



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“ASOCIACIÓN ENTRE EL ROL SEXUAL
Y LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO EN HOMBRES
QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES DE
LIMA – PERÚ”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA
EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN
EPIDEMIOLÓGICA

STEPHANIE MONTERO TRUJILLO

LIMA - PERÚ

2021

ASESORA

Magaly Marlitz Blas Blas, PhD, MPH

Unidad de Unidad de Epidemiología, ITS y VIH

Unidad de Informática Biomédica en Salud Global

Facultad de Salud Pública Carlos Vidal Layseca

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

COASESOR

Juan Carlos Bazo Álvarez, PhD, MSc

Research Department of Primary Care

and Population Health

University College of London, Reino Unido

JURADO DE TESIS

Dr. CÉSAR PAUL EUGENIO CÁRCAMO CAVAGNARO

PRESIDENTE

Dr. JESÚS LORENZO CHIRINOS CÁCERES

VOCAL

Mg. TERESA CECILIA FERNÁNDEZ BRINGAS

SECRETARIA

DEDICATORIA

A Ricardo, Nancy y Ricardito, por la paciencia,
cariño y absoluta confianza en mí durante este proceso.

A la Dra. Rosario Méndez López, Q. E. P. D.
por su amor indiscutible a la vida y a la ciencia.

A mi esposo, Quentin, por su apoyo incondicional y
amor sincero. Sin él, no me hubiera sido posible
entender las experiencias que esta carrera científica
ha resuelto preparar para mí.

AGRADECIMIENTOS

A la Agencia Belga para el Desarrollo – Cooperación Técnica Belga y la Embajada de Bélgica en el Perú por subvencionar los costos académicos del programa de maestría.

La maestría es parte del programa 2D43 TW007393 "Consortio Internacional de Entrenamiento en Investigación Epidemiológica", auspiciado por el Centro Internacional Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud de los EEUU (NIH/FIC).

A Lourdes Carrera, María Lazo, Malena Correa, Krysty Meza, Fátima Concha y Rosa Ecos, por representar el capital social durante este periodo académico.

A Willy Lescano y Kelika Konda por su tiempo, dedicación y consejos en los aspectos académicos, profesionales y personales de mi vida.

A la Unidad de Investigación en Enfermedades Emergentes y Cambio Climático, Emerge.

A mi asesora, Magaly Blas, por la confianza en este proyecto de tesis.

Y, a mi coasesor, Juan Carlos Bazo por su valiosa mentoría.

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
III.	JUSTIFICACIÓN.....	10
IV.	OBJETIVOS.....	11
	Objetivo general	11
	Objetivos específicos.....	11
	Objetivo secundario.....	11
V.	HIPÓTESIS	12
VI.	MÉTODOS.....	13
	Diseño del estudio y contexto.....	13
	Participantes	13
	Recolección de datos y muestras	14
	Detección y genotipificación de VPH	15
	Variables.....	15
	Análisis Estadístico	22
	Consideraciones Éticas.....	24
VII.	RESULTADOS	25
	Características sociodemográficas, sexuales y status de VIH	25
	Infección por VPH y VPH de alto riesgo	29
	Modelos no ajustados de VPH de alto riesgo	36
	Modelos ajustados de VPH de alto riesgo	36
VIII.	DISCUSIÓN.....	47
IX.	CONCLUSIONES.....	59
X.	RECOMENDACIONES	60
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
XII.	ANEXOS.....	73

RESUMEN

Introducción: El rol sexual (insertivo, receptivo y versátil) es un factor que ha demostrado tener asociación con varias Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH). La persistencia de la infección por genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) se asocia con cáncer anogenital en hombres. La estructura del rol sexual en HSH y factores comportamentales determinan la transmisión de VPH y cáncer. En este estudio se evaluó la asociación entre el rol sexual y el número de genotipos de VPH de alto riesgo en la infección anal y genital en HSH.

Métodos: Se realizó el análisis secundario de datos de un estudio transversal donde se enrolaron HSH de Lima mediante un muestreo dirigido por el participante. La variable exposición, rol sexual, fue recogida en un cuestionario electrónico. La variable desenlace, número de genotipos de alto riesgo de VPH, se identificó mediante PCR e hibridación en muestras anales y genitales, consiguiendo caracterizar 39 genotipos. Para el análisis principal se utilizó una regresión binomial negativa cero inflada y razón de medias (RM) para las estimaciones.

