

**FACTORES RELACIONADOS A LA FRECUENCIA DE DETECCIÓN DEL VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO (VPH) EN CAVIDAD ORAL DE ESTUDIANTES ENTRE 14 A 17 AÑOS EN
COLEGIOS DE SECUNDARIA DE CALI, 2015-2016**

**ANÁLISIS SECUNDARIO DEL ESTUDIO “EFECTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA LA
INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE
SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI”**



ADRIAN FERNANDEZ OSORIO, OD

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
2018**

FACTORES RELACIONADOS A LA FRECUENCIA DE DETECCIÓN DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) EN CAVIDAD ORAL DE ESTUDIANTES ENTRE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE CALI, 2015-2016

ANALISIS SECUNDARIO DEL ESTUDIO “EFECTO DE LA VACUNACION CONTRA LA INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI”

ADRIAN FERNANDEZ OSORIO

**Proyecto de grado como requisito parcial para optar
a título de Magister en Epidemiología**

**Director del trabajo
Luis Eduardo Bravo Ocaña**

**Co-tutor
Andres Castillo Giraldo**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD PUBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA**

2018

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Santiago de Cali, octubre 2018

AGRADECIMIENTOS

Por la vida entera y cada momento y logro de mi vida agradezco a MIS PADRES, Luz Stella Osorio Gómez y José Fernández Camacho, son mi fortín y la razón por la cual me encuentro luchando este mundo.

A TODA mi familia, sin su apoyo no podría llegar a la meta de cada camino que se abre en mi vida, en especial a tía María Cristina, Rodri, tía Martha y tío BETO quienes me brindaron un poco más de ellos para suplir cada bache que se presentó.

¡¡Caro!! Sin ti tampoco hubieran sido fáciles estos dos años de maestría, de trasnochadas académicas, de amor, de vivencia juntos, risas y momentos alegres.

Compañeros de maestría q se vuelven amigos de corazón Alexeins, Nata, ¡Moni... toda la teoría se digiere mejor si se comparte con ustedes!

A todos mil y mil GRACIAS...

CONTENIDO

RESUMEN	9
1. Planteamiento del problema	10
2. Estado del arte	12
3. Marco teórico	15
3.1 Virus del Papiloma Humano (VPH)	15
3.2 Infección por VPH en niños y adolescentes	15
3.3 Factores asociados a la infección por VPH	16
3.4 Cánceres causados por el VPH16.....	16
3.5 Modelo de control del cáncer en Colombia.....	17
3.6 Vacunas contra el VPH16	19
3.7 Tratamiento para individuos infectados por el VPH16	20
3.8 Medidas de asociación de factores en estudios transversales.....	21
4. Objetivos	22
4.1 Objetivo general	22
4.2 Objetivos específicos.....	22
5. Metodología	22
5.1 Tipo de estudio.....	22
5.2 Procedencia de la información de la base de datos	23
5.3 <i>Criterios de inclusión</i>	23
5.4 <i>Criterios de exclusión</i>	23
5.5 Toma de muestra biológica.....	23
5.6 Tamaño de muestra.....	24
5.7 Área de estudio.....	25
5.8 Diseño y manejo de las bases de datos.....	26
5.9 Administración de los datos y control de calidad.....	26
5.10 Población de estudio de análisis secundario.	26
5.11 Población objeto.....	26
5.12 Muestra del estudio	27
5.12.1 Criterios de inclusión	27
5.12.2 Criterios de exclusión	27
5.12.3 Marco Muestral	27
5.13 Análisis estadístico	27

5.13.1 Variables.....	28
5.14 Análisis bivariado y multivariado.....	31
5.15 Modelos de regresión	31
5.16 Consideraciones éticas.....	32
6. Resultados.....	33
6.1 Descripción de componentes	33
6.2 Frecuencia de detección de VPH en cavidad oral	37
6.2 Evaluación de los factores asociados a la detección de vph en cavidad oral de estudiantes de 14-17.....	38
6.2.1 Análisis bivariado de características sociodemográficas	38
6.2.2 Análisis bivariado componente higiene Oral	39
6.2.3 Análisis bivariado componente hábitos de consumo de cigarrillo de tabaco, cigarrillo de marihuana e ingesta de alcohol.....	41
6.2.4 Análisis bivariado componente comportamiento sexual.....	41
6.2.5 Análisis bivariado del estado de vacunación con respecto a las características sociodemográficas	43
6.2.6 Análisis bivariado de la detección VPH en cavidad oral y el estado de vacunación de los participantes	44
7. Modelos de regresión seleccionados	0
7.1 Identificación de asociación de las características sociodemográficas de la población de estudio y estado de vacunación con detección positiva de VPH en cavidad oral.....	1
8. Discusión	3
9. Fortalezas.....	12
10. Limitaciones	13
11. Implicaciones en salud pública.....	13
12. Conclusiones	14

LISTA DE FIGURAS

Ilustración 1. Modelo para el control del cáncer en Colombia	19
Ilustración 2. Mapa de las Comunas de Santiago de Cali.....	25
Ilustración 3. Distribución de la frecuencia de detección de VPH en participantes vacunados y no vacunados contra el VPH con respecto al grado escolar.....	0

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Variable respuesta.....	28
Tabla 2. Covariables. Componente información sociodemográfica.....	28
Tabla 3. Componente estado de vacunación	28
Tabla 4. Componente hábitos de higiene y salud oral.....	28
Tabla 5. Componente comportamiento sexual.....	29
Tabla 6. Componente hábitos de consumo de tabaco e ingesta de alcohol.....	30
Tabla 7. Componente enfermedades y presencia de verrugas	30
Tabla 8. Descripción de las variables categóricas para el componente sociodemográfico	33
Tabla 9. Descripción de las variables categóricas para el componente hábitos de higiene y salud oral	34
Tabla 10. Descripción de las variables categóricas para el componente estilo de vida.....	35
Tabla 11. Descripción de las variables categóricas para el componente comportamiento sexual	36
Tabla 12. Descripción de las variables categóricas para el componente enfermedades y presencia de verrugas.....	37
Tabla 13. Razón de prevalencia del Virus de Papiloma Humano detectado en cavidad oral de estudiantes de 14-17 años de instituciones educativas de la ciudad de Cali.....	37
Tabla 14. Razón de prevalencia del Virus de Papiloma Humano (6-16) detectado en cavidad oral de estudiantes de 14-17 años de instituciones educativas de la ciudad de Cali. ¡Error! Marcador no definido.	
Tabla 15. Análisis de características sociodemográficas con respecto al porcentaje de detección de VPH en cavidad oral.....	38
Tabla 16. Análisis de hábitos de higiene y salud oral con respecto a la detección de VPH en cavidad oral	39
Tabla 17. Análisis de hábitos de higiene y salud oral con respecto a la detección de VPH en cavidad oral	40
Tabla 18. Análisis de hábitos de higiene y salud oral con respecto a la detección de VPH en cavidad oral	40
Tabla 19. Análisis de hábitos de consumo con respecto al porcentaje de detección de VPH en cavidad oral.....	41
Tabla 20. Análisis de comportamiento sexual con respecto al porcentaje de detección de VPH en cavidad oral.....	42
Tabla 21. Análisis de comportamiento sexual con respecto al porcentaje de detección de VPH en cavidad oral.....	42
Tabla 22. Análisis del estado de vacunación con respecto a las características sociodemográficas	43
Tabla 23. Análisis de estado de vacunación con respecto a la detección de genotipos de VPH en cavidad oral.....	44
Tabla 24. resumen del estado de vacunación, la edad y frecuencia de genotipos que cubre la vacuna de los participantes del estudio con respecto a la detección de VPH en cavidad oral.	0
Tabla 25. Resultados modelos múltiples de estado de vacunación, grado escolar y edad con respecto a la variable resultado VPH (n=1842).....	1
Tabla 26. Resultados modelos múltiples de estado de vacunación, grado escolar, edad y sexo con respecto a la variable resultado VPH (n=1842).....	2
Tabla 27. Evaluación del modelo pos-estimación mediante comparación de los valores likelihood ratio. Ho: los modelos a comparar son iguales Ha: los modelos a comparar son diferentes	3

ANEXOS

Anexo 1. Resumen ejecutivo de la metodología del proyecto del cual se obtuvo las bases de datos secundarias	19
Anexo 2. Carta de aval ético proyecto macro provisional por parte del registro poblacional de cáncer de Cali.....	24
Anexo 3. Carta de autorización de uso de base de datos secundaria brindada por el registro poblacional de cáncer de Cali	26

RESUMEN

Introducción: *un porcentaje de las infecciones provocadas por determinados tipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) puede persistir y convertirse en cáncer. Este virus es la causa de infección más común del tracto reproductivo. La mayoría de las mujeres y los hombres sexualmente activos contraerán la infección en algún momento de su vida y algunas personas pueden tener infecciones recurrentes. En la última década se han reportado estudios epidemiológicos y moleculares que también proponen la asociación de la infección oral del VPH con el desarrollo de ciertos tipos de cánceres de cabeza y cuello. Han sido reportados factores de riesgo en la literatura como tabaco y comportamiento sexual, comúnmente asociados con la infección oral por VPH. Otros estudios asocian la infección oral por VPH con VIH y su inmunosupresión, el incremento de la edad y el cigarrillo, mientras algunos han examinado la asociación entre higiene oral, salud dental, falta de atención odontológica y diagnóstico de periodontitis con la presencia de VPH en tumores de cabeza y cuello. En la última década la vacuna contra el VPH ha jugado un papel importante en la prevención de la frecuencia de aparición del virus.*

Materiales y métodos: *Estudio tipo transversal analítico de bases de datos secundarias del estudio “EFECTO DE LA VACUNACION CONTRA LA INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI”. Se calcularon las frecuencias de detección de virus del papiloma humano en cavidad oral de los participantes, las razones de prevalencia por variables de componentes de interés desde la óptica del modelo de transmisión del virus. Posteriormente se incluyeron las variables que presentaron diferencias significativas en un modelo lineal generalizado con vínculo logarítmico de distribución poisson robusta.*

Resultados: *A partir de 1842 observaciones se estimó la frecuencia de detección del en cavidad oral del VPH del 1.57%. De igual forma se estimaron las comparaciones entre las variables de los componentes con la variable respuesta. Luego de ajustar el modelo de regresión se identificaron como significativas estadísticamente el estado de vacunación y el grado escolar.*

Conclusión: *La frecuencia de detección del virus del papiloma humano en cavidad oral estimada para la población de estudio fue del 1.57%. Se estimó considerando la validación de datos secundarios y se encontró que la frecuencia de detección del virus fue del 59% en hombres y existen diferencias estadísticas significativas cuando se compara la frecuencia de detección del VPH con participantes no vacunados y con grados escolares 10 y 11 con respecto a 6, 7 y 8.*

1. Planteamiento del problema

El cáncer constituye un grupo de enfermedades con grandes repercusiones sociales, económicas y emocionales. En el mundo al menos un tercio de todos los casos de cáncer pueden evitarse, siendo la prevención la estrategia más costo eficaz para su control. La carga del cáncer que va en aumento en el perfil de salud de los colombianos, amerita intervenciones oportunas, certeras y coordinadas para lograr el impacto esperado a nivel individual y poblacional sobre su incidencia, discapacidad, calidad de vida y mortalidad (1).

En la actualidad, un porcentaje de las infecciones provocadas por determinados tipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) puede persistir y convertirse en cáncer. Este virus es la causa de infección más común del tracto reproductivo. La mayoría de las mujeres y los hombres sexualmente activos contraerán la infección en algún momento de su vida y algunas personas pueden tener infecciones recurrentes. Las diferentes investigaciones han mostrado que hombres y mujeres contraen la infección poco después del inicio de la vida sexual, sin embargo, en ocasiones no es necesario que haya una relación sexual con penetración para que se produzca la transmisión ya que el contacto directo con la piel de la zona genital es un modo de transmisión reconocido (2).

El cáncer cervicouterino constituye un importante problema de salud pública, siendo en las mujeres el segundo más común después del cáncer de mama. Se estima que el 80% del medio millón de casos que ocurren anualmente en el mundo se presentan en países en vía de desarrollo. Actualmente se cuenta con evidencia epidemiológica que relaciona al virus del papiloma humano (VPH) con el cáncer de cuello uterino y se ha concluido que el 90% de los cánceres de cuello uterino pueden atribuirse a ciertos tipos de VPH. Así, el VPH 16 representa la mayor proporción (50%), seguido por el VPH 18 (12%), el VPH 45 (8%) y el VPH 31 (5%). Las asociaciones con estos tipos de VPH son bastante fuertes y consistentes con OR (Razón de oportunidades) más allá de 15 en todos los estudios de casos y controles en los países con alto y bajo riesgo de cáncer cervical. (3).

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la enfermedad más frecuente relacionada con los Virus del Papiloma Humano y casi todos los casos pueden atribuirse a su infección. Si bien, los datos sobre cánceres anogenitales distintos al CCU son escasos, cada vez más estudios científicos asocian al VPH con el cáncer de ano, vulva, vagina, pene y órganos de vías aéreas superiores. Aunque estos tipos de cáncer son menos frecuentes que el Cáncer Cérvico Uterino, su asociación con los VPH hace que puedan prevenirse mediante estrategias de prevención primaria similares (2).

En la última década se han reportado estudios epidemiológicos y moleculares que también proponen la asociación de la infección oral del VPH con el desarrollo de ciertos tipos de cánceres de cabeza y cuello. El número de pacientes que presentan carcinoma orofaríngeo asociado a virus de papiloma humano a menudo son pacientes más jóvenes que pacientes que presentan cánceres orofaríngeos y que son negativos para la presencia de VPH (4). En Estados Unidos la incidencia de VPH positivo en los cánceres orales se ha incrementado en un 225% predominantemente en hombres jóvenes de raza blanca. Este incremento en los jóvenes es consistente de acuerdo a los cambios reportados en los comportamientos sexuales reportados desde los años 50's (4).

Factores de riesgo reportados en la literatura como tabaco y comportamiento sexual han sido comúnmente asociados con la infección oral por VPH (5). Otros estudios asocian la infección oral por VPH con VIH y su inmunosupresión, el incremento de la edad y el cigarrillo (6), mientras algunos han examinado la asociación entre higiene oral, salud dental, falta de atención odontológica y diagnóstico de periodontitis con la presencia de VPH en tumores de cabeza y cuello (7).

Teniendo en cuenta los estudios que identifican estas asociaciones se ha propuesto que la vacunación contra el VPH no solo es importante para eliminar la infección anogenital por el VPH y prevenir el cáncer cervical de vagina y ano en mujeres, sino también representa importancia en la eliminación de la infección oral por el VPH, lo cual podría generar una disminución en la morbimortalidad de los cánceres orofaríngeos en ambos sexos.

En Colombia desde el año 2012 se ha realizado vacunación gratuita contra el VPH en niñas de 9-17 años. Tan solo algunos países nórdicos europeos han comenzado a vacunar gratuitamente contra VPH16/18 tanto a niñas como a niños con la idea de disminuir la infección oral y anogenital en ambos sexos, y así, aumentar el efecto de protección por inmunización en grupo en las poblaciones de jóvenes en estos países contra el VPH.

En Colombia, el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de la secretaría de salud de Santiago de Cali ha sido exitoso en su intervención con la vacuna contra VPH en niñas entre los 9 a 17 años en los colegios de primaria y secundaria de la ciudad, con una cobertura para el 2013 del 96.9% , en colegios públicos el 90.75% y en colegios privados del 93.1%, conscientes que la cobertura de la vacunación contra VPH en niñas no ha sido del 100% y que ha sido nula en los niños.

Esta investigación permitió evaluar algunos factores asociados a estrategias de prevención primaria (vacunación, hábitos y estilos de vida, comportamiento sexual) en la frecuencia de detección del virus

del papiloma humano, planteando las siguientes preguntas con relación a la detección del VPH en cavidad oral en niñas y niños adolescentes escolarizados en la ciudad de Cali:

¿Cuál es la frecuencia de detección de VPH en cavidad oral en hombres y mujeres escolarizadas entre 14 y 17 años en la ciudad de Santiago de Cali?

¿La frecuencia de detección del VPH en cavidad oral en hombres y mujeres entre 14 y 17 años escolarizados puede asociarse con los hábitos de higiene oral, el consumo de tabaco y alcohol, y el comportamiento sexual?

¿La utilización de la vacuna contra el VPH se presenta como un factor protector contra la frecuencia de detección positiva de VPH en cavidad oral de los participantes escolarizados entre 14-17 años que se encuentran vacunados?

2. Estado del arte

El cáncer orofaríngeo ha incrementado su incidencia en Estados Unidos y otros países impulsados por el aumento en la exposición oral por el virus del papiloma humano (VPH).

La presencia del VPH ha sido un marcador bien establecido en el pronóstico para los cánceres orofaríngeos, es por esto que diversos estudios alrededor del mundo han incrementado su interés en conocer los factores que se asocian a la infección por parte del VPH en la cavidad oral de los individuos.

Estudios de casos y controles como el de Mazul et al, 2017 (7), evaluaron la asociación entre salud oral, frecuencia de consultas odontológicas y cáncer de cabeza y cuello. También exploraron esta asociación con el estado de infección por VPH y los cánceres orales con el fin de determinar la forma en que la salud oral puede modificar el estado de la infección por VPH.

