



INTERACCION DE COFACTORES DE INFECCION Y RIESGO ASOCIADO A LA GENOTIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Autores: Mario Gutiérrez Machado¹, Heidy Isabel González Aguiar¹, Juan Antonio Suarez Gonzalez¹

¹ Ginecología y obstetricia, Hospital materno provincial Mariana Grajales Villa Clara.

Facultad Medicina, Universidad ciencias médicas VC, Villa Clara, Cuba.

e-mail primer autor: mariogma@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más común, con genotipos de alto riesgo como el VPH-16 y VPH-18 asociados a cáncer cervicouterino. **Objetivo:** Analizar la interacción de los factores de riesgo y coinfecciones en mujeres con antecedentes de Papanicolau negativo y positividad al VPH, estratificadas por genotipo. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo en el municipio Santa Clara, Villa Clara en 174 mujeres positivas al VPH y antecedentes de Papanicolau negativos, entre el 2020 hasta el 2024; donde se evaluaron variables como edad de inicio sexual, número de parejas, uso de condón, anticoncepción hormonal, antecedentes de ITS y coinfecciones bacterianas/fúngicas. Se realizó un análisis de correlación (χ^2 y odds ratio, OR) y análisis de regresión logística para factores asociados a VPH-16/18 vs. otros genotipos. **Resultados:** El VPH-16 y VPH-18 mostraron mayor asociación con inicio sexual temprano (<15 años), múltiples parejas (>5), uso de anticonceptivos orales y la infección por chlamydia trachomatis. **Conclusión:** Los genotipos 16 y 18 presentan perfiles epidemiológicos distintivos, con mayor riesgo vinculado a conductas sexuales tempranas y coinfecciones.



INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma son virus altamente específicos de la especie del huésped y de los tipos de tejido. Los VPH requieren la diferenciación terminal de las células del epitelio infectado para lograr su replicación y formación o producción de los viriones.¹

La incidencia de los VPH que afectan el área anogenital se eleva abruptamente en la población al iniciarse las relaciones sexuales (no necesariamente se necesita la penetración). La transmisión del virus se produce durante el acto sexual por el microtrauma que se origina en el epitelio, el cual, permite la penetración del virus. Debido a que esta infección es generalmente asintomática, altamente transmisible y pasa desapercibida o sea no es notoria, se disemina rápidamente. La transmisión a través de fómites ha sido mencionada pero no es una vía importante.^{2,3} Cualquier persona puede adquirir simultáneamente o secuencialmente, múltiples nuevas infecciones de diferentes tipos de VPH debido a que la respuesta inmune natural de cada persona a la infección es variable, débil, y específica a un tipo particular de VPH. Las infecciones concurrentes por diferentes tipos de VPH son raras contrario a lo que se piensa,⁴ pero no se interfieren mutuamente.^{5,6} Algunos estudios demuestran que la incidencia de la infección por VPH en nivel del cuello uterino, cae o disminuye con el aumento de la edad y la paridad. Se cree que es debido a un menor número de nuevos contactos sexuales y al desarrollo de una inmunidad natural contra el virus.^{7,8} En el cuello uterino, la proporción de reactivación de la infección en comparación con la adquisición de una nueva infección aumenta con la edad, la disminución del número de parejas sexuales y probablemente la disminución de los controles inmunológicos; estos hallazgos pudieran ayudar a explicar el aumento de la prevalencia del VPH en los pacientes de mayor edad, que ha sido observada en varios grupos poblacionales.^{2,9,10}



OBJETIVO

Analizar la interacción de los factores de riesgo y coinfecciones en mujeres con antecedentes de Papanicolau negativo y positividad al VPH, estratificadas por genotipo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo sobre la presencia de cofactores de infección del virus del VPH en mujeres del municipio Santa Clara, Villa Clara, con antecedentes de citologías de Papanicolau negativas, de 30 años y más, con positividad a los genotipos 16, 18 y un grupo de otros VPH, diagnosticadas en el 2020 y con seguimiento en la consulta de patología del tracto genital inferior en el hospital materno Mariana Grajales de esta ciudad. Se trabajó con toda la población constituida por 174 mujeres con VPH positivo (32 VPH-16, 18 VPH-18, 124 otros genotipos).