Resultados: Se analizaron 200 participantes de 18-59 años (media $34.1 \pm DE 9.4$). El 71.5% presentaron VPH anal de alto riesgo, mientras que 37.2% presentaron VPH genital de alto riesgo. Se encontró que 50.5% fueron principalmente receptivos, 35% principalmente insertivos y 14.5% versátiles. Se encontró asociación entre el rol sexual versátil y el número de genotipos de VPH genital de alto riesgo ($RM_a: 1.62, IC 95\% 1.00-2.61, p=0.048$). No se encontró

asociación entre el rol sexual principal y el número de genotipos en VPH anal de alto riesgo. Además, se identificó mayor número de sujetos VIH seropositivos con un alto número de genotipos de alto riesgo en VPH anal.

Conclusiones: Los HSH versátiles fueron el grupo más vulnerable a la infección por VPH genital de alto riesgo y los VIH seropositivos a la infección por VPH anal de alto riesgo. Se debe priorizar en estos grupos intervenciones como la vacunación, para prevenir infecciones por VPH, o intervenciones que promuevan el diagnóstico temprano de este virus.

Palabras clave: VPH, VPH alto riesgo, rol sexual, HSH, VIH

ABSTRACT

Introduction: Sexual role (insertive, receptive y versatile) has been recognized as a risk factor for Sexually Transmitted Infections (STI) among men sex with men (MSM). Infection persistence due to high risk human papillomavirus (HPV) genotypes is associated to anogenital cancer between men. Sexual role structure in MSM and behavioral factors determine HPV transmission and cancer. This study aimed to evaluate sexual role and the number of high risk HPV genotypes infecting anal and genital tissues among MSM.

Methods: This study analyzed data from a cross-sectional study, where MSM from Lima were recruited through respondent driven sampling. Sexual role, the exposure variable, was collected with an electronic survey. The outcome, number of high risk HPV genotypes in anal and genital infections, was determined using a PCR and a 39-genotype hybridization test in anal and genital swabs. Central statistical analysis was performed using a zero-inflated negative binomial regression using mean ratios (MR) as estimators.

Results: Two hundred participants between 18-59 years old (mean $34.1 \pm SD 9.4$) were recruited and analyzed. We found a 71.5% prevalence for high-risk anal HPV, and a 37.2% prevalence for high-risk genital HPV. Fifty percent were primarily receptive, 35% primarily insertive and 14.5% versatile. Being versatile was associated to higher number of high-risk genital HPV ($aMR: 1.62, 95\%IC: 1.00-2.61, p=0.048$). Association between sexual role and number of high-risk anal HPV was not found. Moreover, participants HIV positive were at higher risk for developing infections with more high-risk anal HPV types.

Conclusions: Versatile role represents a more vulnerable group to high-risk genital HPV. Furthermore, HIV remains a risk factor for high-risk anal HPV. Interventions, such as vaccination, to prevent HPV infections, or interventions that promote early diagnosis, should be prioritized among these groups.

Keywords: HPV, high risk HPV, sexual role, MSM, HIV

I. INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El virus del papiloma humano (VPH) es el causante de la infección de transmisión sexual (ITS) más común en todo el mundo, así como el principal agente causal del cáncer cervical y anal mujeres (1). Los cánceres asociados a VPH en hombres representan el 2%, de los cuales 14.4% y 7.4% se deben a cáncer anal y genital, respectivamente (2). Sin embargo, menos visibilizados, se encuentran los hombres que tienen sexo con hombres (HSH). En la última década se viene reportando una incidencia creciente de la infección por VPH en hombres, principalmente asociado a cáncer anal y genital. En países con difícil acceso a plataformas de detección, la incidencia de cáncer cervical por VPH es mucho mayor que las de enfermedades relacionadas a VPH en hombres. Sin embargo en países desarrollados, las incidencias de cáncer cervical y cáncer asociado a VPH en hombres son bastante similares; esto debido a que poseen sistemas más fuertes de prevención primaria (vacunación a la población general joven y de alto riesgo, y educación sexual en la etapa escolar) (3). En la infección por VPH anal, los factores de riesgo identificados son: tener sexo con otros hombres, estar infectado con VIH (4), ser inmunosuprimido (debido a trasplante de órganos, por ejemplo). Para la infección por VPH genital en hombres, tener un número elevado de parejas sexuales, no ser circuncidado, tener pareja con neoplasia intraepitelial cervical (NIC), tener antecedente de ITS y ser fumador están asociados a un mayor riesgo de contraer este virus (3). En HSH, la prevalencia de VPH anal es 30