El instituto Karolinska en Suecia (8), examinó la prevalencia de VPH en cavidad oral en estudiantes de tercer año de secundaria en una población de 140.000 habitantes. Fue un seguimiento a estilos de vida realizado durante dos años, encontrando una prevalencia del 1.8% (3.1% en mujeres y 0.6% en hombres). Gilison et al en el 2009, (9) determinó la prevalencia de la infección de VPH en los Estados Unidos como parte de la encuesta nacional de salud y nutrición en el periodo 2009-2010 en una población no institucionalizada de 5579 participantes. Estas personas proporcionaron muestras de saliva de rinse oral, encontrando una prevalencia de 6.9% (95% CI, 5.7%-8.3%) de infección oral por VPH en hombres y mujeres en edades entre 14 y 69 años.

En las Antillas francesas también se determinó la prevalencia de infección oral por VPH en individuos sanos e individuos diagnosticados con algún tipo de cáncer de cabeza y cuello; adicionalmente evaluaron la asociación entre el VPH detectado en saliva y el riesgo de desarrollar algún cáncer de cabeza y cuello, encontrando una frecuencia de detección de VPH del 26% en controles y 36% en casos (cáncer de cabeza y cuello)(10).

Un estudio transversal en México determinó la infección de VPH en cáncer oral y su asociación con tabaco y consumo de bebidas alcohólicas (11), encontrando que en el 42% de los pacientes diagnosticados con cáncer oral presentaban la infección por VPH, siendo VPH16 el genotipo más frecuente.

Carole Fakhry et al en el 2017 (6) debido al número limitado de estudios que tienen en cuenta el sexo y la raza, estudiaron la diferencia en la sobrevida teniendo en cuenta el estatus de la infección de VPH para cáncer orofaríngeos y no orofaríngeos.

Con respecto a la detección de VPH en cavidad oral Kero et al, 2012 evaluaron la prevalencia, la distribución de los genotipos y la incidencia de VPH oral en hombres finlandeses seguidos por 7 años. La prevalencia de VPH oral fluctuó de 15.1% a 31.1% durante el tiempo de seguimiento. Se detectaron en total 17 genotipos diferentes de VPH, donde el genotipo más frecuente fue VPH 16 con un 33.3%, concluyendo que la mucosa oral puede jugar un factor importante en la transmisión del VPH (12).

D'souza et al en el año 2009 (9) evaluaron el incremento del riesgo de presentar cáncer orofaríngeo e infección oral de VPH con respecto al comportamiento sexual en un estudio de casos y controles. El virus fue detectado en 4.8% en un total del 332 paciente y en un 2.9% en un total de 210 participantes. El consumo de tabaco es otro de los factores de riesgo establecido para la infección por VPH y su avance a cáncer. En el 2017 Waterboer et al en estados unidos realizaron un estudio de cohorte de 1976 mujeres y evaluaron si la reducción de anticuerpos es un mecanismo en los fumadores al adquirir una infección posterior por VPH. El estudio arrojó resultados que infieren que los fumadores tienen una razón de oportunidades mayor que los no fumadores, de 0.29 veces [CI]: 1.11, 1.73) de presentar infección por VPH por el efecto indirecto mediado por anticuerpos (13).

Un estudio similar se realizó en la universidad de Iowa en un diseño de casos y controles donde se pretendió conocer si el consumo de tabaco y alcohol y la presencia del VPH son factores de riesgo que intervienen por diferentes vías en los cánceres de cabeza y cuello o si por el contrario son factores de riesgo que actúan en sinergia para el mal pronóstico de los cánceres de cabeza y cuello. Se evaluaron 201 casos incidentes y 324 controles apareados por edad para evaluar anticuerpos 16, 18,

31 y 33. Con este estudio lograron encontrar que el consumo de tabaco y alcohol incrementa el riesgo de presentar cáncer de cabeza y cuello en ambos, seropositivos y seronegativos para VPH, lo cual es consistente con la observación que la infección del VPH no es una causa suficiente de cáncer de cabeza y cuello sino que requiere la acumulación de otros factores (14).

En un distrito rural de Sao Paulo participaron 145 personas con el objetivo de evaluar el uso de antisépticos orales para la recolección de muestras de la cavidad oral y orofaríngea para comparar la prevalencia de VPH con respecto a la reportada en literatura. Para este estudio fueron reportados tres participantes VPH positivos representando el 2.4% de prevalencia de VPH para esta población (15).

También en Brasil en aproximadamente en el 2009 fue publicado un estudio piloto que pretendió verificar la presencia de DNA perteneciente al VPH en cavidad oral y mucosa genital de mujeres con infección genital por VPH usando el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El estudio se basó en una cohorte de corte transversal en el que participaron 30 mujeres en edades entre los 14 a 51 años con infección genital por VPH confirmada por histopatología. Los resultados mostraron un porcentaje diferente de las encontradas en mucosa genital en comparación con las muestras analizadas por cavidad oral (16).

En Escocia de igual forma se llevó a cabo un estudio piloto en el que evaluaron la factibilidad de realizar un reclutamiento de la población a partir de las consultas dentales con el fin de obtener una prevalencia del VPH presente en cavidad oral a partir de muestras de saliva. En total participaron 402 individuos los cuales fueron seguidos por un total de 6 meses. La prevalencia encontrada para VPH en cavidad oral fue de 5.5% (95% I.C 3.6- 8.3). En este estudio fue posible la asociación con hábitos de higiene oral, comportamiento sexual, hábitos de consumo de tabaco y cigarrillos de marihuana y el estado de vacunación contra VPH (17).

Hirth et al realizaron un estudio transversal utilizando datos correspondientes a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, siglas en inglés) entre 2009 y 2014 teniendo en cuenta participantes de 18 a 30 años que indicaron si habían recibido la vacuna contra el VPH y entregaron una muestra oral adecuada (N=3040). Los genotipos de VPH oral fueron agrupados por los genotipos que cubre la vacuna (VPH 6, 11, 16, 18) y por riesgo (bajo riesgo, alto riesgo). En el estudio encontraron que los adultos vacunados tienen una baja prevalencia de presentar los genotipos que cubre la vacuna comparados con los individuos no vacunados. Con estos resultados concluyeron que la vacuna contra el VPH parece proporcionar protección contra la infección oral por VPH entre hombres y mujeres de la población general (18).

3. Marco teórico

3.1 Virus del Papiloma Humano (VPH)

Los virus del papiloma humano son un grupo de más de 150 virus relacionados. Más de 40 de esos virus pueden propagarse por contacto directo de una piel a otra durante el sexo vaginal, anal y oral (19). Las infecciones por VPH son las infecciones más comunes que se transmiten sexualmente en los países desarrollados como estados unidos y en desarrollo como Colombia. De hecho, más de la mitad de la gente activa sexualmente se infecta por un tipo de VPH o por varios tipos en algún momento de su vida. La investigación reciente indica que, en cualquier momento de su vida, 42,5% de las mujeres tienen infecciones genitales por VPH, mientras que menos de 7% de los adultos tienen infecciones orales por VPH (19,20).

Los VPH transmitidos sexualmente se pueden clasificar en dos grupos según su patología: los VPH de bajo riesgo, los cuales no causan cáncer, pero pueden causar verrugas en la piel (*Condylomata acuminata*) en los genitales o en el ano o alrededor de ellos. Por ejemplo, los VPH6 y 11 causan 90% de todas las verrugas genitales. Por otro lado, los VPH oncogénicos o de alto riesgo, los cuales pueden causar cáncer. Se han identificado al menos una docena de tipos de VPH de alto riesgo. De estos, los VPH16 y 18 son responsables de la mayoría de los cánceres causados por VPH.

La infección por VPH de alto riesgo representa aproximadamente 5% de todos los cánceres en el mundo (20). Sin embargo, la mayoría de las infecciones por VPH de alto riesgo ocurren sin síntomas, desaparecen en 1 o 2 años y no causan cáncer. Estas infecciones transitorias pueden causar anomalías citológicas, o cambios celulares anómalos, que desaparecen por sí solos. Algunas infecciones por VPH16, sin embargo, permanecen por muchos años. Las infecciones persistentes por el VPH16 de alto riesgo pueden conducir a anomalías citológicas o a lesiones más graves que, si no se tratan, pueden evolucionar a cáncer.

3.2 Infección por VPH en niños y adolescentes

La incidencia de verrugas anogenitales en los niños ha aumentado constantemente durante las últimas décadas (21). Las tasas de detección de ADN del VPH en la mucosa genital de los niños varían desde el 0% al 53% y en la mucosa oral desde el 0% al 61% . Un estudio en la región de Wielkopolska en Polonia reportó una detección del VPH del 1.1% en 4.150 niños y adolescentes escolares, entre los 10 a 18 años edad.

3.3 Factores asociados a la infección por VPH

El VPH es una de las infecciones de transmisión sexual con más prevalencia en la actualidad; en México, se tiene estimado que cerca del 43% de los hombres y del 17,5% de las mujeres, todos ellos sanos y sexualmente activos tienen alguna infección por VPH (11). Según algunos estudios, las personas pueden adquirir el VPH en el período perinatal por infección transplacentaria, por líquido amniótico, durante el contacto sexual, consumo de tabaco y alcohol o por autoinoculación. Una posible transmisión del virus por medio de la saliva ha sido sugerida también por algunos autores (22).

Se sugiere que las infecciones orales por algunos tipos de VPH se transmiten durante el acto sexual oral, por lo que la conducta sexual, el número de parejas sexuales y la edad temprana de inicio de la actividad sexual son factores determinantes para contraer dicha infección; y se ha demostrado que el virus que infecta el área genital puede también infectar la cavidad oral (Sánchez-Vargas et al., 2010). Existen otros factores que pueden aumentar el riesgo de presentar cáncer después de una infección por VPH de alto riesgo como son: el tabaquismo, un sistema inmunitario debilitado, tener muchos hijos (riesgo asociado al cáncer del cuello uterino), uso prolongado de anticonceptivos orales (riesgo asociado al cáncer del cuello uterino), una higiene bucal deficiente (riesgo asociado al cáncer de orofaringe) e inflamación crónica (16).

3.4 Cánceres causados por el VPH16

Prácticamente todos los cánceres cervicales son causados por infecciones por VPH, y los VPH16 y 18, son responsables de casi 70% de todos los casos (16,17).

Los estudios de la historia natural del VPH han revelado que los VPH son las infecciones de transmisión sexual más comunes en la mayoría de las poblaciones. La mayoría de las exposiciones al VPH resultan en una depuración espontánea sin manifestaciones clínicas y solo una pequeña fracción de las personas infectadas, conocidas como portadores crónicos o persistentes, retendrán el virus y progresará a pre-cáncer y cáncer.

La evidencia epidemiológica formal de una asociación entre el VPH y el cáncer de cuello uterino no existía hasta principios de la década de 1990. La caracterización molecular y la clonación de los primeros tipos de VPH en la década de 1980 hicieron posible el desarrollo de ensayos de hibridación para buscar fragmentos del gen del VPH en el tejido humano.

Los VPH causan también cáncer de ano, de los que casi 85% de todos los casos son causados por el VPH16. Se ha encontrado que los tipos 16 y 18 de VPH causan casi la mitad de los cánceres de vagina, de vulva y de pene (18). Más recientemente, se ha encontrado que las infecciones orales por el VPH16 causan cáncer de orofaringe, la cual es la parte media de la garganta que incluye el paladar blando, la base de la lengua y las amígdalas. En los Estados Unidos, más de la mitad de los cánceres diagnosticados en la orofaringe están relacionados con el VPH16 (20). Aunque la mayoría de los cánceres de la orofaringe han estado tradicionalmente asociados con el uso de tabaco y alcohol, el 30% de estos tipos de tumores se consideran ahora relacionados con la infección oral por VPH16 a través de comportamientos sexuales, como el sexo oral principalmente. A nivel mundial, la incidencia de cáncer de orofaringe asociado con el VPH16 ha aumentado durante los últimos 20 años, especialmente en los hombres. Se ha calculado que, para el año 2020, el VPH causará más cánceres de orofaringe que cánceres de cuello uterino en los países desarrollados como Estados Unidos (21).

3.5 Modelo de control del cáncer en Colombia

El instituto nacional de cancerología ha desarrollado y publicado en los últimos años diversos modelos conceptuales que buscan orientar y organizar el quehacer y las actividades en torno al control del cáncer en el país. Acorde con estos marcos conceptuales, y enmarcado en el contexto político y normativo, se propuso en 2009 la primera versión del Plan Nacional para el control de Cáncer (2009-2019). Los cambios dados a nivel gubernamental y ministerial ameritan la presentación de un Plan Nacional para el Control de Cáncer actualizado y previsto para el periodo 2012-2020 (1).

El modelo tiene como objetivos el control del riesgo, la detección temprana, el tratamiento y rehabilitación y el cuidado paliativo (figura 1). Estos objetivos corresponden a los fines básicos para el control del cáncer propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y adoptado por la gran mayoría de modelos y planes en el mundo.

La prevención del cáncer está actualmente dividida en prevención primaria y prevención secundaria. En la prevención primaria se encuentran todas las intervenciones que evitan que un proceso canceroso se desarrolle, e incluye asesoramiento y educación sobre la salud y controles ambientales. La prevención secundaria es ese conjunto de intervenciones que conducen al descubrimiento y control de procesos cancerosos mientras están localizados, por ejemplo, cribado, detección temprana y tratamiento efectivo.

Para el caso de Colombia se hace énfasis en la necesidad de promover una atención continua desde las acciones de prevención hasta las de rehabilitación y cuidado paliativo, debido a que con frecuencia estas se desarrollan de manera desarticulada por actores e instituciones independientes.

Los ámbitos para el desarrollo de acciones están a nivel político, el nivel comunitario y los servicios de salud y representan la oportunidad de integrar los abordajes poblacional y de alto riesgo mediante una acción coordinada, lo cual se propone en una visión moderna de la salud pública, como elemento indispensable para el control de enfermedades (1).

Las herramientas para desarrollar actividades son instrumentos clásicos de la salud pública como la movilización social, la comunicación y la educación; sin embargo, se hace énfasis en la necesidad de utilizarlas atendiendo particularidades de la enfermedad como la visión precaria o lejana del riesgo y su asimilación a una muerte inevitable. El uso adecuado de las herramientas en los ámbitos de acción debe definir las estrategias para el control de la enfermedad (1).

Finalmente, en el eje central del modelo está en la gestión del conocimiento a través de la vigilancia, la investigación y el análisis de situación de salud referido a cáncer (figura 1). Se propone como eje central bajo el entendimiento de que no es posible tener resultados previsibles si las acciones no están basadas en un adecuado conocimiento y evidencia científica acerca de la problemática de cáncer y de sus alternativas de solución.

El Plan Nacional para el Control del Cáncer busca a partir de los lineamientos establecidos en el modelo para el control del cáncer y con base en la evidencia científica existente, sentar las bases para controlar los factores de riesgo, reducir la mortalidad evitable por cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer (1).

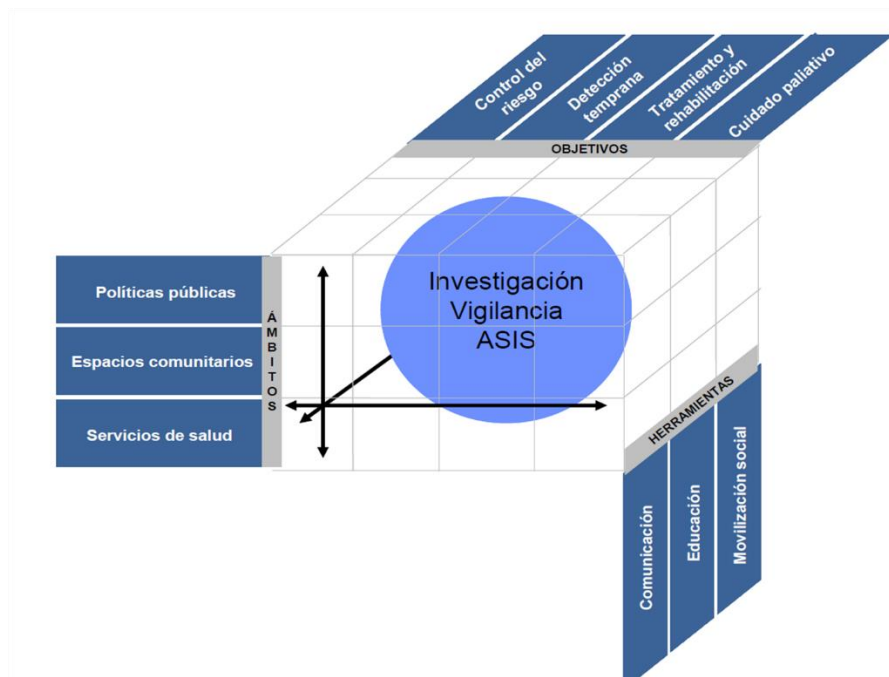


Ilustración 1. Modelo para el control del cáncer en Colombia

Tomada de www.cancer.gov.co

3.6 Vacunas contra el VPH16

El reconocimiento del VPH16, como la principal causa asociada con el desarrollo de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras impulsó el desarrollo de vacunas profilácticas con el fin de prevenir el desarrollo de lesiones preneoplásicas (23,24). Luego de más de 20 años de investigación, vacunas eficaces contra la Infección por VPH16 lograron ser desarrolladas. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado dos vacunas contra el VPH16. Gardasil para la prevención del cáncer cervical, anal, vulvar y vaginal, así como para lesiones precancerosas en esos tejidos y las verrugas genitales causadas por la infección por VPH16, 18, 6, 11; y Cervarix para la prevención de cáncer cervical y lesiones precancerosas cervicales causadas por la infección por VPH16 y 18.

