Dis.* 2003 Aug;30(8):629-33.
10. Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jørgensen HO, Meijer CJ, van den Brule AJ. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jun;14(6):1528-33.
11. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdéz A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E. Determinants of Prevalence, Acquisition, and Persistence of Human Papillomavirus in Healthy Mexican Military Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(7):1710-16.
12. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi LF, Stern ME, Lee SK, O'Reilly SF, Hawes SE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis.* 2007 Oct 15;196(8):1128-36.
13. Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH, Abrahamsen M, Harris RB. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis.* 2008 Sep 15;198(6):827-35.
14. Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, Harris RB, Giuliano AR. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* 2009 Feb 1;199(3):362-71.

15. Parada R, Morales R, Giuliano AR, Cruz A, Castellsagué X, Lazcano-Ponce E. Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico. *BMC Infect Dis.* 2010 Jul 28;10:223.
16. Aguilar LV, Lazcano-Ponce E, Vaccarella S, Cruz A, Hernández P, Smith JS, Muñoz N, Kornegay JR, Hernández-Avila M, Franceschi S: Human papillomavirus in men: comparison of different genital sites. *Sex Transm Infect* 2006, 82:31-33.
17. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual.* Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Press 1989.
18. Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM: Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by single hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol* 1998, 36:3020-3027.
19. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F; WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 2005 Apr;6(4):204.
20. Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol* 1990; 131:373-5.
21. Dobson AJ, Kuulasmaa K, Eberle E, Scherer J. Confidence intervals for weighted sums of Poisson parameters. *Stat Med.* 1991;10:457-62.
22. Gray RH, Serwadda D, Kong X, Makumbi F, Kigozi G, et al. Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2010 May 15;201(10):1455-62.
23. Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer.* 2006 Oct 1;119(7):1623-9.
24. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jun;14(6):888-94.
25. Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research, Second Edition* 2003. UK Transplant, Bristol, UK: Chapman & Hall/CRC.
26. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1044-57. Epub 2006 Sep 12.
27. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect.* 2002 Jun;78(3):215-8
28. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, Kong HJ, Rha SH, Jung SI, Kim JI, Jung KY, van Doorn LJ, Quint W. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):468-76.
29. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 2004 Oct;31(10):601-7.
30. Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduño JA, Cruz-Valdez A, Díaz V, Schiavon R, Hernández P, Kornegay JR, Hernández-Avila M, Franceschi S. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer.* 2006 Oct 15;119(8):1934-9.

31. Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, Vanni AC, Baréa F, Frassini R, Xavier M, Paesi S. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Feb;39(2):177-87.
32. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, Markowitz LE, Giuliano AR. Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2007 Oct 15;196(8):1137-45.
33. Nyitray A, Nielson CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Dunne EF, Giuliano AR. Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Heterosexual Men. *J Infect Dis.* 2008.
34. Ng'ayo MO, Bukusi E, Rowhani-Rahbar A, Koutsky LA, Feng Q, Kwena ZA, Holmes KK. Epidemiology of human papillomavirus infection among fishermen along Lake Victoria Shore in the Kisumu District, Kenya. *Sex Transm Infect.* 2008 Feb;84(1):62-6.
35. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, McDuffie K, Thompson P, Shvetsov YB, Ning L, Goodman MT. Circumcision and human papillomavirus infection in men: a site-specific comparison. *J Infect Dis.* 2008 Mar 15;197(6):781-3.
36. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, Papenfuss M, Abrahamsen M, Baggio ML, Silva R, Quiterio M. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer.* 2009 Mar 15;124(6):1251-7.
37. Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Muñoz N, Shah KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis.* 1997 Aug;176(2):353-61.
38. Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, Chichareon S, Eluf-Neto J, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX, Muñoz N. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer.* 2002 Mar 4;86(5):705-11.
39. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11;346(15):1105-12.
40. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powell K, Hanson E, Miller SB, Farhat S, Palefsky J. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Feb;8(2):173-8.
41. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005 Jun 1;191(11):1808-16.
42. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, Navarro C, Moreo P, Ascunce N, Gonzalez LC, Tafur L, Gili M, Larrañaga I, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ: a case-control study in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993 Sep-Oct;2(5):415-22.
43. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Krieger JN. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer.* 2005 Sep 10;116(4):606-16.