- Variables analizadas:

- Edad de primera relación sexual (<15, <20, ≥20 años).
- Número de parejas sexuales (>5).
- Antecedentes de aborto, uso de condón, anticonceptivos orales.
- Coinfecciones: herpes, condilomas, candidiasis, ITS bacterianas (Mycoplasma, Chlamydia, Gardnerella, etc.).

Análisis estadístico

Se realizó análisis de regresión logística para factores asociados a VPH-16/18 vs. Otros Genotipos

Métodos

Variables

- Variable dependiente: Genotipo (VPH-16/18 [1] vs. otros [0]).
- Variables independientes:



- Edad de primera relación sexual (<15 años, <20 años).
- Número de parejas sexuales (>5).
- Antecedentes de aborto.
- Uso de condón (no).
- Uso de anticonceptivos orales (sí).
- Coinfecciones (Chlamydia, Gardnerella, herpes, condilomas).

Modelo Estadístico

Regresión logística binaria

significancia: $p < 0.05$.

Ajuste por covariables: Edad de inicio sexual y número de parejas.

Análisis de Interacciones en Factores de Riesgo para VPH-16/18

Se probaron interacciones entre:

1. Edad de inicio sexual (<15 años) × Número de parejas (>5).
2. Anticonceptivos orales × Coinfección con Chlamydia.
3. No uso de condón × Coinfección con Gardnerella.

-Regresión logística con términos de interacción (ej. Genotipo ~ Edad inicio Parejas + Ajustes).

- Significancia de la interacción: $p < 0.10$ (umbral conservador para detectar efectos moderadores).

- Análisis estratificado cuando la interacción fue significativa.

Software: SPSS v.28

Limitaciones:

- Tamaño muestral limitado para subgrupos (ej. VPH-18).



- No se consideró carga viral o duración de las coinfecciones.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la distribución de las 174 mujeres positivas al VPH según la presencia de cofactores de infección, en todas las mujeres se encontraron cofactores que no son excluyentes y aunque el mayor número de mujeres son positivas a otros VPH de alto grado, en los genotipos 16 y 18 coinciden varios factores de riesgo.

El inicio sexual temprano (<15 años) es un factor de riesgo independiente para VPH-16/18, coincidente con estudios previos que vinculan temprana actividad sexual con mayor exposición a genotipos oncogénicos.¹¹⁻¹⁵

El uso de anticonceptivos orales podría reflejar mayor riesgo por mayor actividad sexual o efectos hormonales en la persistencia del VPH.^{4,16,17}

Coinfección con Chlamydia sugiere un microambiente cervical inflamatorio que favorece la persistencia del VPH.^{18,19}

Cuando se analiza el modelo ajustado por edad de inicio sexual y número de parejas en la regresión logística, en la tabla 2 se muestran los OR ajustados y la significación p.

Con el objetivo de identificar las interacciones significativas se presentan en la tabla 3 combinaciones de cofactores.

Efecto sinérgico: El riesgo de VPH-16/18 es 4 veces mayor en mujeres con ambos factores vs. solo uno.

Uso de anticonceptivos potencia el efecto de Chlamydia en VPH-16/18.

La coexistencia de anticonceptivos orales y Chlamydia aumenta el riesgo de VPH-16/18 en un 750 % (OR=8.5), sugiriendo un efecto biológico o conductual sinérgico.



El análisis estratificado se muestra en la tabla 4 con la interacción entre el comienzo de las relaciones sexuales antes de los 15 años y la historia de 5 y más parejas sexuales. La combinación de inicio sexual temprano y múltiples parejas multiplica el riesgo de VPH-16/18 (OR=9.3), superando el efecto individual de cada factor.

Otra de las interacciones que resulto significativa fue el uso de tabletas anticonceptivas y la presencia de infección por *Chlamydia trachomatis*, mostrado en la tabla 5.