- 77% (4–9) y de VPH genital es 12 - 50% (5,6,10). Los HSH seropositivos a VIH constituyen un grupo de alto riesgo, teniendo 1.5 veces más prevalencia de VPH que los seronegativos y cinco veces más riesgo de desarrollar cáncer anal (3,11,12).

VPH de alto y bajo riesgo

El VPH es un virus ADN compuesto por más de 200 tipos, clasificados en genotipos de bajo y alto riesgo. Los genotipos de bajo riesgo causan verrugas en los genitales y en otros sitios de la epidermis mediante la infección de células epiteliales de la membrana epitelial o mucosa. Los genotipos de alto riesgo presentan alto potencial de producir malignidad a nivel histológico; displasias y neoplasias intraepiteliales (NI) de bajo (I) y alto grado (II-III) – nominadas a su vez según el sitio anatómico: cervical, vulvar y anal (NIC, NIV, NIA, respectivamente) que pueden evolucionar a lesiones cancerosas escamosas (13,14). Así también, pueden producir malignidad a nivel citológico; lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado (*SIL* por sus siglas en inglés) (13,14) que promueven el desarrollo de cáncer en el ano, el pene, el cuello uterino y la cavidad oral (15,16). En la infección por VPH de bajo riesgo (VPHbr) y VPH de alto riesgo (VPHar), los viriones se eliminan naturalmente en el hospedero debido a que el ADN viral se mantiene en forma episomal –una estructura genética (ADN) autónoma ubicada fuera del cromosoma. Sin embargo, aproximadamente en el 10% de las infecciones de alto riesgo, el ADN del VPH se integra al genoma humano incrementando el riesgo de causar lesiones cancerosas (17) cervicales (15,18,19), anales y de los genitales masculinos (Figura 1) (20). Los genotipos de alto riesgo más prevalentes son VPH-16 y VPH-18, mientras que en los

de bajo riesgo tenemos a VPH-6 y VPH-11. Con el tiempo, se ha reconocido la importancia de los genotipos VPH-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58 como agentes oncogénicos presentes en el 90% de cánceres cervicales, en el 82% de lesiones precancerosas anogenitales de alto grado y en el 90% de verrugas genitales (15,21).