Tabla 1. Distribución de características sociodemográficas y de conducta sexual en hombres heterosexuales con evaluación solo en la medición basal y en hombres que cumplieron con las mediciones de seguimiento.

Características	Hombres en riesgo Negativos a cualquier tipo de HPV en la medición basal n=401		Hombres en riesgo en la medición basal sin mediciones de seguimiento n=50		Hombres en riesgo con al menos una medición de seguimiento n=351		p*
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Edad (años)							
18-24	31	(7.7)	8	(16)	23	(6.5)	0.042
25-30	74	(18.5)	12	(24)	62	(17.7)	
31-40	162	(40.4)	14	(28)	148	(42.2)	
41-75	134	(33.4)	16	(32)	118	(33.6)	
Lugar de residencia							
Rural	288	(71.8)	27	(54)	261	(74.4)	0.003
Urbana	113	(28.2)	23	(46)	90	(25.6)	
Nivel socio economico							
Bajo	133	(33.6)	10	(20.4)	123	(35.4)	0.111
Medio	132	(33.3)	19	(38.8)	113	(32.6)	
Alto	131	(33.1)	20	(40.8)	111	(32.0)	
Estado Marital							
Casado	328	(81.8)	33	(66)	295	(84.1)	0.002
Soltero	73	(18.2)	17	(34)	56	(15.9)	
Escolaridad							
<=6 años	127	(31.7)	16	(32)	111	(31.6)	0.736
7-9 años	162	(40.4)	18	(36)	144	(41.0)	
>=10 años	112	(27.9)	16	(32)	96	(27.4)	
Religión							
Católica	349	(87.0)	43	(86)	306	(87.2)	0.816
Otra	52	(13.0)	7	(14)	45	(12.8)	
Tabaquismo actual							
No	222	(55.4)	22	(44)	200	(57.0)	0.084
Yes	179	(44.6)	28	(56)	151	(43.0)	
Edad de inicio de vida sexual							
≤18 años	216	(53.9)	30	(60)	186	(53.0)	0.352
≥19 años	185	(46.1)	20	(40)	165	(47.0)	
No. de parejas sexuales durante su vida							
1	155	(38.7)	19	(38)	136	(38.7)	0.415
2	59	(14.7)	11	(22)	48	(13.7)	
3-9	140	(34.9)	14	(28)	126	(35.9)	
≥ 10	47	(11.7)	6	(12)	41	(11.7)	
Antecedente de relaciones sexuales anales							
No	241	(62.6)	29	(60.4)	212	(62.9)	0.739
Si	144	(37.4)	19	(39.6)	125	(37.1)	
Circuncisión*							
No	371	(92.5)	44	(88)	327	(93.2)	0.194
Si	30	(7.5)	6	(12)	24	(6.8)	
Antecedente de relaciones sexuales con prostitutas							
No	323	(80.5)	39	(78)	284	(80.9)	0.627
Si	78	(19.5)	11	(22)	67	(19.1)	
Uso se condón cuando se tienen relaciones sexuales con prostitutas							
Nunca ha tenido relaciones sexuales con prostitutas							0.790
Siempre	323	(80.5)	39	(78)	284	(80.9)	
No siempre	26	(6.5)	3	(6)	23	(6.6)	
	52	(13.0)	8	(16)	44	(12.5)	

* Valor de p obtenido mediante prueba Chi cuadrada.