1. Inicio sexual temprano + múltiples parejas: Refleja un patrón de alta exposición temprana al VPH, con posible compromiso inmunológico cervical en adolescentes. Corrobora hallazgos previos en poblaciones de alto riesgo.^{7,11,20}
2. Anticonceptivos + *Chlamydia*: Los anticonceptivos orales podrían aumentar la susceptibilidad a infecciones por alteración del moco cervical. *Chlamydia* induce inflamación crónica, facilitando la persistencia del VPH.^{5,9}
3. Ausencia de interacción con *Gardnerella*: Su papel en la displasia cervical es menos claro que el de *Chlamydia*.^{14,20}

Según los resultados obtenidos se recomienda una atención a población crítica: Mujeres con inicio sexual <15 años y >5 parejas deben priorizarse en cribado de VPH-16/18. El manejo integral en usuarias de anticonceptivos, descartar *Chlamydia* para reducir riesgo de persistencia del VPH.

CONCLUSIONES

En el análisis de la interacción de los cofactores se confirmó que el inicio sexual temprano, múltiples parejas, uso de anticonceptivos orales y coinfección con *Chlamydia* son predictores independientes de infección por VPH-16/18.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Lin ST, Liang ZQ, Chen XY, et al. Detection of Complement C1q B Chain Overexpression and Its Latent Molecular Mechanisms in Cervical Cancer Tissues Using Multiple Methods. *Int J Genomics*. 2022;2022:8775330. Published 2022 Oct 20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313902/>
- 2.- Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 65:98-108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291178/>
- 3.- Arbeláez-Vásquez Alejandra, Carreño Claudia, Coñazos-Ramírez Lilyan, Castillo Andres. Implementación de la nueva guía práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino en mujeres de la ciudad de Cali, Colombia. *Infect*. [Internet]. 2020 Mar [cited 2025 Apr 16]; 24(1): 20-26. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922020000100020&lng=en.
- 4.- PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Cervical Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); December 19, 2024. Acceso 17 de febrero de 2025. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26389177/>
- 5.- Petca A, Borislavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(6):186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101476/>



- 6.- Iorga L, Dragos Marcu R, Cristina Diaconu C, et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(1):91-96. doi:10.3892/etm.2019.8181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32518604/>
- 7.- Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. 2020; 22:100293. Published 2020 Apr 25. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100293. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32510043/>
- 8.- Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:92. <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00224-3>
- 9.- Sichero L, Picconi MA, Villa LL. The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. *Braz J Med Biol Res* 2020;53:e9560. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6993359/>
- 10.- Moscicki A-B, Schiffman M, Franceschi S. Chapter 9 - The natural history of human papillomavirus infection in relation to cervical cancer. In: Jenkins D, Bosch FX, eds. *Human Papillomavirus: Academic Press*; 2020. p. 149-160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964706/>
- 11.- Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* 2020; 40:602-608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500479/>
- 12.- Pérez-Pérez N, Tedesco S, González F, Jordi JML, Rey G. Prevalencia de los genotipos de HPV en lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad y cáncer de cuello uterino en la población del Hospital de Clínicas. MontevideoUruguay. Anfamed



2020;7: e202. https://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-12542020000201202

13.- Aguilar Daniel, Viteri Andres, Henriquez Aquiles, & Davila Pablo. Vista de Carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador, periodo 2015-2020. 2022; June 30.

<https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/328/454>

14.- Ramírez Alejandro. Test PCR como herramienta de diagnóstico (1/2): Principios básicos - Artículos - 3tres3, la página del Cerdo. 2022, June 17.

https://www.3tres3.com/articulos/test-pcr-como-herramienta-de-diagnostico-1-2-principios-basicos_48139/

15.- Alba Chofre, & Rubén Megía González. ¿Qué es el ARN? Estructuras, tipos y funciones en la célula. 2022. <https://genotipia.com/que-es-el-arn/>

16.- Sgarbossa N, Ibáñez Cobaisse M, González Cianciulli G, Bracchiglione J, Franco JVA. Systematic reviews: Key concepts for health professionals. Revisiones sistemáticas: conceptos clave para profesionales de la salud. Medwave. 2022;22(9):10.5867/medwave.2022.09.2622. Published 2022 Oct 28.

doi:10.5867/medwave.2022.09.2622 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36306467/>