Gardasil de Merck es una vacuna tetravalente compuesta de partículas similares a virus (Virus like particle, VLPs) elaboradas a partir de la proteína L1 recombinante de VPH16, 18, 6, 11 formulada con un adyuvante a base de hidroxifosfato de aluminio (25,26). El esquema licenciado de esta vacuna es

de tres dosis que se dan en los meses 0, 2 y 6, cada dosis contiene 20/40/40/20 µg de VLP para VPH 6-11-16-18 respectivamente.

Por otro lado, Cervarix de GlaxoSmithKline, es una vacuna bivalente compuesta de VLPs de VPH16 y 18 y formuladas con un adyuvante AsO₄, que contiene una combinación de hidróxido de aluminio y un inmunoestimulante MPL (3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A). El esquema licenciado para la vacuna bivalente se compone de tres dosis que se dan en los meses (M) 0, 1 y 6, cada dosis contiene 20 µg de VLP de VPH16 y 20 µg de VLP de VPH18 (26).

En Colombia, los dos tipos de vacunas profilácticas que previenen la infección contra el VPH16 se encuentran disponibles comercialmente. Los resultados de los estudios clínicos en mujeres de 16 a 23 años muestran claramente que ambas vacunas, con un régimen de tres dosis, tiene una alta eficacia profiláctica (hasta 100%) en la prevención de infecciones y lesiones precancerosas asociadas por VPH16 y 18 (27). La protección conferida por estas vacunas se ha demostrado hasta 8,4 años después de la vacunación para el VPH16/18 (28) y 5 años después de la vacunación para la vacuna contra el VPH16/18/6/11 (21).

3.7 Tratamiento para individuos infectados por el VPH16

En la actualidad no existe un tratamiento médico estipulado para las infecciones por VPH16. Sin embargo, las verrugas genitales y las lesiones precancerosas que resultan de las infecciones por VPH16 pueden tratarse. Los métodos que se usan comúnmente para tratar las lesiones precancerosas cervicales son la criocirugía; el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa, o la extirpación de tejido del cérvix o cuello uterino mediante un asa de alambre caliente; la conización quirúrgica; y la conización por vaporización con láser. Los tratamientos para otros tipos de lesiones precancerosas causadas por VPH (lesiones de vagina, de pene y de ano) y las verrugas genitales son los productos químicos tópicos o fármacos, la cirugía por escisión, la criocirugía, la electrocirugía y la cirugía con láser. Los individuos infectados por VPH16 que presentan cáncer reciben generalmente el mismo tratamiento que los pacientes cuyos tumores no albergan infecciones por VPH, según el tipo y el estadio de sus tumores. Sin embargo, las personas que son diagnosticadas con cáncer de orofaringe causado por VPH16 reciben un tratamiento diferente al de personas con cáncer de orofaringe que no es causado por VPH16. La investigación reciente ha mostrado que pacientes con tumores de

orofaringe causados por VPH16 tienen un pronóstico mejor y pueden ponerse bien con un tratamiento menos intenso.

3.8 Medidas de asociación de factores en estudios transversales

En estudios epidemiológicos de diseño transversal las medidas de asociación comúnmente usadas son la razón de oportunidades (odds ratio, OR) y la razón de prevalencias (prevalence ratio, PR). Estas dos medidas muestran el grado de asociación que existe entre una condición de interés y cierta exposición, sin embargo, difieren notablemente en su interpretación. La PR se define en términos de cuántas veces es más probable que los individuos expuestos presenten la condición, con respecto a aquellos individuos no expuestos. En cambio, la OR se define como la oportunidad o el defecto de ventaja («odds») que tienen los individuos expuestos de presentar una condición de interés frente a no padecerla, con respecto a la ventaja de los individuos no expuestos de presentar la condición frente a no presentarla (23).

Este posible error conceptual se ha visto favorecido por la dificultad de ajustar la razón de prevalencias por múltiples variables, por lo que una alternativa comúnmente utilizada ha sido calcular la OR mediante modelos de regresión logística como aproximación de la PR. Esta aproximación puede ser correcta cuando la prevalencia de la enfermedad o condición de interés que se está estudiando es pequeña (clásicamente conocido como «asunción de enfermedad rara»), ya que en estos casos la OR mostraría un valor cercano al valor de la PR (23).

En casos en donde se necesitan ajustes para posibles factores de confusión, los modelos comúnmente utilizados, son los modelos de regresión logística. Este tipo de modelo muestra estimaciones de odds ratios (OR), y frecuentemente las OR se informan de la misma manera que las estimaciones de PR. Sin embargo, los OR no se aproximan bien a las PR cuando el riesgo es alto, en estas situaciones interpretar los OR como si fueran PR podría ser inadecuado (24).

En estudios donde se comparan diferentes métodos de regresión, las estimaciones de OR obtenidas utilizando los modelos de regresión logística fueron cercanas a las estimaciones de PR cuando la prevalencia del evento fue baja, aunque incluso entonces hubo una tendencia para que el OR fuera más alto que la PR.

En las situaciones de prevalencia intermedia, los OR fueron casi el doble de las PR. Cuando se realizó la comparación con prevalencias más altas, los OR obtenidos fueron cuatro veces mayores (24).

Estos estudios sugieren entonces que para los estudios transversales existen modelos de regresión alternativos a los modelos de regresión logística a la hora de medir las asociaciones de los estudios transversales, teniendo como alternativa los modelos Cox, Poisson y log-binomial con el fin de no asumir estimaciones inapropiadas de OR.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar los factores relacionados a la frecuencia de detección del virus de papiloma humano (VPH) en cavidad oral en estudiantes de 14-17 años de colegios de Cali durante el periodo 2015-2016.

4.2 Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de detección del virus de papiloma humano (VPH) en cavidad oral de hombres y mujeres entre 14-17 años en colegios de la ciudad de Cali durante el periodo 2015-2016.

Establecer la relación entre vacunación contra VPH, hábitos de comportamiento sexual, hábitos de consumo de tabaco y alcohol y hábitos de higiene oral con la frecuencia de detección de VPH en cavidad oral de mujeres y hombres entre 14-17 años en colegios de la ciudad de Cali durante el periodo 2015-2016.

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio

El presente estudio se basa en la realización de un análisis epidemiológico mediante un diseño transversal de información almacenada en una base de datos bajo la custodia del grupo de investigación del Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC) y con el aval de vicerrectoría de investigación de la Universidad del Valle, que contiene resultados sobre la detección del VPH en muestras de cavidad oral de estudiantes entre los 14 a 17 años de la ciudad de Cali; e información socio-demográfica, de hábitos de higiene y salud oral, comportamiento sexual, consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol de este mismo grupo poblacional para los años 2015 y 2016.

5.2 Procedencia de la información de la base de datos

Tanto la muestra biológica como la información de detección del VPH, las características sociodemográficas y los factores de riesgo fueron obtenidas del estudio: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”, en donde participaron 1842 estudiantes entre los 14 a 17 años de 21 colegios de las cinco zonas de la ciudad de Santiago de Cali durante el periodo Julio de 2015 a marzo de 2016. El muestreo no fue probabilístico ya que se invitó a instituciones educativas a través de la secretaría de educación municipal de Cali inscritas a esta dependencia, por lo tanto, la toma de las muestras biológicas y la aplicación de las encuestas se realizó por conveniencia en los colegios que permitieron que sus estudiantes fueran invitados. Los estudiantes para poder participar en el estudio debían cumplir con los siguientes criterios:

5.3 Criterios de inclusión

- Estudiantes de secundaria matriculados en Instituciones educativas inscritas ante la secretaría de educación municipal de Cali con edades entre los 14 a 17 años.
- Estudiantes que aceptaran a participar en el estudio mediante lectura y firma de un asentimiento informado.

5.4 Criterios de exclusión

- Estudiantes a quienes su representante legal negó su participación en el estudio al leer y no firmar el consentimiento informado.

5.5 Toma de muestra biológica

La toma de la muestra biológica consistió en un lavado de la cavidad oral por enjuague y gárgaras durante 30 segundos y posterior extracción del material genético usando el kit de extracción “PrepMan® Ultra Sample Preparation Reagent” de applied Biosystems™, siguiendo las instrucciones del fabricante. Para proteger la privacidad y confidencialidad de los estudiantes en ningún momento durante la recolección de la muestra o aplicación de la encuesta se les preguntó el nombre, además, la encuesta fue auto diligenciada. La muestra biológica y la encuesta de cada estudiante fueron marcadas con una misma codificación para ser identificadas en los análisis posteriores. Importante, para poder utilizar la muestra biológica y la información recolectada en la encuesta en estudios futuros

como el presente, el representante legal debía autorizarlo marcando afirmativamente a la pregunta sobre este requerimiento consignada en el consentimiento informado.

La detección del VPH se realizó por PCR en tiempo real usando cebadores específicos para este genotipo viral en un termociclador modelo CFX96™ TOUCH REAL-TIME PCR, marca Bio-Rad. Los cebadores usados fueron los siguientes: HPV16_E6F 5'-GAG CAA TGC GTT AAT TCA GGA CC-3'; y HPV16_E6R 5'-TGT TGT AGT TTG ATA CAG CTC TGT GC-3'. Las condiciones de la reacción fueron las siguientes: 20µl de 2xQuantiTect SYBR Green PCR kit (QIAGEN, Helden, Alemania), y 0,3µM de cebadores. La incubación se realizó por 10 min a 95°C y en 40 ciclos de amplificación de 95°C por 15 seg y 60°C por 1 min cada uno. Seguidamente, las muestras negativas para VPH-16 se les realizaron la detección de VPH mediante la técnica de PCR convencional utilizando los cebadores genéricos GP5+/GP6+ que amplifican un fragmento de 150 bp del gen L1 viral. Las muestras positivas fueron posteriormente identificadas mediante secuenciación directa por el método de sanger. El genotipo viral fue realizado por análisis de porcentajes de identidad mediante alineamiento de secuencias usando el algoritmo BLASTn-NIH (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Las secuencias de referencia para los genotipos de VPH fueron obtenidas del repositorio del GenBank-NCBI-NIH (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/?term=HPV>). Para ambos procedimientos de detección se utilizaron como control positivo ADN de VPH-18 obtenido de células HeLa. Además, en el momento de las amplificaciones, el personal de laboratorio no conocía ni la identidad ni el estado de vacunación del participante de quién procedía la muestra de ADN, lo que garantizó la veracidad de los resultados de la detección.

5.6 Tamaño de muestra

En el presente estudio se tomó como referencia el tamaño de muestra calculado en el proyecto “EFECTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA LA INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS DE EDAD EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI”. El tamaño de muestra para el proyecto se determinó teniendo en cuenta las proporciones de referencia del estudio realizado por el departamento de oncología-patología del instituto Karolinska de Suecia que determinó la prevalencia de la infección oral de VPH16 en estudiantes de secundaria en 1,8% (3,1% en mujeres y 0,6% en hombres) (8) con un error de estimación del E=5%, una confiabilidad del 95% y un ajuste de no respuesta del 20% mediante la fórmula, posteriormente se realizó el ajuste de corrección por población finita ($N*n/N+n$):

$$n = \left[\frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2pq} \right) + \left(z_{1-\beta} \sqrt{(p_1 \times q_1)(p_2 \times q_2)} \right)}{p_1 - p_2} \right]^2$$

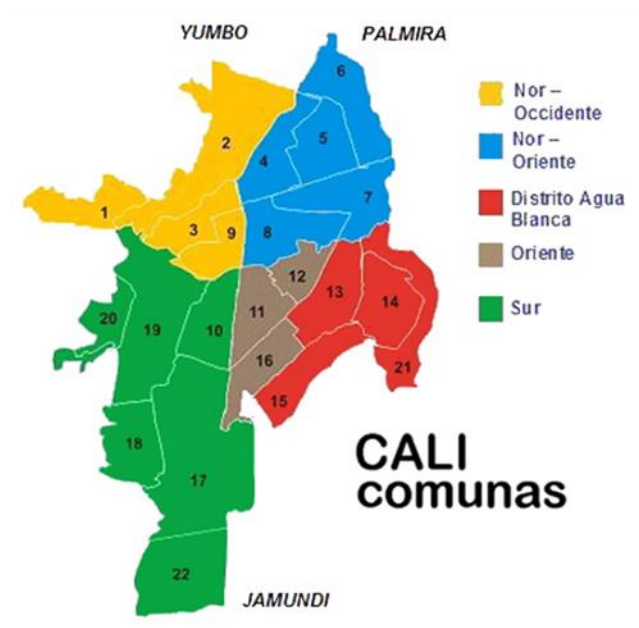
Posteriormente se realiza el ajuste por no respuesta el cual corresponde al 15% por medio de la siguiente fórmula:

$$n_2 = \frac{n_1}{1 - \beta}$$

5.7 Área de estudio

El área de estudio comprendió a 21 instituciones educativas distribuidas en las 5 zonas de la ciudad de Santiago de Cali que son Distrito de Agua Blanca, Nor-occidente, Nor-orientado, Oriente y Sur, durante el periodo Julio de 2015 a marzo de 2016. La distribución de las zonas se muestra en la ilustración 2.

Ilustración 2. Mapa de las Comunas de Santiago de Cali



Fuente: Alcaldía Santiago de Cali. Mapas y planos de Santiago de Cali. 5.2 Población y muestra

5.8 Diseño y manejo de las bases de datos

Los registros fueron revisados e ingresados en la base de datos del estudio: “Factores asociados a la frecuencia de detección del virus de papiloma humano (VPH) en cavidad oral de estudiantes entre 14 a 17 años en colegios de secundaria de Cali, 2015-2016”, en formato Excel®.

5.9 Administración de los datos y control de calidad.

Para el control de calidad de la información recolectada, se aplicó un Procedimiento Operativo Estandarizado (POE) específico, con el objetivo de verificar la consistencia y plausibilidad de los valores de las variables, para generar de esta forma bases de datos depuradas. Posteriormente, se construyeron las bases de datos con las variables necesarias para desarrollar los análisis de interés. La información para el presente estudio fue entregada en dos bases de datos, una con la información de las encuestas auto diligenciables, y otra correspondiente, a los resultados de detección molecular del VPH. Para generar la base de datos único se tuvo en cuenta la concordancia del código de identificación asignado en el momento en que el estudiante inició su participación en el estudio. Igualmente se realizó un control de concordancia en las variables derivadas de la encuesta y se tuvo acceso a la encuesta poblacional en medio físico, en caso de requerir revisión en papel de lo reportado en las bases de datos que disminuyó sesgos por errores en la digitación. Más del 90% de las variables fueron contestadas en su totalidad.

5.10 Población de estudio de análisis secundario.

La población de estudio correspondió a los adolescentes escolarizados entre 14 y 17 años de colegios públicos y privados de la ciudad de Cali, durante el periodo Julio 2015 a marzo de 2016 que cumplieron con los criterios de inclusión para participar en el proyecto “EFECTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA LA INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI”.

5.11 Población objeto

La población objeto para el estudio correspondió a 1842 adolescentes escolarizados entre 14 y 17 años pertenecientes a 21 instituciones educativas de la ciudad de Cali que hicieron parte del proyecto

“EFECTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA LA INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS DE EDAD EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI”.

5.12 Muestra del estudio

5.12.1 Criterios de inclusión

- Ser registros de características sociodemográficas, hábitos de higiene y salud oral, comportamiento sexual, consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol consignada en la base de datos del estudio: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”.
- Ser registros sobre la detección del VPH consignada en la base de datos del estudio: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”.

5.12.2 Criterios de exclusión

Registros en la base de datos que no tenga autorización por el representante legal en el consentimiento informado para su uso en estudios futuros.

5.12.3 Marco Muestral

El marco muestral para este estudio correspondió a la base de datos registrada de adolescentes entre 14 y 17 años pertenecientes a colegios públicos y privados de la ciudad de Cali que fueron tenidos en cuenta por el proyecto “EFECTO DE LA VACUNACION CONTRA LA INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS DE EDAD EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI” durante el periodo Julio 2015 a marzo de 2016.

5.13 Análisis estadístico

Se realizó un control de calidad a la base de datos proporcionada por el Registro de Cáncer Poblacional de Cali con el diccionario de variables proporcionado para la identificación y edición de datos sin codificación, datos duplicados y datos ausentes.

Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo que permitió caracterizar cada una de las variables de los componentes del estudio. De la tabla 1 y 2 se muestran cada uno de los componentes analizados con sus respectivas variables.