Tabla 2. Incidencia y depuración de DNA de HPV en hombres heterosexuales en un área del centro de México

Tipo de HPV	Tasas de incidencia ^a				Tasas de aclaramiento ^b					
	Infecciones incidentes	Sujetos en riesgo	Meses-persona	Incidencia por 1000 meses-persona (IC95%)	Infecciones depuradas	Sujetos representativos ^c	Mediana	Rango IC	Meses-persona	Aclaramiento por 1000 meses-persona (IC95%)
	No.	No.			No.	No.				
HPV cualquier tipo	84	351	6815.7	12.3 (9.8 – 15.2)	42	60	5.1	3.5 - 7.7	528.4	79.5 (57.3 - 107.4)
HPV oncogénico	47	405	8448.2	5.6 (4.1 – 7.4)	22	29	5.3	3.6 - 7.7	234.8	93.7 (58.7 - 141.8)
HPV no oncogénico	69	376	7466.5	9.2 (7.2 – 11.7)	38	51	5.3	3.5 - 7.7	434.2	87.5 (61.9 - 120.1)
HPV 16 y/o 18	16	432	9414.7	1.7 (0.9 – 2.7)	7	11	7.3	3.7 - 8.1	105.9	66.1 (26.6 - 136.2)
HPV de alto riesgo										
16	13	438	9605.4	1.4 (0.7 – 2.3)	5	8	7.4	4.5 - 8.1	76.0	65.8 (21.3 - 153.5)
18	3	437	9634.3	0.3 (0.1 - 0.9)	2	3	5.4	3.6 - 7.3	29.8	67.0 (8.1 - 242.0)
31	2	442	9775.3	0.2 (0.0 - 0.7)	2	2	6.8	3.5 - 10.1	13.6	147.0 (17.8 - 531.2)
39	3	436	9633.6	0.3 (0.1 - 0.9)	0	1	17.5	--	17.5	--
45	3	441	9726.3	0.3 (0.1 - 0.9)	1	2	5.3	--	17.8	56.1 (1.4 - 312.9)
51	3	441	9767.2	0.3 (0.1 - 0.9)	2	2	5.4	3.1 - 7.7	10.8	185.0 (22.4 - 668.4)
52	8	441	9702.3	0.8 (0.4 - 1.6)	3	3	7.9	4.3 - 9.2	21.4	140.5 (28.9 - 410.5)
56	5	441	9735.9	0.5 (0.2 - 1.2)	3	3	3.3	3.2 - 7.6	14.2	211.4 (43.6 - 617.7)
58	7	440	9673.4	0.7 (0.3 – 1.5)	2	2	4.2	3.9 - 4.4	8.4	239.2 (28.9 - 864.0)
59	10	432	9455.7	1.1 (0.5 - 1.9)	4	5	6.5	4.2 - 8.9	35.9	111.2 (030.3 - 284.7)
66	4	439	9669.5	0.4 (0.1 - 1.1)	1	1	9.9	--	9.9	101.3 (2.5 - 564.3)
HPV de bajo riesgo										
6	3	441	9733.4	0.3 (0.1 - 0.9)	2	2	12.6	10.6 - 14.7	25.3	79.0 (9.6 - 285.6)
40	1	441	9783.9	0.1 (0 - 0.6)	0	0	--	--	--	--
42	3	441	9730.8	0.3 (0.1 - 0.9)	3	3	6.6	2.9 - 9.1	18.6	161.2 (33.2 - 471.0)
53	8	434	9525.4	0.8 (0.4 - 1.6)	3	3	4.5	2.9 - 4.9	12.4	242.5 (50.0 - 708.7)
54	4	438	9668.8	0.4 (0.1 - 1.1)	3	4	3.0	2.5 - 5.8	26.8	111.7 (23.0 - 326.6)
61	10	430	9458.9	1.1 (0.5 - 1.9)	3	5	3.1	3.0 - 5.8	45.9	65.3 (13.5 - 190.8)
62	22	434	9338.7	2.3 (1.5 - 3.6)	11	13	5.9	3.9 - 8.3	102.1	107.7 (53.7 - 192.8)
68	2	442	9781.5	0.2 (0 - 0.7)	1	1	3.3	--	3.3	298.4 (7.5 - 1662.6)
69	2	443	9803.7	0.2 (0.0 - 0.7)	1	1	7.7	--	7.7	129.8 (3.3 - 723.2)
70	2	443	9789.6	0.2 (0 - 0.7)	1	2	4.8	--	19.1	52.3 (1.3 - 291.6)
71	16	440	9576.7	1.6 (0.9 - 2.7)	9	13	6.5	3.6 - 7.7	119.7	75.2 (34.4 - 142.7)
72	9	439	9623.1	0.9 (0.4 - 1.7)	5	5	6.0	4.5 - 15.1	51.9	96.4 (31.3 - 224.9)
73	3	441	9752.7	0.3 (0.1 - 0.9)	1	1	3.5	--	3.5	281.8 (7.1 - 1570.2)
81	2	436	9691.8	0.2 (0 - 0.7)	1	1	4.3	--	4.3	231.5 (5.8 - 1289.6)
83	2	442	9775.2	0.2 (0 - 0.7)	2	2	6.7	4.3 - 9.1	13.4	148.8 (18.0 - 537.6)
84	14	436	9514.5	1.5 (0.8 - 2.5)	7	8	6.8	3.0 - 7.3	53.1	131.8 (53.0 - 271.6)
IS39	1	443	9811.4	0.1 (0 - 0.6)	1	1	3.0	--	3.0	332.6 (8.4 - 1853.4)
Cp6108	12	440	9576.7	1.3 (0.6 - 2.2)	11	12	4.8	2.9 - 6.0	78.5	140.2 (69.9 - 250.8)