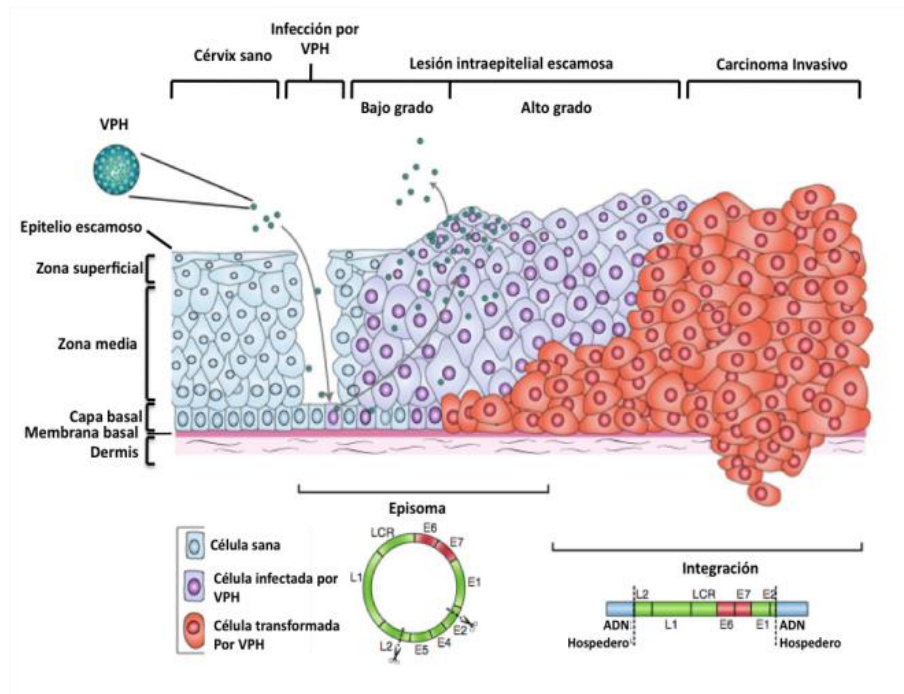


Figura 1. Mecanismo de infección y replicación del VPH en tejido cervical

Infección por VPH en las células del epitelio basal, progresión a lesión escamosa y carcinoma invasivo. ADN de VPH (verde/rojo) en sus dos formas: episomal e integrada en el genoma del hospedero (azul). Ilustración tomada de Meda, 2013 (22).

Rol sexual

La práctica y rol sexual entre los HSH se asocia al riesgo diferenciado de contraer determinadas ITS, por ejemplo los HSH que reportan ser receptivos y versátiles – sujetos que conducen sexo receptivo e insertivo, también llamados en Perú “moderno” (23)- presentaron más riesgo de tener VIH, sífilis y herpes virus 2 (HSV-2), mientras que los insertivos y versátiles resultan ser más susceptibles a infecciones uretrales por gonorrea y clamidiasis (23). En Latinoamérica el rol sexual receptivo está más asociado a la identificación con la homosexualidad, mientras que los insertivos y versátiles se identifican con la heterosexualidad y bisexualidad, respectivamente (24). El rol sexual también constituye un papel de transmisión dentro de las epidemias, los receptivos son más fácilmente contagiados por ITS, pero menos propensos a contagiar, influyendo en la desaceleración de la cadena de transmisión. Por el contrario, los versátiles son mayores transmisores y captadores de las ITS, además ellos presentan frecuencias más altas de sexo anal no protegido (23,24).

Los estudios relacionados a factores asociados al rol durante las relaciones sexuales (insertivo, receptivo y versátil) no han demostrado resultados consistentes en la infección por VPH (25), ni en la infección por VPH de alto riesgo (8,26), además de ser ejecutados en contextos no comparables, con baterías disímiles de diagnóstico de VPH y de variar según la presencia de la infección por VIH (27,28).

Infecciones múltiples

Otro aspecto importante es la infección por múltiples genotipos, que no sólo podría ser un indicador de comportamiento sexual de riesgo (29), sino que también podría

determinar la historia natural de lesiones cancerosas e incrementar el riesgo de desarrollar neoplasias (30–32), aunque esta hipótesis podría ser controversial. Otros autores consideran que las coinfecciones ocurren por chance y que realmente no generan mayor riesgo de desarrollar cáncer en mujeres con lesiones cervicales (33,34). Sin embargo, tener una infección previa con VPH sí incrementa el riesgo de infecciones secundarias y es predictor de persistencia de VPH en el hospedero (34), posiblemente el riesgo aumenta en posinfecciones con genotipos relacionados filogenéticamente (35). La prevalencia de VPH anal múltiple se presenta en alrededor del 15 – 61% (6,8,36) y múltiple de alto riesgo en el 22% (28), mientras que en la zona genital los porcentajes reportados son 2 – 24% (6,10) y 6% (28), respectivamente. La infección por VIH claramente afecta la prevalencia de VPH múltiple anal 57 – 97% (7,12,25–27,37), así como en VPH múltiple anal de alto riesgo 80% (38) en diversos grupos de estudio. Asimismo, otros trabajos que buscan identificar patrones de infección concomitante de determinados genotipos de VPH han arrojado resultados inconsistentes: por un lado, algunos reportan que los genotipos del clado A9 (16, 31, 33, 35, 52, 58) son menos propensos a presentarse en infecciones múltiples (35), aunque contrariamente se ha reportado que 95% de las infecciones VPH-16 son múltiples (39). También se ha reportado que los genotipos del clado A10 (6, 11 - únicos genotipos evaluados) son más frecuentes en coinfecciones y que, VPH-35 y VPH-45 se encuentran en más del 70% de infecciones concomitantes (33,40). A pesar de esta evidencia, y aunque los epitelios anal y cervical poseen el mismo origen embrionario (39), el ambiente anal es más hostil, presenta una respuesta inmunológica más potente y menor regulación hormonal (41),