5.13.1 Variables

Tabla 1. Variable respuesta

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Detección del virus del papiloma humano (VPH)	Detección por PCR de algún genotipo de VPH	Catagórica nominal	Presente Ausente	Prueba de PCR para detección del virus

Tabla 2. Covariables. Componente información sociodemográfica

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa Discreta	14, 15, 16, 17	Encuesta
Sexo	Sexo del estudiante	Catagórica nominal	Masculino Femenino	Encuesta
Grado escolar	Grado académico que actualmente cursa el estudiante.	Catagórica ordinal	Sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo y once.	Encuesta

Tabla 3. Componente estado de vacunación

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Vacunado	Administración de la vacuna por parte del PAI	Catagórica nominal	Si No	Encuesta

Tabla 4. Componente hábitos de higiene y salud oral

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Enjuague bucal	Frecuencia del uso de enjuague bucal en los últimos seis meses.	Catagórica ordinal	Nunca 1 vez al día 2 o más veces al día	Encuesta

Cepillado dental	Frecuencia del cepillado dental en los últimos seis meses.	Categórica ordinal	Nunca 1 vez al día 2 o 3 veces al día Más de 3 veces al día	Encuesta
Sangrado de encías	Frecuencia del sangrado de las encías al realizar el cepillado dental	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Frenillos brackets o retenedores	Uso de brackets en los estudiantes	Categórica ordinal	Si No	Encuesta
Cirugía en boca	Cirugías en boca realizadas a los estudiantes.	Categórica ordinal	Si No	Encuesta
Exodoncia	Exodoncias en los últimos 12 meses	Categórica ordinal	Si No	Encuesta
Lesiones en boca	Lesiones en boca tales como aftas.	Categórica ordinal	Si No	Encuesta
piercing en la boca	Uso de piercing	Categórica ordinal	Si No	Encuesta

Tabla 5. Componente comportamiento sexual

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Besos con contacto de lenguas	Cuando se besan hay contacto entre lenguas	Categórica ordinal	Si No	Encuesta
Vida sexual activa		Categórica ordinal	Si No	Encuesta
Relaciones sexuales con estudiantes de la institución.		Categórica ordinal	No he tenido relaciones Si No	Encuesta
Tipo de relación sexual		Categórica ordinal	No he tenido relaciones Relación oral	Encuesta

			Relación genital Relación anal	
Uso de condón	La última relación sexual uso condón.	Categórica ordinal	No he tenido relaciones Si No No me acuerdo	Encuesta

Tabla 6. Componente hábitos de consumo de tabaco e ingesta de alcohol

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Consumo de cigarrillo	Consumo de cigarrillo en los últimos 6 meses	Categórica ordinal	Si No	Encuesta
Consumo de marihuana	Consumo de marihuana en los últimos 6 meses	Categórica ordinal	Si No	Encuesta
Consumo de licor	Consumo de licor (aguardiente, cerveza, vino u otros) en los últimos 6 meses	Categórica ordinal	Si No	Encuesta

Tabla 7. Componente enfermedades y presencia de verrugas

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Inflamación de garganta	¿En el último año ha sufrido de amigdalitis o faringo-amigdalitis?	Categórica ordinal	Si No	Encuesta
Presencia de verrugas en la boca	Presencia de verrugas	Categórica ordinal	Si No	Encuesta

Todas las variables del estudio fueron categóricas, se calcularon sus porcentajes con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Se realizaron pruebas de frecuencia las variables categóricas se realizaron test de frecuencia para estimar las diferencias entre los grupos con un 95% de nivel de significancia estadística.

Para evaluar la relación entre la variable resultado y las variables de exposición se utilizó la prueba exacta de Fisher o Kruskal – Wallis dependiendo de la distribución de los resultados.

5.14 Análisis bivariado y multivariado

Se realizaron estimaciones de asociación para la variable resultado y las covariables categóricas a través de tablas de 2x2 en el caso de las variables dicotómicas y tablas 2xR para las variables politómicas con el fin de estimar asociaciones con sus respectivos intervalos de confianza y comparación con test de Fisher.

5.15 Modelos de regresión

La variable resultado del estudio:

- a) Detección de VPH: variable dicotómica de presencia o ausencia de VPH en muestras de ADN extraídas de rinse oral de los estudiantes participantes en el estudio, para la cual se seleccionó la modelación con regresión Poisson robusta, calculando las Razones de Prevalencias (RP) según las variables seleccionadas.

Nuestra variable de positividad es una variable dicotómica, el análisis estadístico de asociación con las variables de exposición se realizó usando una regresión Poisson robusta para estudios transversales.

El modelo de regresión de Poisson también es adecuado para el análisis de datos de frecuencia, donde la tasa es el conteo de eventos que ocurren por alguna unidad de observación, por ejemplo, un periodo de tiempo específico (29).

Este método multivariado tiene un rango de usos, pero el principal es la comparación de tasas entre circunstancias (por ejemplo, tiempo histórico, es decir, años 2002 a 2011) o entre características específicas de subgrupos (por ejemplo, adolescentes más jóvenes y mayores). También se puede utilizar para el control de confusores y para proporcionar estimaciones de población con intervalos de confianza (IC) (29).

La estimación de la razón de prevalencias utilizando modelos de regresión Poisson con varianza robusta, basada en la estimación sándwich de Huber, ha demostrado ser correcta y robusta en

diferentes situaciones experimentales, tales como el uso de diferentes valores de prevalencia (prevalencia baja, moderada o alta) o estimando varios modelos (crudos y ajustados). (30).

La medición de la magnitud de la asociación de las variables se hizo por medio de un análisis múltiple, ajustando por las demás variables. Para la selección de variables para el análisis multivariado el valor $p < 0.5$ se consideró estadísticamente significativo.

5.16 Consideraciones éticas

En el desarrollo de la presente investigación se consideraron y aseguraron dos aspectos importantes: el cumplimiento de los principios de beneficencia y no maleficencia, la autonomía y la justicia; y la confidencialidad de la información suministrada por las personas participantes y por parte de las personas que puedan conocer de ella en las diferentes etapas de la investigación. Estos puntos se encuentran contemplados en la Declaración de Helsinki y la Resolución No. 008430 del Ministerio de Salud de Colombia.

Para cumplir con estas consideraciones el proyecto de investigación macro tuvo en cuenta las siguientes acciones:

Información solicitada: en la encuesta autodiligenciable se recolectó información del individuo como edad, sexo, estrato socioeconómico, preguntas sobre hábitos de consumo y alcohol, hábitos de higiene oral y comportamiento sexual.

Socialización del proyecto: el proyecto fue socializado a la población de estudio los objetivos, protocolo de investigación, tiempo de ejecución, uso de información y mecanismos que garantizan la confidencialidad de ella.

Confidencialidad: fueron asignados códigos únicos a los participantes para relacionar las encuestas con las muestras biológicas. Este código no coincidía con el número de identidad por lo que se salvaguardaba la identidad del participante.

Riesgo potencial: El suministro de la información para el estudio no acarreó ningún riesgo potencial a los participantes, por el contrario, es posible que la información genere datos concluyentes para modificar políticas que beneficie a la comunidad.

Las encuestas fueron realizadas previo consentimiento diligenciado por los representantes legales de los participantes y de igual forma se diligenciaron asentimientos informados por parte de cada uno de

los estudiantes que participaron. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Humana de la Universidad del Valle y las instituciones participantes.

6. Resultados

El análisis de control de calidad de la base de datos no modificó el número total de 1842 registros de la población objeto del estudio. La variable de respuesta, el porcentaje de exposición de VPH en cavidad oral del estudio del 1.57 por ciento con un intervalo de confianza al 95% de 1.09 a 2.25.

6.1 Descripción de componentes

En la tabla 8 se describen las variables del componente sociodemográfico. De los 1842 registros del estudio, 1037 corresponden a estudiantes del sexo femenino (56.3%) y 805 al sexo masculino (43.7%). Con relación a la variable de edad, el grupo de los 15 años presentó el mayor número de registros con 538, para un 29.2 por ciento y la de menor fue del grupo de los 17 años, con 306 para un 16.6 por ciento. Para la variable grado escolar, la mayoría de los registros corresponden al grado décimo, con 590 para un 32 por ciento, en contraste, se obtuvieron pocos registros del grado sexto, sólo 6, para un 0.3 por ciento. Un total de 1006 registros pertenecían a estudiantes que afirmaban haber recibido la vacuna contra el VPH para un 54 por ciento.

Tabla 8. Descripción de las variables categóricas para el componente sociodemográfico

Componente Sociodemográfico		
Covariables	Total de participantes N = 1842 (%)	I.C. (95%) *
Sexo		
<i>Femenino</i>	1037 (56.30)	54.01 - 58.55
<i>Masculino</i>	805 (43.70)	41.44 - 45.98
Edad		
<i>14 años</i>	519 (28.18)	26.16 - 30.27
<i>15 años</i>	538 (29.21)	27.17 - 31.33
<i>16 años</i>	479 (26.00)	24.05 - 28.05
<i>17 años</i>	306 (16.61)	14.98 - 18.38
Grado Escolar		

<i>Grado 6</i>	6 (0.33)	0.14 - 0.72
<i>Grado 7</i>	25 (1.36)	0.91 - 2.00
<i>Grado 8</i>	322 (17.48)	15.81 - 19.28
<i>Grado 9</i>	550 (29.86)	27.80 - 31.99
<i>Grado 10</i>	590 (32.03)	29.93 - 34.19
<i>Grado 11</i>	349 (18.95)	17.22 - 20.80
Vacunados contra VPH		
<i>Si</i>	1006 (54.61)	52.33 - 56.87
<i>No</i>	836 (45.39)	43.12 - 47.66

*IC= Intervalo de Confianza al 95%

En la tabla 9 se describen las variables del componente de higiene oral. De los 1842 registros del estudio los mayores porcentajes para cada una de las variables analizadas fueron: 805 correspondientes a estudiantes que reportaron usar una vez al día enjuague bucal para un 43 por ciento; 1190 reportaron cepillarse con una frecuencia de dos veces al día para un porcentaje del 64.6%; 1014 de los estudiantes presentaron sangrado en las encías en el momento de cepillarse para un 55%; 1302 no habían usado aparatos dentales para un 70.9 por ciento; 1627 no tenían cirugía en la boca para un 89.5 por ciento; 1507 no presentaban extracción de dientes en el último año para un 87%; 951 afirmaron haber tenido lesiones en la boca como aftas para un 52 por ciento; y 1574 reportaron nunca haber usado piercing en la boca para un 86 por ciento.

Tabla 9. Descripción de las variables categóricas para el componente hábitos de higiene y salud oral

Componente Higiene Oral		
Covariables	Total de participantes	
	N = 1842 (%)	I.C (95%) *
Enjuague Bucal		
<i>Nunca</i>	561 (30.54)	28.47 - 32.68
<i>Una vez al día</i>	805 (43.82)	41.56 - 46.10
<i>Dos veces al día</i>	471 (25.64)	23.69 - 27.68
Frecuencia de cepillado		
<i>No</i>	3 (0.16)	0.05 - 0.50
<i>Una vez al día</i>	135 (7.34)	6.23 - 8.62
<i>Dos veces al día</i>	1190 (64.67)	61.95 - 67.38
<i>Tres veces al día</i>	512 (27.83)	23.94 - 31.71
Sangrado de encías		
<i>No</i>	827 (44.92)	41.52 - 48.31

<i>Si</i>	1014 (55.08)	52.01 - 58.14
Uso de aparatología dental		
<i>No</i>	1302 (70.92)	68.45 - 73.86
<i>Si</i>	534 (29.08)	25.22 - 32.93
Cirugía Oral		
<i>No</i>	1627 (89.05)	87.53 - 90.40
<i>Si</i>	200 (10.95)	9.59 - 12.46
Exodoncia		
<i>No</i>	1507 (87.06)	85.39 - 88.56
<i>Si</i>	224 (12.94)	11.43 - 14.60
Lesión Interna de la Boca		
<i>No</i>	870 (47.78)	45.48 - 50.07
<i>Si</i>	951 (52.22)	49.92 - 54.51
Piercing en la boca		
<i>No</i>	1574 (86.39)	84.73 - 87.88
<i>Si</i>	248 (13.61)	12.11 - 15.26

IC= Intervalo de Confianza al 95%

En la tabla 10 se describen las variables del componente de estilo de vida. De los 1842 registros del estudio los resultados para cada una de las variables analizadas para los últimos 30 días antes de la aplicación de la encuesta fueron: 258 estudiantes reportaron haber consumido cigarrillos de tabaco para un 14 por ciento; 211 reportaron haber consumido cigarrillos de marihuana para un 11.6%; y 1260 afirmaron haber ingerido alcohol para un 69 por ciento.

Tabla 10. Descripción de las variables categóricas para el componente estilo de vida

Componente estilo de vida		
Covariables	Total de participantes N = 1842 (%)	I.C (95%)*
Consumo de cigarrillo de tabaco		
<i>No</i>	1563 (85.83)	84.15 - 87.36
<i>Si</i>	258 (14.17)	12.63 - 15.84
Consumo de cigarrillo de Marihuana		
<i>No</i>	1608 (88.40)	86.84 - 89.79
<i>Si</i>	211 (11.60)	10.20 - 13.15
Ingesta de alcohol		
<i>No</i>	558 (30.69)	28.61 - 32.85
<i>Si</i>	1260 (69.31)	67.14 - 71.38

IC= Intervalo de Confianza al 95%

En la tabla 11 se describen las variables del componente de comportamiento sexual. De los 1842 registros del estudio los mayores porcentajes para cada una de las variables analizadas fueron: 805 correspondientes a estudiantes que reportaron usar una vez al día enjuague bucal para un 43 por ciento; 1190 reportaron cepillarse con una frecuencia de dos veces al día para un porcentaje del 64.6%; 1014 de los estudiantes presentaron sangrado en las encías en el momento de cepillarse para un 55%; 1302 no habían usado aparatos dentales para un 70.9 por ciento; 1627 no tenían cirugía en la boca para un 89.5 por ciento; 1507 no presentaban extracción de dientes en el último año para un 87%; 951 afirmaron haber tenido lesiones en la boca como aftas para un 52 por ciento; y 1574 reportaron nunca haber usado piercing en la boca para un 86 por ciento.

Tabla 11. Descripción de las variables categóricas para el componente comportamiento sexual

Componente comportamiento sexual		
Covariables	Total de participantes N = 1842 (%)	I.C. (95%) *
Experiencia Sexual		
<i>No</i>	1108 (60.58)	58.31 - 62.79
<i>Si*</i>	721 (39.42)	37.20 - 41.68
Besos en los labios		
<i>No</i>	1040 (57.02)	54.73 - 59.27
<i>Si</i>	784 (42.98)	40.72 - 45.26
Besos con contacto de lengua		
<i>No</i>	121 (15.47)	13.09 - 18.18
<i>Si</i>	661 (84.53)	81.81 - 86.90
Sexo con compañeros del colegio*		
<i>No</i>	540 (76.06)	72.77 - 79.06
<i>Si</i>	170 (23.94)	20.93 - 27.22
Uso del condón*		
<i>No</i>	257 (39.53)	35.83 - 43.36
<i>Si</i>	393 (60.46)	56.63 - 64.16
Sexo Oral*		
<i>No</i>	551 (76.42)	73.17 - 79.38
<i>Si</i>	170 (23.58)	20.61 - 26.82
Sexo Genital*		
<i>No</i>	435 (60.33)	56.70 - 63.85
<i>Si</i>	286 (39.67)	36.14 - 43.29

Sexo Anal*		
<i>No</i>	682 (94.59)	92.67 - 96.02
<i>Si</i>	39 (5.41)	3.97 - 7.32

IC= Intervalo de Confianza al 95%

*participantes con experiencia sexual

En la tabla 12 se muestran las frecuencias acerca de inflamación o presencia de dolor de garganta en los últimos 6 meses previo al estudio a lo cual el 1261 (69.87%) estudiantes afirmaron no haber presentado. También se observa una alta frecuencia de estudiantes que no presentaron ningún tipo de verrugas alrededor de la boca en los últimos 6 meses (98.91%).

Tabla 12. Descripción de las variables categóricas para el componente enfermedades y presencia de verrugas

Componente presencia de signos de infección		
Covariables	Total de participantes	
	N = 1842 (%)	I.C. (95%)*
Inflamación de garganta		
<i>No</i>	1271 (69.87)	67.72 - 71.94
<i>Si</i>	548 (30.13)	28.05 - 32.27
Verrugas alrededor de la boca		
<i>No</i>	1822 (98.91)	98.32 - 99.29
<i>Si</i>	20 (1.09)	0.70 - 1.67

IC= Intervalo de Confianza al 95%

6.2 Frecuencia de detección de VPH en cavidad oral

Tabla 13-14. Razón de prevalencia del Virus de Papiloma Humano detectado en cavidad oral de estudiantes de 14-17 años de instituciones educativas de la ciudad de Cali

Variable	RP	I.C. 95%*
VPH Genotipo 6-16-66-32	0.0157	0.0109 - 0.0225
VPH Genotipo 6-16	0.0130	0.008 - 0.019

IC= Intervalo de Confianza al 95%

RP: Razón de prevalencias

La razón de prevalencias calculada para la frecuencia de detección de VPH en cavidad oral de 1842 estudiantes entre 14 a 17 años en 21 colegios de la ciudad de Cali fue del 1.57% (I.C 95% 0.0109 – 0.0225 p=0.000).

Se realizó también el cálculo de la razón de prevalencia para los genotipos de VPH que cubre la vacuna y que fueron detectados en cavidad oral de los participantes del estudio. La razón de prevalencia para de estos genotipos del VPH fue del 1.3% (I.C. 95% 0.008 – 0.0019 p=0.000).

6.2 Evaluación de los factores asociados a la detección de VPH en cavidad oral de estudiantes de 14-17

Para el análisis Bivariado se calculó la correlación entre las variables explicativas con respecto a la variable resultado dicotómica de porcentaje de detección del VPH.