^a Las tasas de incidencia se calcularon en base al número de participantes con infecciones incidentes y el tiempo transcurrido desde su reclutamiento al primer resultado positivo de HPV.

^b Las tasas de depuración se calcularon en base al número de participantes con infecciones incidentes depuradas y el tiempo transcurrido desde la fecha a la mitad del intervalo entre última fecha de medición HPV negativo y fecha de detección de HPV incidente, hasta la fecha a la mitad del intervalo entre la última medición positiva para HPV y la primera medición negativa.

^c Sujetos representativos, son aquellos con infección incidente que tuvieron al menos una medición de seguimiento posterior a la incidencia de HPV.

* Los tipos de HPV 33,35,11,26,55,64,67 y 82 no se presentaron en este estudio.

** CI95%, Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 3. Características socio-demográficas y de conducta sexual asociadas con la adquisición de infección por HPV en hombres heterosexuales en un área del centro de México.

Variable	Infección por HPV					
	Cualquier tipo		Oncogénico		No oncogénico	
	HR ^{na} (IC 95%)	HR ^a (IC 95%)	HR ^{na} (IC 95%)	HR ^a (IC 95%)	HR ^{na} (IC 95%)	HR ^a (IC 95%)
Presencia de HPV en la pareja sexual						
No	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Si	2.1(1.2 - 3.8)	2.1(1.1 - 3.8)	4.2(2.3 - 7.7)	4.1(2.1 - 8.0)	1.1(0.5 - 2.2)	1.1(0.5 - 2.2)
Edad (años)						
18-24	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
25-30	1.1 (0.4 - 2.7)	1.2(0.5 - 3.0)	0.7(0.2 - 2.4)	0.6(0.2 - 2.2)	1.4(0.5 - 4.2)	1.4(0.5 - 4.4)
31-40	0.7(0.3 - 1.6)	0.7(0.3 - 1.8)	0.6 (0.2 - 1.9)	0.7(0.2 - 2.1)	0.8(0.3 - 2.4)	0.9(0.3 - 2.6)
41-75	1.1 (0.4 - 2.6)	1.2(0.5 - 2.9)	0.8(0.3 - 2.4)	0.7(0.2 - 2.4)	1.6(0.6 - 4.6)	1.7(0.6 - 5.0)
Estado civil						
Casado	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Soltero	1.01(0.5, 1.7)	0.8(0.4, 1.5)	1.01(0.5, 2.1)	0.8(0.3,1.7)	1.04(0.6 - 1.9)	0.9(0.5 - 1.7)
Tabaquismo actual						
No	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Si	1.04(0.6 - 1.6)	0.9(0.6 - 1.5)	1.3(0.7 - 2.3)	1.2(0.7 - 2.3)	1.02(.6, 1.6)	0.9(0.6,1.5)
Edad de inicio de vida sexual						
≤18 años	1.2(0.8 - 1.9)	1.2(0.7 - 1.9)	1.2(0.7 - 2.2)	1.3(0.7 - 2.4)	1.2(0.8 - 2.0)	1.1(0.7 -1.8)
≥19 años	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Antecedente de relaciones sexuales anales						
No	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Si	1.49(0.9 - 2.3)	1.4(1.0 - 2.2)	0.8(0.4 - 1.5)	0.7(0.3 - 1.3)	1.7(1.1 - 2.8)	1.8(1.1 - 2.9)
Circuncisión						
No	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Si	1.8(0.9 - 3.5)	1.5(0.7 - 3.0)	1.4(0.5 - 3.8)	1.3(0.4 - 3.7)	1.5(0.6 - 3.4)	1.2(0.5 - 2.7)