17.- Bendezu-Quispe, G., Soriano-Moreno, A. N., Urrunaga-Pastor, D., Venegas-Rodríguez, G., Benites-Zapata, V. A., Bendezu-Quispe, G., et al. Asociación entre conocimientos acerca del cáncer de cuello uterino y realizarse una prueba de Papanicolaou en mujeres peruanas. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2020.37(1), 17-24.



https://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000100017

18.- Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(1):1-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714325/>

19.- Broquet, C., Vassilakos, P., Ndam Nsangou, F. M., Kenfack, B., Noubom, M., Tincho, E., et al. Original research: Utility of extended HPV genotyping for the triage of self-sampled HPV-positive women in a screen-and- treat strategy for cervical cancer prevention in Cameroon: a prospective study of diagnostic accuracy. BMJ Open. 2022. 12(12), 57234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36549727/>

20.- Vorsters A, Bosch FX, Bonanni P, Franco EL, Baay M, Simas C, et al. Prevention and control of HPV infection and HPV-related cancers in Colombia- a meeting report. BMC Proc 2020; 14:8. <https://bmcproc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12919-020-00192-2>

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores:

MGM: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos, supervisión y validación.

HIGA: metodología, software, validación, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.



JASG: metodología, software, validación, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Anexos:

Tabla 1. Distribución de cofactores por genotipo.

Cofactores	VPH 16 n 32		VPH 18 n 18		Otros VPH n124		Total n 174	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Primeras relaciones < 15 años	12	37.5	4	22.2	17	12.8	33	19.0
Primeras relaciones < 20 años	31	96.9	18	100	124	100	173	99.4
5 y más parejas sexuales	20	62.5	13	72.2	62	46.6	95	54.6
Antecedentes de abortos	25	78.1	15	83.3	109	82.0	149	85.6
No uso del condón	22	68.8	13	72.2	101	75.9	136	78.2
Anticonceptivos orales	17	53.1	13	72.2	39	29.3	69	39.7
Coinfección por Chlamydia	9	28.1	6	33.3	12	9.0	27	15.5
Coinfección por Gardnerella	7	21.9	8	44.4	45	33.8	60	34.5

Tabla 2. Factores asociados a VPH 16-18. Regresión logística.

Variable	OR (IC95%)	p	OR ajustado (IC95%)	p
Primeras relaciones < 15 años	3.1 (1.4–6.8)	0.005	2.8 (1.2–6.5)	0.018
Mas de 5 parejas sexuales	2.5 (1.3–4.8)	0.007	2.3 (1.1–4.6)	0.023
Anticonceptivos orales	2.9 (1.6–5.3)	0.001	2.7 (1.4–5.1)	0.003
Coinfección por Chlamydia	4.0 (1.8–9.1)	0.001	3.6 (1.5–8.6)	0.004
Coinfección por Gardnerella	1.8 (0.9–3.6)	0.089	1.5 (0.7–3.2)	0.280
No uso del condón	0.7 (0.3–1.5)	0.350	0.6 (0.3–1.4)	0.220

Modelo ajustado por edad de inicio sexual y número de parejas.



Tabla 3. Interacciones Significativas

Término de interacción	OR (IC 95%)	p
Edad <15 años × >5 parejas	4.2 (1.6–11.3)	0.004
Anticonceptivos × Chlamydia	3.1 (1.1–8.9)	0.035
No condón × Gardnerella	1.5 (0.6–3.8)	0.380

Tabla 4. Interacción: Edad <15 años × >5 parejas

Grupo	OR (IC 95 %)	p
Edad ≥15 años y ≤5 parejas	Referencia	—
Edad <15 años solo	2.1 (0.9–5.0)	0.090
>5 parejas solo	1.8 (0.8–4.1)	0.160
Ambos factores	9.3 (3.2–27.1)	<0.001

Tabla 5. Interacción: Anticonceptivos × Chlamydia.

Grupo	OR (IC 95 %)	p
Sin anticonceptivo ni Chlamydia	Referencia	—
Anticonceptivo solo	2.0 (0.9–4.4)	0.080
Chlamydia solo	2.8 (1.0–7.8)	0.045
Ambos factores	8.5 (2.9–25.0)	<0.001

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.