En los análisis realizados con el modelo de regresión, se tuvieron en cuenta las variables cuyo valor de p fue menor que 0.05. A continuación se muestra los resultados más relevantes del análisis bivariado de los componentes evaluados en los componentes sociodemográfico, hábitos de higiene y salud oral, hábitos de consumo de cigarrillo de tabaco, consumo de cigarrillo de marihuana, ingesta de alcohol y comportamiento sexual.

6.2.1 Análisis bivariado de características sociodemográficas

Tabla 14. Análisis de características sociodemográficas con respecto al porcentaje de detección de VPH en cavidad oral

Variable respuesta	Detección de VPH en Cavidad Oral			Valor-p
	Total (%) N = 1842	Negativo N = 1813	Positivo N = 29	
Características sociodemográficas				
<i>número (porcentaje)</i>				
Sexo				0.130
Femenino	1037 (56)	1025 (57)	12 (41)	
Masculino	805 (44)	788 (43)	17 (59)	
Edad				0.730
14 años	519 (28)	512 (28)	7 (24)	
15 años	538 (29)	528 (29)	10 (35)	
16 años	479 (26)	470 (26)	9 (31)	
17 años	306 (17)	303 (17)	3 (10)	
Grado escolar				0.029*
Grado 6	6 (0.3)	5 (0.3)	1 (3)	
Grado 7	25 (1)	25 (1)	0	
Grado 8	322 (18)	319 (18)	3 (10)	
Grado 9	550 (30)	545 (30)	5 (17)	
Grado 10	590 (32)	581 (32)	9 (31)	
Grado 11	349 (19)	338 (19)	11 (38)	

*Valor p≤0.05

En la tabla 15 se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.029$) para la variable grado escolar. La variable sexo ($p= 0.130$) no presentó diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, al igual que la variable edad ($p=0.730$), donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad de 14 a 17 años con respecto al porcentaje de detección del VPH.

6.2.2 Análisis bivariado componente higiene Oral

De la tabla 16 a la 18 muestran el análisis bivariado de las variables correspondientes a los hábitos de higiene oral con respecto al porcentaje de detección de VPH. Dentro del análisis realizado no se observaron diferencias estadísticas significativas para ninguna de las variables evaluadas ($p > 0.05$).

Tabla 15. Análisis de hábitos de higiene y salud oral con respecto a la detección de VPH en cavidad oral

Variable respuesta	Detección de VPH en cavidad oral			Valor -p
	Total (%) N = 1842	Negativo N = 1813	Positivo N = 29	
Higiene oral	<i>número (porcentaje)</i>			
Cepillado diario				0.712
Nunca o 1 vez/día	827 (45)	813 (45)	14 (48)	
> 1 vez/día	1014 (55)	999 (55)	15 (52)	
Sin dato	1			
Uso de enjuague bucal				0.545
Nunca o 1 vez/día	561 (31)	554 (31)	7 (24)	
> 1 vez / día	1276 (69)	1254 (69)	22 (76)	
Sin dato	5			
Sangrado de encías				0.711
No	827 (45)	813 (45)	14 (48)	
Sí	1014 (55)	999 (55)	15 (52)	
Sin dato	1			

Tabla 16. Análisis de hábitos de higiene y salud oral con respecto a la detección de VPH en cavidad oral

Variable respuesta	Detección de VPH en cavidad oral			Valor -p
	Total (%) N = 1842	Negativo N = 1813	Positivo N = 29	
Higiene Oral				
<i>número (porcentaje)</i>				
Uso de aparatología dental				
No	1302 (71)	1280 (71)	22 (76)	0.682
Sí	534 (29)	527 (29)	7 (24)	
Sin dato	6			
Extracción dental				0.573
No	1507 (87)	1480 (87)	27 (93)	
Sí	224 (13)	222 (13)	2 (7)	
Sin dato	111			
Piercing oral				0.415
No	1574 (86)	1547 (86)	27 (93)	
Yes	248 (14)	246 (14)	2 (7)	
Sin dato	20			

Tabla 17. Análisis de hábitos de higiene y salud oral con respecto a la detección de VPH en cavidad oral

Variable respuesta	Detección de VPH en cavidad oral			Valor -p
	Total (%) N = 1842	Negativo N = 1813	Positivo N = 29	
Higiene oral				
<i>número (porcentaje)</i>				
Herida oral interna				
No	870 (48)	860 (48)	10 (34)	0.190
Si	951 (52)	932 (52)	19 (66)	
Sin dato	50			
Verrugas externas de boca				1,000
No	1822 (99)	1793 (99)	29 (100)	
Si	20 (1)	20 (1)	0	
Inflamación de vías aéreas superiores				1,000
No	1271 (70)	1251 (70)	20 (69)	
Si	548 (30)	539 (30)	9 (31)	
Sin dato	23			

6.2.3 Análisis bivariado componente hábitos de consumo de cigarrillo de tabaco, cigarrillo de marihuana e ingesta de alcohol

Para el componente de hábitos de consumo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los grupos. Consumo de cigarrillo de tabaco ($p=0.788$), consumo de cigarrillo de marihuana ($p=1.000$) e ingesta de alcohol ($p=0.311$). El hábito en el que mayor número de participantes practican es la ingesta de alcohol con un total de 1260 (69%).

Tabla 18. Análisis de hábitos de consumo con respecto al porcentaje de detección de VPH en cavidad oral

Variable respuesta	Detección de VPH en cavidad Oral			Valor -p
	Total (%) N = 1842	Negativo N = 1813	Positivo N = 29	
Consumo de alcohol y cigarrillo en los últimos 6 meses	<i>número (porcentaje)</i>			
Consumo de alcohol				0.311
No	558 (31)	552 (31)	6 (21)	
Si	1260 (69)	1237 (69)	23 (79)	
No data	24			
Consumo de tabaco				0.788
No	1563 (86)	1537 (86)	26 (90)	
Si	258 (14)	255 (14)	3 (10)	
Sin dato	21			
Consumo de cigarrillo de marihuana				1,000
No	1608 (88)	1582 (88)	26 (90)	
Si	211 (12)	208 (12)	3 (10)	
Sin dato	23			

6.2.4 Análisis bivariado componente comportamiento sexual

Del total de 1842 participantes el 39% ($n=721$) al momento del estudio afirmó haber tenido vida sexual activa. Del total de 721 participantes, el 24% afirmó haber tenido experiencia sexual activa con compañeros del colegio y el 60% afirmó usar preservativo en sus relaciones sexuales. Dentro del análisis bivariado no se encontraron diferencias estadísticas significativas en la comparación de los grupos.

Tabla 19. Análisis de comportamiento sexual con respecto al porcentaje de detección de VPH en cavidad oral

Variable respuesta	Detección de VPH en cavidad oral			Valor-p
	Total (%) N = 1842	Negativo N = 1813	Positivo N = 29	
Comportamiento sexual	<i>número (porcentaje)</i>			
Vida sexual activa				0,569
No	1108 (61)	1092 (61)	16 (55)	
Si*	721 (39)	708 (39)	13 (45)	
Sin dato	13			
*Con compañeros del colegio				1,000
No	540 (76)	530 (76)	10 (77)	
Si	170 (24)	167 (24)	3 (23)	
Sin dato	11			
*Uso de preservativo				1,000
No	257 (40)	252 (40)	5 (38)	
Si	393 (60)	385 (60)	8 (62)	
Sin dato	11			

*Participantes con vida sexual activa

Al 39% de participantes que afirmaron tener experiencia sexual, se les indagó sobre algunas prácticas sexuales como sexo oral, sexo genital y sexo anal. Al análisis bivariado no se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos con respecto a la detección de VPH en cavidad oral, sexo oral ($p=0.517$), sexo genital ($p=0.392$) y sexo anal ($p=1.00$).

Tabla 20. Análisis de comportamiento sexual con respecto al porcentaje de detección de VPH en cavidad oral

Variable respuesta	Detección de VPH en cavidad oral			Valor-p
	Total (%) N = 1842	Negativo N = 1813	Positivo N = 29	
Comportamiento sexual	<i>número (porcentaje)</i>			
Vida sexual activa				0,569
No	1108 (61)	1092 (61)	16 (55)	
Si*	721 (39)	708 (39)	13 (45)	
No data	13			

*Sexo oral				0.517
No	551 (76)	542 (77)	9 (69)	
Si	170 (24)	166 (23)	4 (31)	
*Sexo genital				0.392
No	435 (60)	429 (61)	6 (46)	
Si	286 (40)	279 (39)	7 (54)	
*Sexo anal				1,000
No	682 (95)	669 (94)	13 (100)	
Si	39 (5)	39 (6)	0	

*Participantes con vida sexual activa

6.2.5 Análisis bivariado del estado de vacunación con respecto a las características sociodemográficas

El análisis bivariado del estado de vacunación mostró diferencias significativas (<0.05) con respecto a las características sociodemográficas cuando se comparó el estado de vacunación con el sexo. Se observa un mayor número de niñas vacunadas contra el VPH ($n=943$) que niños vacunados. Para los demás grupos de comparación no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 21. Análisis del estado de vacunación con respecto a las características sociodemográficas

Variable Respuesta	Total de estudiantes N = 1842 (%)	Estudiantes sin vacuna para VPH n = 836 (%)	Estudiantes con vacuna para VPH n = 1006 (%)	valor-p
Características sociodemográficas				
<i>número (porcentaje)</i>				
Sexo				<0.0001*
<i>Femenino</i>	1037 (56.30)	94 (11.24)	943 (93.74)	
<i>Masculino</i>	805 (43.70)	742 (88.76)	63 (6.26)	
Edad				0.322
<i>14 años</i>	519 (28.18)	229 (27.39)	290 (28.83)	
<i>15 años</i>	538 (29.21)	262 (31.34)	276 (27.44)	
<i>16 años</i>	479 (26.00)	208 (24.88)	271 (26.94)	
<i>17 años</i>	306 (16.61)	137 (16.39)	169 (16.80)	
Grado escolar				0.319
<i>Grado 6</i>	6 (0.33)	3 (0.36)	3 (0.30)	
<i>Grado 7</i>	25 (1.36)	14 (1.67)	11 (1.09)	
<i>Grado 8</i>	322 (17.48)	155 (18.54)	167 (16.60)	
<i>Grado 9</i>	550 (29.86)	261 (31.22)	289 (28.73)	

Grado 10	590 (32.03)	249 (29.78)	341 (33.90)
Grado 11	349 (18.95)	154 (18.42)	195 (19.38)

*Valor $p \leq 0.05$

6.2.6 Análisis bivariado de la detección VPH en cavidad oral y el estado de vacunación de los participantes

Tabla 22. Análisis de estado de vacunación con respecto a la detección de genotipos de VPH en cavidad oral

Variable respuesta	Total estudiantes N = 1842 (%)	Estudiantes no vacunados para VPH. n = 836 (%)	Estudiantes vacunados para VPH n = 1006 (%)	Valor -p
Detección de VPH		<i>número (porcentaje)</i>		
Genotipos de VPH detectados				0.013*
Negativo	1813 (98.43)	816 (97.61)	997 (99.11)	
Positivo*	29 (1.57)	20 (2.39)	9 (0.89)	
*Genotipos VPH				0.657
VPH-6	1 (3.45)	1 (5)	0	
VPH-16	23 (79.31)	16 (80)	7 (77.78)	
VPH-32	1 (3.45)	0	1 (11.11)	
VPH-66	4 (13.79)	3 (15)	1 (11.11)	
Genotipos que cubre la vacuna de VPH (6-16)				0.013*
Negativo	1818 (98.70)	819 (97.97)	999 (99.30)	
Positivo	24 (1.30)	17 (2.03)	7 (0.70)	
Genotipos que no cubre la vacuna de VPH (32-66)				0.664
Negativo	1837 (99.73)	833 (99.64)	1004 (99.80)	
Positivo	5 (0.27)	3 (0.36)	2 (0.20)	

*Valor $p \leq 0.05$

En la tabla 23 se muestra el análisis entre los grupos de estudiantes según el estado de vacunación con respecto a la detección de VPH en cavidad oral. La comparación entre estos grupos presenta diferencias estadísticamente significativas ($p=0.013$) al igual que al realizar la comparación de los

grupos de estudiantes con respecto a su estado de vacunación y los genotipos de VPH que cubre la vacuna y que fueron detectados en cavidad oral de los estudiantes participantes ($p=0.013$)

Fueron detectados en total 24 genotipos (VPH6-16) de VPH en cavidad oral de los estudiantes que son cubiertos por la vacuna del VPH y 5 genotipos (VPH32-66) que no son cubiertos por la vacuna del VPH ($p=0.657$).

En la tabla 24 se muestra en resumen las frecuencias de los genotipos de VPH (6-16) que cubre la vacuna y que fueron detectados en cavidad oral de los participantes en edades entre 14-17 años que se encontraban vacunados y no vacunados en contra del virus. Se observa que la mayor frecuencia de positividad de detección se dio en estudiantes no vacunados y con 16 años de edad (3.40%); El número de detecciones de VPH en estudiantes no vacunados contra el VPH en total fue de 17 con respecto a 7 en estudiantes que se encontraban vacunados contra el VPH.

La frecuencia de detección de VPH en cavidad oral de la población estudiada fue mayor en estudiantes no vacunados con un total de 2.0% de 819 estudiantes vacunados (Tabla 24).

Tabla 23. resumen del estado de vacunación, la edad y frecuencia de genotipos que cubre la vacuna de los participantes del estudio con respecto a la detección de VPH en cavidad oral.

Estado de Vacunación contra VPH		Edad (años)																
		14				15				16				17				
		Grado escolar				Número de genotipos de VPH detectados en cavidad oral (VPH 6-16)								Frecuencia de genotipos de VPH				
		Negativos				Total	Positivos				Total					Total		
No vacunado																		
	Sexto	2	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%		
	Séptimo	8	3	3	0	14	0	0	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%		
	Octavo	91	40	17	6	154	0	1	0	0	1	0.00%	2.40%	0.00%	0.00%	0.60%		
	Noveno	111	88	41	17	257	2	2	0	0	4	1.80%	2.20%	0.00%	0.00%	1.50%		
	Decimo	14	108	79	42	243	1	3	2	0	6	6.70%	2.70%	2.50%	0.00%	2.40%		
	Undécimo	0	16	61	71	148	0	0	5	1	6	0%	0%	7.60%	1.40%	3.90%		
	Total	226	256	201	136	819	3	6	7	1	17	1.30%	2.30%	3.40%	0.70%	2.00%		
Vacunado																		
	Sexto	2	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%		
	Séptimo	9	1	1	0	11	0	0	0	0	0	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%		
	Octavo	101	37	19	9	167	1	0	0	0	1	1.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.60%		
	Noveno	148	91	34	15	289	1	0	0	0	1	0.70%	0.00%	0.00%	0.00%	0.30%		
	Decimo	26	127	122	64	341	1	1	0	0	2	3.70%	0.80%	0.00%	0.00%	0.60%		
	Undécimo	1	17	94	80	195	0	1	1	1	3	0.00%	5.60%	1.10%	1.20%	1.50%		
	Total	287	274	270	168	999	3	2	1	1	7	1.00%	0.70%	0.40%	0.60%	0.70%		

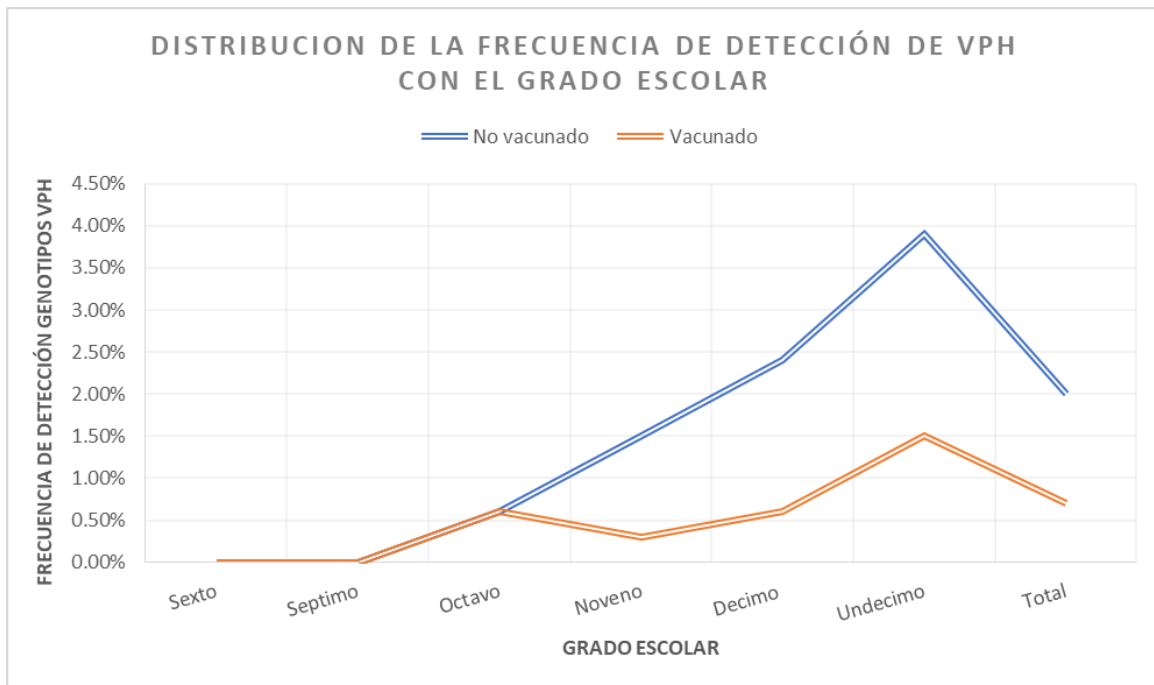


Ilustración 3. Distribución de la frecuencia de detección de VPH en participantes vacunados y no vacunados contra el VPH con respecto al grado escolar.