NOTA. HR, razón de riesgo; IC, Intervalo de confianza.

^{na} Análisis univariado.

^a Análisis multivariado. Cada una de las variables se ajustó por todas las variables incluidas en la tabla.

Incidencia acumulada y tiempo de aclaramiento de infección por HPV en un grupo de hombres heterosexuales de un área rural del centro de México

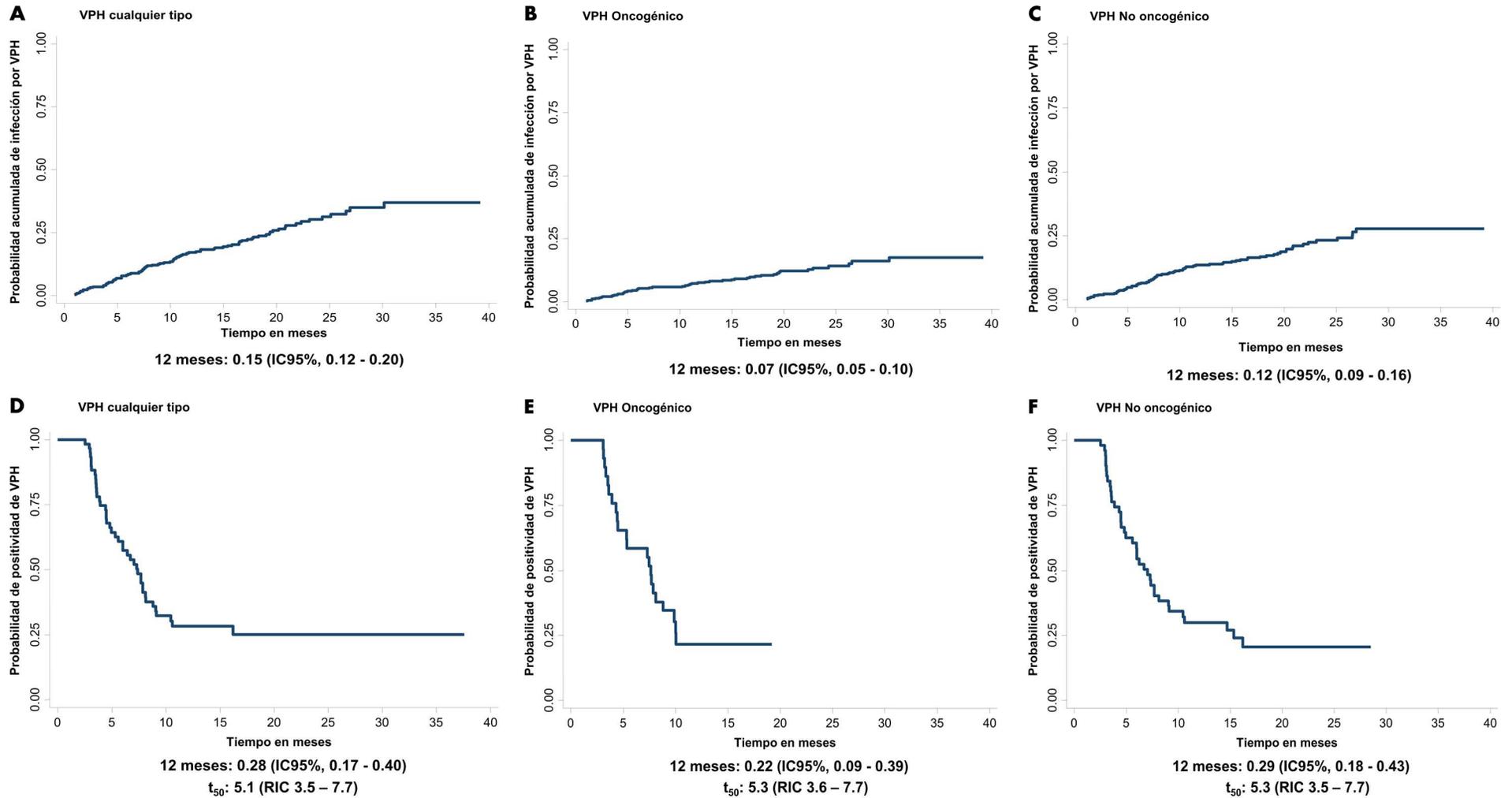
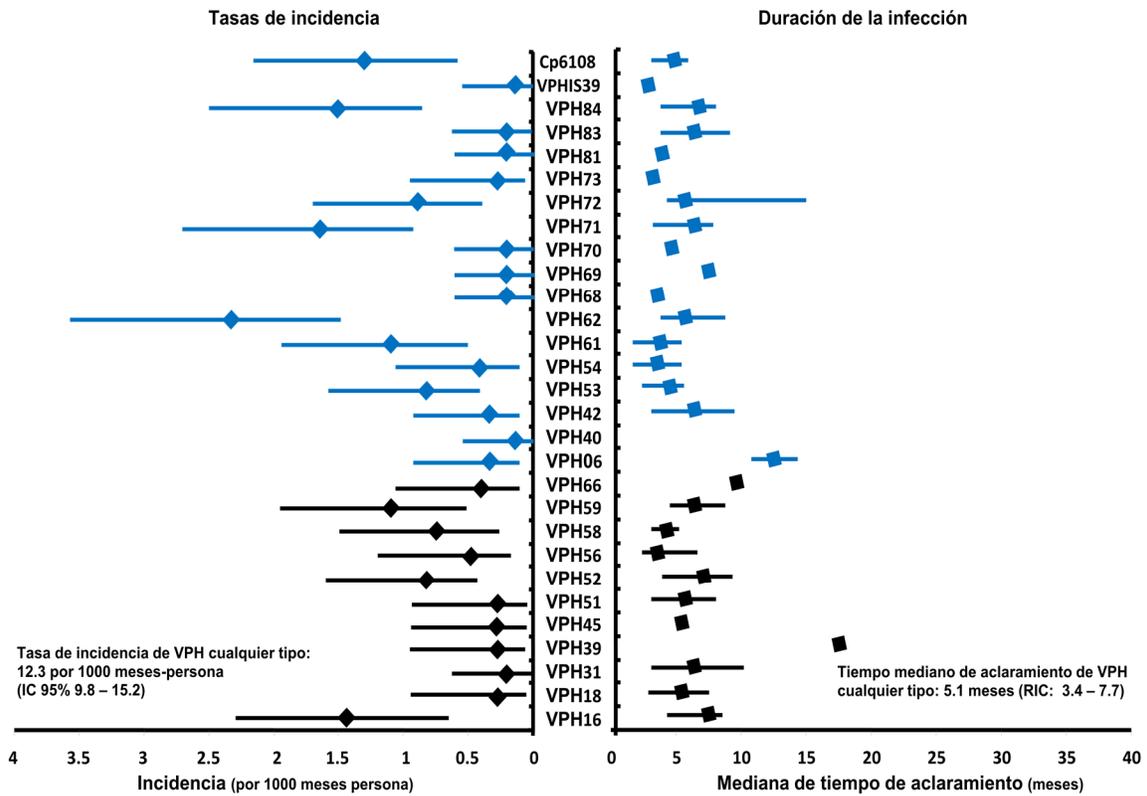


Figura 1. Estimadores de riesgo acumulado de Nelson-Aalen (A,B,C) y estimadores de Kaplan-Meier de aclaramiento y tiempo mediano de aclaramiento (t_{50}) (D,E,F) para infección por cualquier tipo de HPV, oncogénico y no oncogénico en un grupo de hombres heterosexuales de un área rural del centro de México.

Tasas de incidencia y duración de la infección por HPV tipo específica en un grupo de hombres heterosexuales de un área rural del centro de México.



*Los tipos de VPH: 33, 35, 11, 26, 55, 64, 67 y 82 no se presentaron en este estudio

**Los rombos con líneas negras corresponden a genotipos de VPH en alto riesgo, los rombos con líneas grises corresponden a genotipos de VPH de bajo riesgo.

Figura 2. Tasas de incidencia y mediana de tiempo de aclaramiento de infección por HPV tipo específica en un grupo de hombres heterosexuales de un área rural del Centro de México.

Comparación de Incidencia acumulada y tiempo de aclaramiento de infección por HPV entre hombres con parejas sexuales HPV positivas y hombres con parejas sexuales HPV negativas

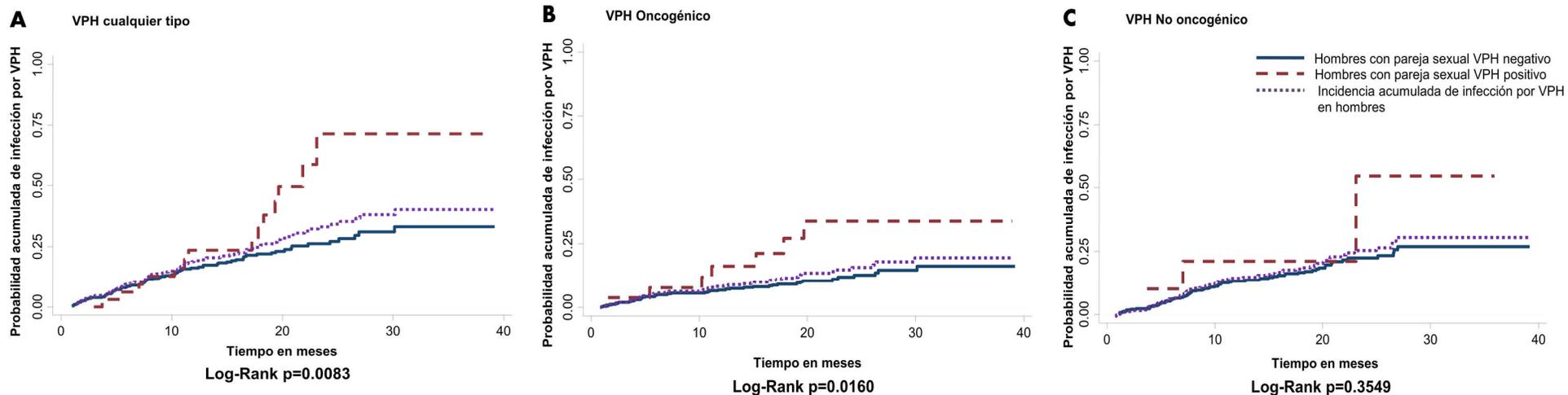


Figura 3. Estimadores de riesgo acumulado de Nelson-Aalen (A,B,C) para infección por cualquier tipo de HPV, oncogénico y no oncogénico para hombres con pareja sexual HPV positivo y hombres con pareja sexual HPV negativo.