En la ilustración 3 se muestra la distribución de la frecuencia de detección del VPH en participantes vacunados y no vacunados contra el VPH con respecto a su grado escolar. La frecuencia de distribución presentó valores mayores en participantes que no se encontraban vacunados. La frecuencia total de detección de VPH en participantes vacunados fue de 0.70%, en contraste la frecuencia de detección para los participantes no vacunados fue del 2.00%. Se observa un pico de frecuencia de detección para los no vacunados pertenecientes al grado Undécimo con un 3.90%.

7. Modelos de regresión seleccionados

La variable resultado del estudio es:

- a) Detección de VPH en cavidad oral: variable dicotómica para la cual se seleccionó la modelación con regresión Poisson robusta.

7.1 Identificación de asociación de las características sociodemográficas de la población de estudio y estado de vacunación con detección positiva de VPH en cavidad oral

A continuación, se presentan los resultados de los modelos múltiples de la regresión poisson robusta para la variable de positividad de detección de VPH en cavidad oral, con las variables seleccionadas estado de vacunación, grado escolar, edad y sexo. Los valores de razón de prevalencias (RP) se encuentran ajustados por el mismo grupo de variables seleccionadas.

Tabla 24. Resultados modelos múltiples de estado de vacunación, grado escolar y edad con respecto a la variable resultado VPH (n=1842)

Frecuencia de detección VPH		
Variables	RP	I.C. 95%
Estado de Vacunación		
No vacunados	Referencia	
Vacunados	0.35	0.162 - 0.788*
Grado Escolar		
11 grado	Referencia	
10 grado	0.30	0.112 - 0.810*
9 grado	0.11	0.031 - 0.459*
6 - 7 - 8 Grado	0.13	0.030 - 0.602*
Edad		
16 años	Referencia	
14 años	2.44	0.636 - 9.373
15 años	1.77	0.657 - 4.784
17 años	0.39	0.106 - 1.470

*Valor $p \leq 0.05$

RP: Razón de Prevalencias

I.C.: Intervalo de Confianza al 95%

El cálculo de razones de prevalencias de detección de VPH ajustadas por variables que cumplen criterios de inclusión en la modelación a partir del análisis bivariado evaluó el comportamiento de la medida de asociación para dos modelos. El primero incluyó las variables vacunación, grado escolar, y edad. En esta modelación los datos sugieren que los estudiantes que se encuentran vacunados tienen una razón de prevalencia 65% menor de VPH en cavidad oral con respecto a los participantes que no se encuentran vacunados (RP: 0.35 I.C 95% : 0.162 – 0.788 $p=0.011$) . De igual forma los participantes pertenecientes a grados menores al grado undécimo presentaron menor razón de prevalencia de VPH en cavidad oral; para el grado 10mo, 70% menos (I.C 95% 0.112 – 0.810 $p=0.017$),

9 grado 89% menos (I.C. 95% 0.031 – 0.459 p=0.002) y los grados 6, 7 y 8, 87% menos (I.C. 95% 0.030 – 0.602 p=0.009). Con respecto a la edad no se observaron razones de prevalencias con diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

Tabla 25. Resultados modelos múltiples de estado de vacunación, grado escolar, edad y sexo con respecto a la variable resultado VPH (n=1842)

Frecuencia de detección de VPH		
Variables	RP	I.C. 95%
Estado de Vacunación		
No vacunados	Referencia	
Vacunados	0.26	0.096 - 0.738*
Grado Escolar		
11 grado	Referencia	
10 grado	0.307	0.124 - 0.757*
9 grado	0.122	0.035 - 0.425*
6 - 7 - 8 grado	0.139	0.030 - 0.640*
Edad		
16 años	Referencia	
14 años	2.400	0.626 - 9.235
15 años	1.751	0.693 - 4.423
17 años	0.139	0.110 - 1.760
Sexo		
Hombres	Referencia	
Mujeres	0.69	0.271 - 1.760

*Valor $p \leq 0.05$

RP: Razón de Prevalencias

I.C.: Intervalo de Confianza al 95%

El segundo modelo propuesto (tabla 26) considera las variables estado de vacunación, grado escolar, edad, y sexo en el cual se obtuvieron valores estadísticamente significativos para las variables estado de vacunación y grado escolar. En esta modelación los datos sugieren que los estudiantes que se encuentran vacunados tienen una razón de prevalencias de VPH 74% menor de VPH en cavidad oral con respecto a los participantes que no se encuentran vacunados (RP: 0.26 I.C. 95%: 0.082 – 0.862 $p=0.027$). Los participantes pertenecientes a grados menores al grado undécimo presentaron menor razón de prevalencias de VPH en cavidad oral; para el grado decimo, 70% menos (I.C. 95% 0.112 – 0.810 $p=0.019$), noveno grado 88% menos (I.C. 95% 0.032 – 0.469 $p=0.002$) y los grados sexto,

séptimo y octavo, 87% menos (I.C. 95% 0.031 – 0.611 p=0.009). Con respecto a la edad y el sexo no se observaron razones de prevalencias con diferencias estadísticamente significativas (p>0.05)

Al evaluar los 2 modelos (tabla 27) generados a partir de modelos de regresiones de poisson aparentemente no relacionadas, con post estimación mediante prueba de likelihood ratio, se identifica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los modelos, sin embargo se recomienda el segundo modelo, dado que al comparar los valores de log likelihood presentó un valor menor (p=0.52 ; log likelihood modelo 1= -139.544 ; log likelihood modelo 2= -139.342)

Tabla 26. Evaluación del modelo pos-estimación mediante comparación de los valores likelihood ratio. Ho: los modelos a comparar son iguales Ha: los modelos a comparar son diferentes

Prueba Likelihood-ratio	LR chi2(1) = 0.41
(Assumption: LRTEST_0 nested in .)	Prob > chi2 = 0.5245
Valor Log likelihood modelo 2	
	-139.544
Valor Log likelihood modelo 2	
	-139.342

8. Discusión

El porcentaje de detección del VPH es uno de los temas principales en la agenda de salud de los países a nivel mundial debido a la importancia que ha tomado en los últimos años su asociación con cáncer cervicouterino y cánceres orofaríngeos. Dentro del presente estudio se tuvieron en cuenta aspectos que se asocian a la presencia del VPH en cavidad oral de adolescentes y que han sido reportados ampliamente en la literatura como son los componentes de higiene oral, componentes de hábito de consumo de tabaco y alcohol, componente de actividad sexual y componente estado de vacunación.

El presente estudio no presenta antecedentes en la región, razón por la cual no se cuenta con un registro de la prevalencia de VPH en cavidad oral con el cual se puedan realizar comparaciones.

Así mismo, la metodología empleada para conformar este registro de datos con respecto a la frecuencia de detección de VPH, se basó en el estudio realizado por el Instituto Karolinska en el año 2013 (8), donde el objetivo fue examinar la presencia de VPH en cavidad oral en estudiantes de tercer año de una escuela secundaria en Suecia.

Hallazgos principales

Frecuencias de detección del Virus de Papiloma Humano en Cavidad Oral de niños entre 14-17 años en colegios de Cali.

La prevalencia del VPH en cavidad oral ha sido un dato importante a partir de la constitución de la vacuna contra la presencia de este virus, ya que desde el año 2007 fue ampliamente conocido como un factor de riesgo orofaríngeo por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) (*INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans VOLUME 90 Human Papillomaviruses*, n.d.). De igual forma muchos reportes han mostrado que el incremento reciente en cáncer orofaríngeo se ha debido en gran medida a la infección por VPH (31). Basados en la literatura, los genotipos de VPH de alto riesgo han sido detectados regularmente en el 16% y el 33% de carcinomas escamocelulares de cavidad oral, del 28.2% al 47% en carcinomas escamocelulares de orofaringe y del 13.8% al 48.5% en escamocelulares de laringe (15).

En el presente estudio se tuvieron en cuenta dos frecuencias de detección correspondientes a la detección del VPH en cavidad oral. La primera, correspondiente al total de genotipos de VPH detectados, (genotipos VPH6, VPH16, VPH66, VPH32) para los cuales el 1.57% de la población de estudiantes participantes en el estudio presentaron alguno de estos genotipos de VPH. La segunda fue una frecuencia de detección calculada solo con los genotipos detectados en cavidad oral para los cuales la vacuna ofrece protección, como son el genotipo VPH16 y el genotipo VPH6; la frecuencia de detección para estos genotipos fue del 1.3%. Es decir que 1.3% de la población de estudiantes de 14 a 17 años de 21 instituciones de Cali, presentaron genotipos VPH16 y VPH6 en cavidad oral. Los genotipos que presentaron mayor frecuencia de detección fueron los genotipos VPH6 y VPH16 y no existieron diferencias estadísticamente significativas entre la detección del VPH y el sexo, sin embargo, la frecuencia de detección fue mayor en los hombres con un 59%.

En el año 2013, en Suecia, mediante el diseño de un estudio transversal se reportó una prevalencia del 1.8% en 335 estudiantes de una escuela secundaria en edades entre los 17 y 21 años. La prevalencia del VPH en cavidad oral para el estudio en esta municipalidad sueca fue mucho más bajo que el reportado por una clínica para jóvenes en Estocolmo, donde la prevalencia fue de 10%. Similar al estudio de Estocolmo, la infección predominante detectada fue por parte del genotipo VPH16 y no

se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de VPH entre hombres y mujeres (8). Datos recientes de los Estados Unidos, México y Brasil indican que las infecciones de VPH en cavidad oral en individuos sanos son más comunes en los hombres que en las mujeres en un rango que va desde 4.0% al 6.9%, sin embargo, a partir de los datos publicados es complejo llegar a un consenso sobre la distribución de los genotipos de VPH en cavidad oral (12). En Finlandia a pesar del hecho de que los hombres (19-46 años) tenían una relación estable, el punto de prevalencia de infección oral en cavidad oral fue considerablemente alto, fluctuando desde 15.1% al 31.1% durante el seguimiento. Estas cifras son sustancialmente superiores a las informadas en los estudios recientes de los Estados Unidos, con una prevalencia que oscila entre el 4% y el 10,1%. (12).

En Sao Paulo, Brasil se realizó un estudio de hombres y mujeres con población con edades desde los 4 años hasta los 89 años encontrando una prevalencia de VPH en cavidad oral del 2.4% en 145 participantes (15) mientras que en Escocia la prevalencia detectada para VPH en cavidad oral fue de 5.5% (I.C 95% 3.6% - 8.3%). En este estudio el genotipo con mayor frecuencia de detección fue el VPH16 (17).

En Estados Unidos Gilson en el año 2012 reportó una prevalencia general de detección en cavidad oral de VPH del 6,9% (IC 95%, 5,7% - 8,3%). La prevalencia de detecciones por genotipos de VPH de alto riesgo fue del 3,7% (IC del 95%, 3,0% - 4,6%) y para las detecciones de genotipos de VPH de bajo riesgo fue del 3,1% (IC del 95%, 2,5% -3,9%). El genotipo de VPH más frecuente detectado fue HPV-16 (1.0%; 95% CI, 0.7% -1.3%). (4)

Tal como se observa en los diferentes estudios, las frecuencias de detección o prevalencias de VPH en cavidad oral presentan diferentes valores que pueden estar mediados algunas razones potenciales como los diferentes diseños de estudio, la composición de las poblaciones de estudio y la duración del seguimiento, así como las principales diferencias en el muestreo y que los métodos de prueba de detección de VPH también varían.

Factores asociados a la detección de VPH en cavidad oral

La frecuencia de detección de VPH presentó diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó con el grado escolar, observando una tendencia proporcional al incremento de los grados escolares desde los grados Sexto a Undécimo. Los grados Decimo y Undécimo presentaron las mayores frecuencias de detección. No se observaron diferencias significativas cuando se comparó la frecuencia de detección de VPH con respecto a la edad. Cabe resaltar este hallazgo ya que de acuerdo con los datos analizados es evidente observar una relación directa positiva entre la edad y el grado

escolar. Sin embargo, para el caso de la detección de VPH en cavidad oral de acuerdo con las diferencias en las significancias estadísticas al comparar la detección con estos grupos podemos sugerir que la presencia de VPH en cavidad oral de los estudiantes puede deberse a factores intrínsecos correspondiente a los comportamientos o interacciones sociales que puedan deberse a la dinámica de la vida escolar adquirida cada vez que se aumenta en grado escolar, más que al aumento de la edad.

Se evaluaron factores dentro de componentes como hábitos de higiene oral, hábitos de consumo de tabaco y alcohol y comportamiento sexual. Los factores analizados de estos componentes no arrojaron diferencias estadísticas significativas.

Para el caso de los factores evaluados en el componente higiene oral no se observaron diferencias estadísticamente significativas que indicaran una posible asociación con la detección del VPH en cavidad oral. El cepillado diario de más de una vez al día y el uso de enjuague bucal, dos de los principales componentes para una higiene oral eficiente no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la frecuencia de detección del VPH.

En el estudio australiano realizado por Antonsson et al en jóvenes australianos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la detección de VPH en cavidad oral y amigdalectomía, joyas bucales, aparatos ortopédicos orales (32).

Los componentes de hábitos de consumo de sustancias como alcohol, cigarrillo de marihuana y cigarrillo de tabaco no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la detección del VPH en cavidad oral de la población estudiada.

Se indagó por el consumo de alcohol en los últimos 6 meses previos al desarrollo de la encuesta. Las frecuencias de detección fueron mayores para el grupo de participantes que respondieron afirmativamente al consumo de alcohol con un porcentaje de detección del 79%. Estos resultados de frecuencia de detección de VPH en cavidad oral con respecto al consumo de alcohol son similares a los descritos en otros estudios (4,32)

Las frecuencias de consumo de cigarrillo de tabaco contrastan a las descritas en otros estudios donde el consumo de este tipo de sustancias muestra una asociación con la frecuencia de detección de VPH en cavidad oral. Para este estudio la frecuencia de detección fue mayor en participantes que afirmaron no haber fumado los 6 meses previos a la aplicación del estudio con un porcentaje del 90%. Los valores de frecuencia de detección para el consumo de cigarrillo marihuana fueron similares a los

encontrados para consumo de cigarrillo de tabaco, donde el porcentaje de detección fue menor en los participantes que afirmaron haber consumido cigarrillo de marihuana con un 10%.

En el estudio prospectivo realizado por Kero et al en el 2012, proponen el consumo de cigarrillo como un hábito que incrementa la incidencia de la presencia de VPH en cavidad oral, afirman que fumar, los besos franceses y el sexo oral aumentan el riesgo de infección oral por VPH (12). De igual forma D,Souza en el 2009 describió el tabaco como un factor asociado a la prevalencia de infección en cavidad oral por VPH (9). En el estudio de prevalencia de VPH en cavidad oral en Estados Unidos del año 2012 de igual forma describen que la prevalencia de VPH en cavidad oral se incrementa con el número de cigarrillos consumidos por día ($P=0.01$) (4).

Cabe resaltar que el resultado de las comparaciones entre estos grupos también fue descrito en un estudio publicado en el año 2014 donde se calculó la prevalencia de detección de VPH en cavidad oral en jóvenes australianos. En este estudio no se encontraron asociaciones significativas entre el consumo de alcohol ni el consumo de cigarrillo de tabaco o sustancias ilícitas, con la frecuencia de detección de VPH ($P=0,595$ y $P=0,191$ respectivamente) (32).

En este estudio se tuvo en cuenta el componente comportamiento sexual. Dentro de este componente inicialmente se clasificaron los participantes que en el momento del estudio afirmaron haber tenido experiencia sexual en los 6 meses previos a la realización del estudio.

Un total de 721 (39%) afirmaron haber tenido una experiencia sexual durante los 6 meses previos al desarrollo de la encuesta. El 24% de estos 721 participantes afirmaron haber tenido experiencias sexuales con compañeros del colegio y el 60% afirmaron hacer uso de preservativo durante sus experiencias sexuales. Se indagó por factores como sexo oral, sexo genital y sexo anal para los cuales los porcentajes de respuesta afirmativa fueron del 24%, 40% y 5% respectivamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizar comparaciones con respecto a la detección de VPH con ninguno de los grupos del componente sexual. Se observó una frecuencia de detección de VPH positiva del 45% en participantes que afirmaron haber tenido alguna experiencia sexual durante los 6 meses previos al desarrollo de la encuesta.

En un estudio de casos y controles publicado en el año 2013, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la detección de VPH en cavidad oral y ser soltero y el número de parejas sexuales, sin embargo, no hubo una clara asociación entre el auto reporte de sexo oral y sexo anal (33).

Un estudio transversal en población brasilera de 18 a 23 años determinó que la oportunidad de que la infección por VPH se desarrolle de manera independiente se incrementa con el aumento en el número de parejas sexuales orales ($P=0.007$, por tendencia) o vaginales ($P=0.003$, por tendencia). Entre los hombres de edad universitaria, la oportunidad de infección oral por VPH aumentó con el incremento en el número de parejas sexuales orales recientes ($P=0.046$, por tendencia) o parejas de besos con la boca abierta ($P=0.023$, por tendencia) pero no parejas sexuales vaginales (9).