Tasas de incidencia y duración de la infección de HPV por potencial oncogénico y por grupos de edad en hombres heterosexuales de un área rural del centro de México.

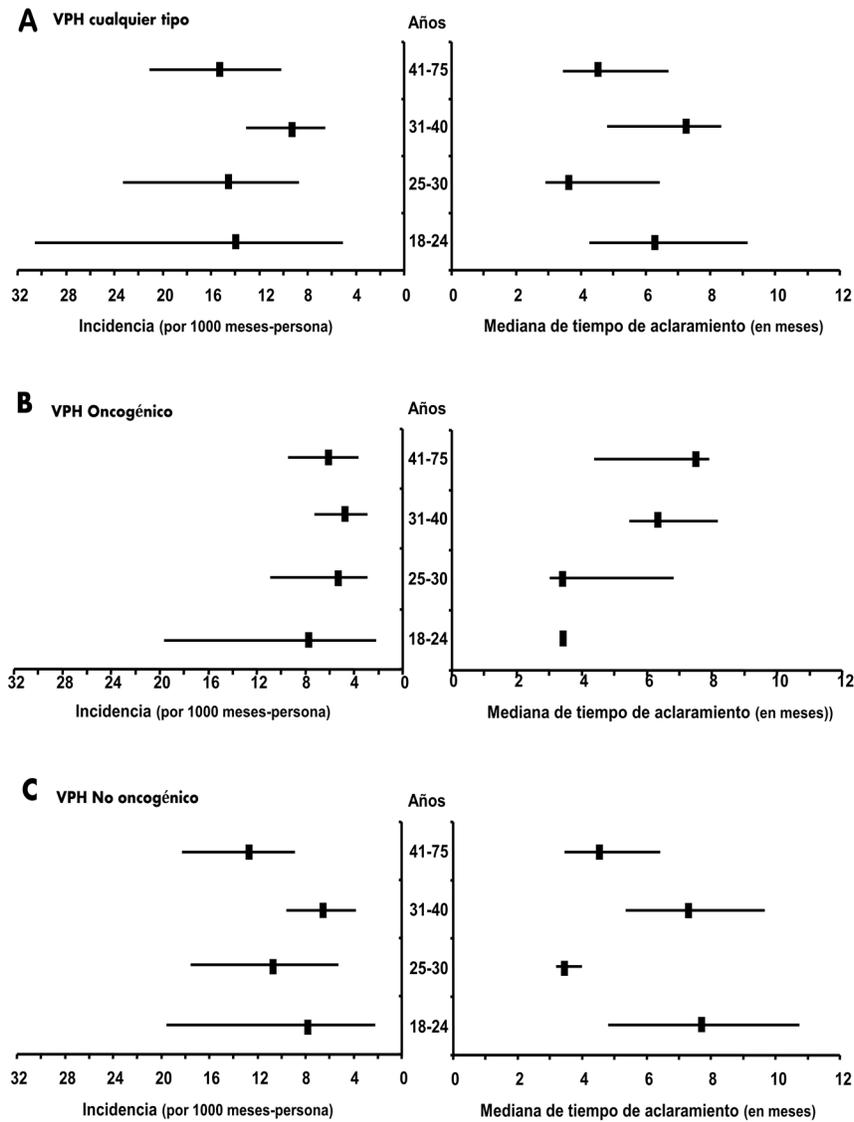


Figura 4. Tasas de incidencia y mediana de tiempo de aclaramiento de infección por HPV por potencial oncogénico y por grupos de edad en un grupo de hombres heterosexuales de un área rural del centro de México.