En un estudio en jóvenes australianos la edad media del grupo de VPH positivo para detección en cavidad oral fue de 23 años (SD 1.6). Una de las siete personas con VPH positivo informó haber besado apasionadamente, pero nunca había tenido sexo oral ni había tenido relaciones sexuales. Los estudiantes con infección oral por VPH informaron haber recibido sexo oral de más parejas en su vida ($p = 0,0004$), así como el año pasado ($p = 0,008$). Los siguientes factores no se asociaron estadísticamente con la infección oral por VPH en esta muestra: edad, condado de nacimiento, idioma hablado en el hogar, educación secundaria, beso apasionado, dar / recibir sexo oral o relaciones sexuales, número de parejas para besos apasionados, relaciones sexuales orales y relaciones sexuales, parejas del mismo sexo, opuesto o mixto, antecedentes de clamidia genital, gonorrea, VPH o herpes simple, y uso de condón o dique dental al dar o recibir sexo oral. Ninguno de los sujetos con HPV positivo por vía oral informó haber tenido una citología anormal o una pareja con una citología anormal (32).

El estado de vacunación fue otra de las variables que se analizó en este estudio. El porcentaje de detección de VPH en cavidad oral en participantes no vacunados fue del 2.39% del total de participantes, mientras que el porcentaje de detección en participantes que se encontraban vacunados contra el VPH fue de 0.89%, esta comparación presentó diferencias estadísticas significativas ($p=0.013$). De igual forma los genotipos detectados y que cubre la vacuna, VPH6 y 16, presentaron diferencias significativas al compararlo con el estado de vacunación ($p=0.013$).

También fue posible observar que la mayor frecuencia de positividad de detección se dio en estudiantes no vacunados y con 16 años de edad (3.40%); es posible observar como la frecuencia de detección va incrementando desde los 14 años hasta llegar al valor mayor a los 16 años en estudiantes no vacunados. El número de detecciones de VPH en estudiantes no vacunados contra el VPH en total fue de 17 (2.0%) con respecto a 7 (0.70%) en estudiantes que se encontraban vacunados contra el

VPH. Se puede sugerir entonces que la distribución de frecuencias de detección de VPH16-6 fue mayor en participantes que no se encontraban vacunados contra el VPH.

En el año 2012 el programa ampliado de inmunizaciones del municipio de Santiago de Cali con la cooperación de las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios EAPB del régimen, subsidiado y contributivo ESE, Régimen especial y centros privados de vacunación, en cabeza de la Secretaria de Salud de Salud Pública Municipal de Santiago de Cali, bajo los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social- MSPS, decidió incluir en el esquema único nacional de vacunación, la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano- VPH, para las niñas de cuarto de básica primaria hasta once grado de bachillerato y las niñas desescolarizadas de 9 a 17 años, como parte de la estrategia nacional en salud pública para reducir la morbilidad y mortalidad por cáncer de cuello uterino en mujeres colombianas (34).

La estrategia de vacunación contra VPH se realizó en tres fases:

Primera fase: niñas de 4 grado de básica primaria con niñas de 9 a 17 años. Con el esquema 0, 2 y 6 meses.

Segunda fase: niñas de 4 a 11 grado de bachillerato y niñas desescolarizadas de 9 a 17 años. Con el esquema 0, 6 y 60 meses.

Tercera fase: niñas de 4 grado de básica primaria de 9 a 17 años que cambiaron de año lectivo. Con el esquema de 0, 6 y 60 meses (34)

Al final de la tercera fase de vacunación se intervinieron 795 instituciones educativas públicas y privadas de la ciudad de un total de 797 para una cobertura de vacunación del 99.7% (34).

En el mercado durante la implementación de la estrategia de vacunación se encontraban dos vacunas, una bivalente (vph2) que protege contra los tipos 16 y 18 y una tetravalente (vph4), que protege además contra el 6 y el 11, implicados en la infección por verrugas. La primera es producida por Glaxo Smith Kline®, la segunda por Merck Sharp & Dohme®. El biotecnológico contiene partículas como virus y el aluminio como coadyuvante, de la misma manera que otras vacunas; la vph4 (Gardasil) fue la seleccionada para inclusión en el Programa Ampliado de Inmunizaciones en el país (35)

La vacuna profiláctica contra el virus del papiloma humano (VPH) constituye la herramienta de salud pública más promisoría para la prevención primaria de cáncer de cuello uterino. El principio fundamental de estas vacunas es la creación de antígenos capaces de inducir anticuerpos neutralizantes que impiden la entrada del virus a la célula huésped (3).

Chaturvedi et al, evaluó el efecto de la vacunación contra el VPH, en la carga a nivel poblacional de las infecciones orales por VPH en los Estados Unidos. La vacunación contra el VPH se asoció con una reducción estimada del 88% en la prevalencia de infecciones orales por VPH16 / 18/6/11 de tipo vacuna entre los adultos jóvenes vacunados en los Estados Unidos. Sin embargo, debido a una tasa de vacunación de solo 18,3% entre 2011 y 2014 entre los individuos de 18 a 33 años, el efecto a nivel de la población de la vacunación contra el VPH en las infecciones orales por VPH16 / 18/6/11 fue de 17.0% (36).

Hearnden et al, en Inglaterra evaluaron la prevalencia de la infección oral por VPH de alto riesgo. En este estudio obtuvieron una prevalencia del 2,2% que estuvo en línea con la revisión global y el metanálisis realizado por Shigeishi y Sugiyama, que informó un 2,7% de infección oral por VPH de alto riesgo. Sin embargo, la prevalencia en este estudio fue inferior a dos estudios previos realizados en el Reino Unido que informaron una prevalencia del 3,7% en una cohorte escocesa de 380 participantes que asistían a clínicas dentales y una prevalencia del 5,9% en Londres. La vacuna actual contra el VPH administrada a las niñas a través del programa de salud del Reino Unido protege contra cuatro cepas del VPH (16, 18, 6 y 11). Los datos presentados aquí resaltan la necesidad de futuros estudios que investiguen la prevalencia relativa y el riesgo de desarrollo de lesiones orales neoplásicas como resultado de otras cepas de VPH de alto riesgo y las implicaciones que esto puede tener para el futuro desarrollo e implementación de vacunas masculinas (37).

Herrero en el año 2013 realizó un primer informe que evaluó la eficacia de una vacuna contra el VPH contra la infección oral, observamos, como parte de un ensayo aleatorizado de la vacuna bivalente entre mujeres jóvenes en Costa Rica, una reducción del 93 al 3% de la infección oral prevalente por VPH 16/18 observado en los casos, comparado con los controles aproximadamente cuatro años después de la vacunación. Debido a que este ensayo aleatorio no fue diseñado específicamente para evaluar la eficacia de la vacuna contra infecciones orales por VPH, no tuvimos información de referencia sobre el estado oral del VPH de los sujetos del estudio, por lo que tuvieron que confiar en la prevalencia del VPH cuatro años después de la vacunación en lugar de la incidencia de nuevas infecciones (33).

En los estudios transversales las medidas de asociación clásicamente descritas son la razón de odds (odds ratio, OR) y la razón de prevalencias (PR). Algunos estudios epidemiológicos con diseño transversal expresan sus resultados en forma de OR, pero utilizan la definición de PR.

Estas dos medidas muestran el grado de asociación que existe entre una enfermedad o condición de interés y cierta exposición, pero difieren notablemente en su interpretación. La PR se define en términos de cuántas veces es más probable que los individuos expuestos presenten la enfermedad o condición respecto a aquellos individuos no expuestos, mientras que la OR se define como el exceso o defecto de ventaja («odds») que tienen los individuos expuestos de presentar la enfermedad o condición frente a no padecerla respecto a la ventaja de los individuos no expuestos de presentar la condición frente a no presentarla (23).

El análisis del presente estudio se realizó mediante el uso de modelos lineales generalizados de familia poisson con varianza robusta para un diseño de tipo transversal. Una de las limitaciones del diseño transversal es que al no considerar la temporalidad, no se verifica si la exposición antecede a la presencia del VPH en cavidad oral de los participantes (principio temporal de causalidad, la causa antecede al efecto), sin embargo, permite generar hipótesis respecto a la frecuencia de detección del VPH como variable resultado y sus factores asociados como el consumo de alcohol y cigarrillo, higiene oral, comportamiento sexual y enfermedades en cavidad oral lo cual es muy importante para el desarrollo de intervenciones en salud pública de rápida ejecución (25) (1) (2).

El uso de razones de oportunidades (OR) a través de la regresión logística es absolutamente correcto. No existe inconveniente intrínseco en ello, sin embargo, cuando se trabaja con resultados de frecuencia (lo cual es común en los estudios de corte transversal), el OR puede sobreestimar la proporción de prevalencia. La interpretación del riesgo relativo dada a la razón de oportunidades (OR) puede ser engañosa, en términos teóricos y prácticos, especialmente si se usa para la definición de prioridades de política en conjunción con otros riesgos relativos verdaderos. La regresión logística se utiliza a menudo para controlar la confusión y el ajuste de las interacciones. Pero la confusión y la interacción dependen de la medida del efecto, por lo que el control de la confusión para el odds ratio no es lo mismo que hacerlo para la tasa de prevalencia. Por lo tanto, interpretar el odds ratio como si fuera una razón de prevalencia es inadecuado, no solo en términos de la posible sobreestimación, sino también porque la confusión puede no estar adecuadamente controlada (38).

En este sentido, en los diseños transversales, cuando la variable dependiente es dicotómica, generalmente obtenemos la prevalencia en el análisis descriptivo y, por lo tanto, la Razón de Prevalencias es más intuitiva y fácil de entender que la OR. Aunque la OR es un buen estimador de la RP cuando la prevalencia es baja, se sabe que la OR sobrestima la RP cuando la prevalencia es

moderada o alta (por ejemplo, razones de prevalencia superiores al 10%) (Szklo y Nieto, 2012) referenciado por (30).

Hay muchas similitudes en el enfoque entre la regresión logística y la regresión de Poisson. La diferencia clave entre los métodos es que la regresión logística se enfoca en un resultado binario (por ejemplo, ser un "caso" o no serlo), y modela estas probabilidades de ser un caso, dentro de los subgrupos clasificación cruzada en términos de posibles variables explicativas. Entre tanto la regresión de Poisson se centra en cuántos casos hay (por clasificación cruzada, y quizás por unidad de medida). La regresión de Poisson es particularmente útil para eventos bastante raros (29).

El modelo de regresión de Poisson se usa generalmente en epidemiología para analizar estudios longitudinales en los que la respuesta es el número de episodios de un evento que ocurre durante un tiempo determinado. Para los estudios de cohorte en los que todos los individuos tienen el mismo tiempo de seguimiento, la regresión de Poisson se puede utilizar con un valor de tiempo en riesgo de uno para cada individuo. Si el modelo se ajusta adecuadamente a los datos, esta aproximación proporciona una estimación correcta del riesgo relativo ajustado. En los estudios transversales, se puede atribuir un valor de uno al tiempo de seguimiento de cada participante, como estrategia para obtener el punto de estimaciones de razón de prevalencias, ya que no hay un seguimiento real para los participantes en este tipo de estudios epidemiológicos. Sin embargo, cuando la regresión de Poisson se aplica a los datos binomiales, el error para el riesgo relativo estimado se sobreestima, porque la varianza de la distribución de Poisson aumenta progresivamente, mientras que la varianza de la distribución binomial tiene un valor máximo cuando la prevalencia es 0.5. Este problema se puede corregir utilizando un procedimiento de varianza robusto, como lo propone Lin & Wei (1989). La regresión de Poisson con varianza robusta no tiene ninguna dificultad de convergencia, y produce resultados que son muy similares a los obtenidos usando Procedimiento de Mantel y Hanzel, cuando la covariable de interés es categórica (24).

9. Fortalezas

El cálculo de razón de prevalencias de la frecuencia de detección del VPH siendo un evento considerado como infrecuente como se observó en los resultados del análisis, permite que no se genere ningún tipo de sobreestimación y se realice una correcta interpretación de los conceptos de asociación en los estudios transversales. No hay un consenso sobre qué se entiende por evento

infrecuente, diferentes autores han propuesto distintos valores que van del 10 hasta el 30%. Sin embargo, el problema se presenta cuando no se da esta condición. En este caso la OR aparentemente sobreestima la asociación, pero lo que sucede en realidad es que la OR se mueve en otra escala de medida, ya que no compara proporciones sino oportunidades.

Una de las fortalezas del estudio, fue el número total de registros con el cual se realizó el análisis, ya que siendo un estudio transversal logró gran participación de la población de estudiantes de las diferentes instituciones.

Se obtuvo registros completos de información a pesar de tratarse de una encuesta autodiligenciable, lo que permitió realizar diferentes comparaciones sin la necesidad de eliminar o descartar registros.

10. Limitaciones

Una de las limitaciones del estudio es que el diseño de corte transversal no permite generar asociaciones o conclusiones sobre la temporalidad entre las variables explicativas y la variable resultado.

Este análisis fue realizado sobre información secundaria lo cual dificulta el conocimiento del trabajo de recolección de la información que en algunos casos posiblemente puede aportar en la comprensión de los fenómenos analizados.

A pesar de que el tamaño de muestra realizado por parte del estudio contó con un poder del 80% para estimar relaciones, es probable que en algunas categorías de variables no existieran suficientes observaciones que permitieran realizar comparaciones que brindaran respuestas más cercanas al modelo de detección del VPH en cavidad oral.

11. Implicaciones en salud pública

A través del análisis de este estudio se genera nuevo conocimiento, se fortalece la comunidad científica colombiana y se genera apropiación social del conocimiento.

El análisis de este tipo de resultados son un aporte y un avance en términos del modelo de cáncer en Colombia, ya que dentro de su eje central donde se encuentra la vigilancia y la investigación, permite contribuir a los objetivos del modelo brindando información para el control del riesgo y para la detección temprana de eventos en salud.

Lo anterior favorece las dinámicas de toma de decisión a partir de estudios poblacionales, los cuales son insumos para reconocer problemáticas mediante la aplicación de metodologías coherentes con los fenómenos a estudiar, dando de esta forma fundamentos sólidos para la gestión e intervención de las problemáticas.

12. Conclusiones

La frecuencia de detección del virus del papiloma humano en cavidad oral de estudiantes de 14 a 17 años en 21 instituciones educativas de la ciudad de Cali fue de 1.57% para el periodo comprendido entre el año 2015 y 2016.

La frecuencia de detección del virus del papiloma humano en cavidad oral de estudiantes de 14 a 17 años en 21 instituciones educativas de la ciudad de Cali durante el periodo 2015-2016 se encuentra determinada principalmente por el estado de vacunación de los estudiantes y el grado escolar al cual pertenecen.

La frecuencia de detección del virus del papiloma humano en cavidad oral de estudiantes de 14 a 17 años en 21 instituciones educativas de la ciudad de Cali durante el periodo 2015-2016 no se encontró asociada a los hábitos de higiene y salud oral, consumo sustancias ni comportamiento sexual.

La frecuencia de detección de genotipos de VPH fue mayor para los genotipos de alto riesgo VPH6-16 con un porcentaje de detección del 1.30% en comparación con el 0.27% para los genotipos VPH32-66.

En la población de participantes del presente estudio se encontró que los niños presentan una frecuencia de detección de virus del papiloma humano en cavidad oral del 59% mayor que la frecuencia de detección en las niñas con el 41%.

El estado de vacunación positivo se presenta como un factor importante frente a la frecuencia de detección del VPH en cavidad oral de estudiantes entre 14 a 17 años de 21 instituciones de la ciudad de Cali durante el periodo 2015-2016.

BIBLIOGRAFIA

1. Murillo R, Quintero A, Piñeros M BM, Cendales R , Wiesner C LL. Modelo para el control del cáncer en Colombia. *Minist la protección Soc.* 2006;1:4–5.
2. Nota N. Centro de prensa Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino. 2014;1–6.
3. Muñoz N, Reina JC, Sanchez GI. La vacuna contra el virus del papiloma humano : una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. *Colomb Med.* 2008;39:196–204.
4. Gillison ML, Broutian T, Pickard RKL, Tong Z, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009-2010. *Jama [Internet].* 2012;307(7):693. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.101>
5. Bui TC, Tran LT-H, Thai TN, Shete SS, Vidrine DJ, Sturgis EM. Prevalence of and risk factors for oral human papillomavirus infection with multiple genotypes in the United States. *Sex Transm Dis.* 2017;44(3):166–72.
6. Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Zhang Y, Rettig E, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer.* 2017;123(9):1566–75.
7. Mazul AL, Taylor JM, Divaris K, Weissler MC, Brennan P, Anantharaman D, et al. Oral health and human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2017;123(1):71–80.
8. Nordfors C, Grün N, Haeggbloom L, Tertipis N, Sivars L, Mattebo M, et al. Oral human papillomavirus prevalence in high school students of one municipality in Sweden. *Scand J*

- Infect Dis [Internet]. 2013;(April):1–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23957537>
9. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral Sexual Behaviors Associated with Prevalent Oral Human Papillomavirus Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2009;199(9):1263–9. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/597755>
 10. Auguste A, Gaëte S, Herrmann-Storck C, Michineau L, Joachim C, Deloumeaux J, et al. Prevalence of oral HPV infection among healthy individuals and head and neck cancer cases in the French West Indies. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2017;28(11):1333–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-017-0966-z>
 11. Ibieta BR, Lizano M, Frasn-Mendivil M, Barrera JL, Carrillo A, Ma Ruz-Godoy L, et al. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma in a Mexican population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):311–5.
 12. Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Oral mucosa as a reservoir of human papillomavirus: Point prevalence, genotype distribution, and incident infections among males in a 7-year prospective study. *Eur Urol*. 2012;62(6):1063–70.
 13. Eldridge RC, Pawlita M, Wilson L, Castle PE, Waterboer T, Gravitt PE, et al. Smoking and subsequent human papillomavirus infection: A mediation analysis. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2017;27(11):724–730.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.10.004>
 14. Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Tobacco and alcohol use increases the risk of both HPV-associated and HPV-independent head and neck cancers. *Cancer Causes Control*. 2010;21(9):1369–78.
 15. Cavenaghi VB, Ghosn EJE, Cruz N, Rossi LM, da Silva L, Costa HO, et al. Determination of HPV prevalence in oral/oropharyngeal mucosa samples in a rural district of São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(5):599–602.
 16. Galvão Castro TMPP, Bussoloti Filho I, Nascimento VX, Xavier SD. HPV detection in the oral and genital mucosa of women with positive histopathological exam for genital HPV, by means of the PCR. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(2):167–71.
 17. Conway DI, Robertson C, Gray H, Young L, McDaid LM, Winter AJ, et al. Human Papilloma Virus (HPV) Oral Prevalence in Scotland (HOPSCOTCH): A Feasibility Study in Dental Settings. *PLoS One*. 2016;11(11):1–17.
 18. Hirth JM, Chang M, Resto VA, Guo F, Berenson AB. Prevalence of oral human papillomavirus

- by vaccination status among young adults (18–30 years old). *Vaccine* [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2018 Apr 1];35(27):3446–51. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17306333?via%3Dihub>
19. D'Souza G, Kreimer A, Viscidi R. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2007;
 20. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Infect Dis* [Internet]. 2011;204(4):566–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791659>
 21. Syrjanen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(2):259–74.
 22. Ronell E.; Castañeda-Castaneira, Raúl E.; Molina-Frechero, Nelly; Pérez-Rodríguez E. Virus del papiloma humano y su asociación con cáncer bucal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2006;44(2):147–54. Available from:
<http://www.redalyc.org/html/4577/457745532008/>
 23. Schiaffino A, Rodriguez M, Pasarin MI, Regidor E, Borrell C, Fernandez E. [Odds ratio or prevalence ratio? Their use in cross-sectional studies]. *GacSanit* [Internet]. 2003;17(1):70–4. Available from: pm:12605749
 24. Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2008;42(6):992–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009156>
 25. Mauricio Hernández-Avila, Ph.D.,(1) Francisco Garrido-Latorre, M. en C., (2) Sergio López-Moreno MC (2). Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex*. 2000;42(2):144–54.
 26. Smith EM, Ritche JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(6):449–55.
 27. Kaye JN, Cason J, Pakarian FB, Jewers RJ, Kell B, Bible J, et al. Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol* [Internet]. 1994 Dec 1;44(4):415–21. Available from:
https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/7897374/Viral_load_as_a_determinant_for_transmission_of_human_papillomavirus_type_16_from_mother_to_child_

28. Heather Watts D, Koutsky LA, Holmes KK, Goldman D, Kuypers J, Kiviat NB, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1998 Feb 1;178(2):365–73. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)80027-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)80027-6)
29. Warner P. Poisson regression. *J Fam Plan Reprod Heal Care*. 2015;41(3):223–4.
30. Recio J, Rodr M, Garc EF, Albert Espelt MM-DEPMB-P. Original Adicciones Vol. Xx, N° X · 2016. 2016;xx(October 2015):84–90.
31. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–917.
32. Antonsson A, Cornford M, Perry S, Davis M, Dunne MP, Whiteman DC. Prevalence and risk factors for oral HPV infection in young Australians. *PLoS One*. 2014;9(3):1–7.
33. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8(7).
34. Presentaci IDELA, Experiencia DELA. Informe de la presentación de la experiencia. :1–36.
35. Sánchez L, Yepes F, Hernández L. La vacunación contra el virus del Papiloma Humano en Colombia. *Rev Gerenc Políticas Salud*. 2014;13(27):5–9.
36. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong Z-Y, Xiao W, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jan 20 [cited 2018 Apr 1];36(3):262–7. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.0141>
37. Hearnden V, Murdoch C, D'Apice K, Duthie S, Hayward NJ, Powers HJ. Oral human papillomavirus infection in England and associated risk factors: A case-control study. *BMJ Open*. 2018;8(8):1–6.
38. Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies : an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. 2003;13:1–13.

ANEXOS

Anexo 1. **Resumen ejecutivo de la metodología del proyecto del cual se obtuvo las bases de datos secundarias**

A continuación, se presentan las generalidades de los métodos empleados en el proyecto **“EFECTO DE LA VACUNACION CONTRA LA INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS DE EDAD EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI”**

Metodología

Tipo de estudio

Estudio de tipo transversal que tuvo como propósito evaluar el efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de secundaria de 14 a 17 años.

Área de estudio

El estudio se realizó en la zona urbana de la ciudad de Cali donde se encontraban distribuidos los colegios intervenidos por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) durante el periodo 2012-2013 para la vacunación contra el virus del papiloma humano.

Población y muestra

Población objetivo

Estudiantes de secundaria entre 14-17 años que se encuentren matriculados en instituciones educativas de la ciudad de Cali.

Población de estudio

Estudiantes de secundaria entre 14-17 años que se encontraban matriculados en instituciones educativas de la ciudad de Cali que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión y acepten participar del estudio.

Criterios de inclusión

- Ser estudiante de secundaria activo de Colegio inscrito ante la secretaría de educación municipal de Cali.
- Estudiante con edad entre los 14 a 17 años.
- Estudiante que ha firmado consentimiento informado para ser encuestado y toma de muestra biológica.
- Estudiante cuyo representante legal ha firmado el consentimiento informado para ser encuestado y toma de muestra biológica.

Criterios de Exclusión

- No cumplir con alguno los criterios de inclusión propuestos anteriormente

Calculo del Tamaño de muestra

No se contó con proporciones de referencia locales para el cálculo de tamaño de muestra, sin embargo, se tomaron las proporciones de referencia del estudio realizado por el departamento de oncología-patología del instituto Karolinska de Suecia que determino la prevalencia de la infección oral de VPH16 en estudiantes de secundaria en 1,8% (3,1% en mujeres y 0,6% en hombres). Por lo tanto, con base en estas proporciones se calculó un tamaño muestral ajustado de 1192 estudiantes por cada grupo de colegios intervenidos o no por el PAI mediante un test unilateral con las siguientes condiciones: un poder estadístico del 80%; una proporción para el grupo de colegios no intervenido por el PAI de $P_1 = 1,8\%$; una proporción para el grupo de colegios intervenidos por el PAI de $P_2 = 0,6\%$ (para las proporciones de P_1 y P_2 se asume que ningún estudiante hombre había sido vacunado); y una proporción de perdidas esperadas (R) igual al 15%.

$$n = \left[\frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{2pq} \right) + \left(z_{1-\beta} \sqrt{(p_1 \times q_1)(p_2 \times q_2)} \right)}{p_1 - p_2} \right]^2$$

$$n = \left[\frac{\left(1.64 \sqrt{2 \times (0.012 \times 0.988)} \right) + \left(0.842 \sqrt{(0.018 \times 0.982) + (0.006 \times 0.994)} \right)}{0.018 - 0.006} \right]^2$$

$$n = 1013.35 \cong 1013$$

$p_1 =$ Colegios no intervenidos por el PAI

$p_2 =$ Colegios intervenidos por el PAI

$p =$ Proporción media

$d =$ Diferencia entre la proporción P1 y P2

Fleiss, J. L., B. Levin, and M. C. Paik. 2003. Statistical Methods for Rates and Proportions. 3rd ed. New York: Wiley.

Se estima un porcentaje de no respuesta del 15% por lo tanto el tamaño de muestra necesario es

$$n^* = \frac{n}{1 - \pi} = \frac{1013}{1 - 0.15} \cong 1192$$

$\pi =$ porcentaje de perdida.

Selección de las Escuelas de secundaria

La selección de las escuelas de secundaria se realizó a partir de las bases de datos del programa PAI de la secretaria de salud de Cali, en ellas se encontró la información sobre los colegios de secundaria mixtos que han sido intervenidos y cuales no habían sido intervenidos con la vacuna para VPH. En la primera fase se buscaron los colegios de secundaria con mayor población escolarizada no intervenidos por comunas, la comuna que presentó los colegios con mayor número de estudiantes no intervenidos fué seleccionada y sus colegios fueron invitados por conveniencia a participar en el proyecto hasta completar el tamaño muestral calculado. Al finalizar la primera fase, se procedió a comenzar una segunda fase del estudio en donde se realizó el mismo procedimiento de la primera fase, pero con la diferencia que en la selección solo participaron colegios de secundaria intervenidos por el PAI y no

participaron colegios de la comuna seleccionada en la primera fase para así establecer cierta lejanía geográfica entre los colegios intervenidos o no intervenidos invitados a participar en el estudio.

Procedimiento para firmas del consentimiento informado complementado para la aplicación de la encuesta y toma de muestra biológica

Los colegios de secundaria mixtos seleccionados fueron contactados por los funcionarios del programa PAI de la secretaria de salud de la alcaldía de Santiago de Cali para acordar una cita con el rector y demás autoridades del plantel educativo para la presentación de estudio y su visto bueno del mismo. Con las instituciones que aceptaron participar se acordó el día y la hora en que se realizaría la captación de los participantes a través de una charla informativa del proyecto donde se entregaban los consentimientos informados para su lectura, comprensión y firma, tanto del estudiante en calidad de menor adulto, como su representante legal según la sentencia T-474/96 de la Corte Constitucional de la Republica de Colombia (B). El consentimiento informado complementado presentaba una explicación del estudio, sus objetivos, la petición de permiso para la aplicación de la encuesta auto-diligenciada de higiene oral, consumo de tabaco y alcohol y comportamiento sexual, la petición de permiso y explicación de cómo se realizará la toma de la muestra biológica de células orales para fines investigativos. En la parte final del consentimiento informado complementado se encontraban los teléfonos de los investigadores del estudio, los cuales estuvieron disponibles para responder a cualquier inquietud por parte de los lectores y dos espacios para la firma tanto del estudiante como de su representante legal.

Procedimiento para la aplicación de las encuestas por autodiligenciamiento sobre higiene oral, consumo de tabaco y alcohol, y comportamiento sexual

Para la realización de la encuesta se contó con un supervisor y un equipo de administradores de encuestas que fueron contratados por servicio técnico.

Para la selección de los estudiantes a ser encuestados, el supervisor realizó un contacto inicial con los Rectores de los Colegios verificando la información de los estudiantes matriculados, tipo de institución, número de aulas escolares que cumplen los criterios de inclusión del estudio y lista de alumnos con nombres y edades por aula. Posteriormente a los datos suministrados por el Rector de la institución educativa y el permiso obtenido para el ingreso de esta, el supervisor y el equipo de administración de la encuesta seleccionaron las aulas a las cuales se les aplicará la encuesta, con el

fin de presentar a los estudiantes, los objetivos de la encuesta y entrega de los consentimientos informados para ser llevados a casa y ser diligenciados por sus padres/acudientes. A los estudiantes se les informó el día en que se recogerán los consentimientos informados firmados por sus padres/acudientes, y se les recordó que sin la firma de este documento o sin la presentación de este, no se podría aplicar la encuesta ni la toma de la muestra biológica. Al día siguiente, el administrador de la encuesta inició la aplicación de la encuesta identificándose y explicando los pasos para la aplicación de la encuesta autodilenciada, la cual antes de iniciar se realizó una recolección de los consentimientos informados y verificación qde diligenciamiento por parte del padre/acudiente del escolar, los estudiantes que no entregaron el consentimiento no se les permitía realizar la encuesta y fueron retirados del aula.

Toma de muestra de células orales

Posterior al diligenciamiento de la encuesta se realizó la toma de la muestra de células orales, la cual consistió en realizar por 10 segundos un enjuague bucal y 10 segundos de gárgaras con 15 ml de solución salina estéril con un posterior depósito en un tubo de ensayo de 50 ml estéril. El procedimiento contó con la asesoría y supervisión de un profesional en bacteriología y laboratorio clínico. Una vez tomada la muestra, el tubo de ensayo de 50 ml fué etiquetado con el código de la encuesta del participante y luego transportado en cadena de frío a 4°C al laboratorio de patología molecular del Registro de Cáncer de Cali de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle para su procesamiento.

Procesamiento de extracción del ADN

La extracción del ADN de las muestras de enjuague bucal y gárgaras se realizó con el kit de extracción comercial Prepman, siguiendo el protocolo del fabricante. Posteriormente, se calcularon las concentraciones y grado de pureza del ADN, absorción (260/280) entre 1.8 a 2.0, con un espectrofotómetro de última generación Nanodrop. Con el fin de evaluar la calidad del ADN, se amplificó el gen de la beta-globina con los cebadores PCO3: ACA CAA CTG TGT TCA CTA GC; PCO4: CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC. Posteriormente, se realizaron 30 ciclos de amplificación: 95°C por 20 seg, 55°C por 45 seg y 75°C por 45 seg. Los resultados serán confirmados por electroforesis usando geles de agarosa al 2 %.

Detección del VPH16

Para la identificación de los VPH16 se amplificó el ADN viral de las muestras usando primers específicos para este genotipo. Se amplificó el gen E6 del VPH 16 con el siguiente par de cebadores: HPV16_E6F: 5'-GAG CAA TGC GTT AAT TCA GGA CC-3'; y HPV16_E6R 5'-TGT TGT AGT TTG ATA CAG CTC TGT GC-3', usando el método de PCR en tiempo real. La reacción de amplificación se realizó en una mezcla con un volumen de 25 ul que contendrá la solución 2xQuantiTect SYBR Green PCR kit (QIAGEN, Helden, Alemania), 300 nm de cebadores, y 1 a 2 ul de ADN. La incubación se realizó por 10 min a 95°C lo que permitió la activación de la DNA polimerasa AmpliTaq Gold y la desnaturalización de los ácidos nucleicos. Posteriormente, se realizaron 40 ciclos de amplificación: 95°C por 15 seg y 60°C por 1 min. Los resultados serán confirmados por electroforesis usando geles de agarosa al 2 %.

Anexos 1

Anexo 2. Carta de aval ético proyecto macro provisional por parte del registro poblacional de cáncer de Cali



ACTA DE APROBACIÓN N° 011-014

Proyecto: **EFFECTO DE LA VACUNACION CONTRA LA INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS DE EDAD EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI**

Sometido por: **LUIS EDUARDO BRAVO**

Código Interno: **121-014** Fecha en que fue sometido: **04** **06** **2014**

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIRESH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

<input checked="" type="checkbox"/> Resumen del proyecto	<input checked="" type="checkbox"/> Protocolo de investigación
<input checked="" type="checkbox"/> Formato de consentimiento informado	<input checked="" type="checkbox"/> Instrumento de recolección de datos
<input type="checkbox"/> Folleto del investigador (si aplica)	<input checked="" type="checkbox"/> Cartas de las instituciones participantes
<input type="checkbox"/> Resultados de evaluación por otros comités (si aplica)	
2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:
3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo**:

<input type="checkbox"/> SIN RIESGO	<input checked="" type="checkbox"/> RIESGO MÍNIMO	<input type="checkbox"/> RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO
-------------------------------------	---	--
4. Que las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
5. La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio es adecuada.
6. Este proyecto será **revisado nuevamente** en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
7. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
8. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:
 - a. Lesiones a sujetos humanos.

Anexo 3. Carta de autorización de uso de base de datos secundaria brindada por el registro poblacional de cáncer de Cali



Santiago de Cali, abril 6 de 2018

Doctora
FLORENCIA VELASCO
Presidente Comité Institucional de Revisión de Ética Humana
Facultad de Salud
Universidad del Valle

Referencia: Trabajo de grado: Adrián Fernández Osorio
Maestría en Epidemiología – Escuela de Salud Pública

Asunto: Autorización para uso secundario de base de datos
Proyecto: "EFECTO DE LA VACUNACION CONTRA LA INFECCION ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI" en el periodo 2015-2016.
Acta de aprobación del CIREH: número 011-014.
Código interno: 121-014

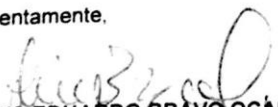
Cordial saludo:

Por medio de la presente autorizamos al estudiante: ADRIAN FERNANDEZ OSORIO con código 1604468 de la Maestría en Epidemiología de la Universidad del Valle para que haga uso de la base de datos que contiene la información del proyecto en referencia.

Esta información es indispensable para llevar a cabo el proyecto de investigación titulado "FACTORES ASOCIADOS A LA PREVALENCIA DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) EN CAVIDAD ORAL EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE CALI, 2015-2016"

Agradezco de antemano su atención,

Atentamente,


LUIS EDUARDO BRAVO OCAÑA, MD MSc
Jefe Departamento de Patología
Profesor Emérito
Director Grupo Registro Poblacional de Cáncer
Facultad de Salud

Calle 4B No. 36-00 Edificio 116 Oficina 4009
Universidad del Valle, Cali, Colombia
Teléfono: (572) 5185623 (572) 3212100 Ext. 4101