por lo que las inferencias en VPH cervical no pueden necesariamente extenderse a VPH anal y menos aún a VPH genital en hombres.

Vacunación

Actualmente se encuentran disponibles en el mercado la vacuna tetravalente Gardasil® de la proteína recombinante L1 que contiene epítopes de los genotipos VPH-6, 11, 16 y 18; Gardasil®9 que incluye los genotipos VPH-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58; y Cervarix® que incluye a los genotipos 16 y 18. Las vacunas disponibles han ayudado a reducir la incidencia de lesiones y cánceres en diferentes sitios anatómicos, contribuyendo a reducir los costos al sistema de salud para la atención de los casos severos de VPH (21). La vacuna tetravalente presenta una seroconversión demostrada del 95%. Gracias a su eficacia permite prevenir lesiones anogenitales (42) e incluso mejorar el título de anticuerpos en personas previamente expuestas (43). Además, su utilización en HSH puede reducir en un 79% el número de lesiones por VPH (44) y en un 50% los casos de NIA (45). Incluso en personas con antecedente de NIA vacunadas, se identificó una densidad de incidencia de 15 personas-año, vs 28 personas-año que se reportó en no vacunados (46). A pesar del impacto positivo, existen interrogantes relacionadas al impacto en la población debido a la remoción de genotipos vacunales, promoviendo la selección positiva de genotipos que no son blanco, considerando la inmunidad genotipo-específica (35). Sin embargo, la vacunación resulta ser la mejor estrategia de prevención, ya que incluso, las infecciones naturales por VPH no siempre desarrollan respuesta inmunológica sostenida (27). Aunque la costoefectividad de la vacuna disminuye a

medida que se coloca más tardíamente en la población; hombres y mujeres mayores a 21 años posiblemente han estado expuestos al virus previamente (47), el valor de esta intervención se demuestra por su 100% de efectividad para el desarrollo de malignidades en el tejido cervical (48) y alta eficacia de prevención de cáncer genital y anal en HSH y personas que viven con VIH (47,49,50). Actualmente, los esquemas de vacunación incluyen a mujeres preadolescentes entre 9 y 13 años como blanco (51). Esta estrategia protege no sólo a las participantes inmunizadas (cuando las coberturas de vacunación son $> 75\%$) (47) sino también a las parejas sexuales - estando ellas protegidas, se corta la cadena de transmisión. Sin embargo, se incluye indirectamente a los HSH en esta cadena de protección colectiva a partir de los hombres que tienen sexo con hombres y mujeres. La mayor dificultad consiste en identificar la población HSH preadolescente y personas que viven con VIH (PVV) que no se hayan infectado aún con VPH de alto riesgo, según recomendaciones del Comité de Inmunizaciones para Adultos del CDC, idealmente tanto HSH como PVV menores de 26 años deberían recibir la vacuna contra VPH (47).

Siguiendo la lógica de identificar grupos de riesgo, considerando incluso que no todas las infecciones por VPH son persistentes y que la vacunación consigue proveer mayor protección que en una infección natural, evaluar subgrupos con características relacionadas al rol sexual que poseen dinámicas de transmisión diferenciadas; podría proporcionar evidencia para que un país de ingresos medios y recursos limitados como el nuestro pueda priorizar el diagnóstico temprano y la vacunación en subgrupos más riesgosos. En este sentido, resulta necesario determinar la asociación

de la infección múltiple de alto riesgo por VPH y el rol sexual, con el objetivo de 1) comprender la influencia del rol sexual en VPH anal y genital de alto riesgo, 2) evaluar la asociación de factores comportamentales y VIH, e 3) identificar la necesidad de priorizar acciones de prevención que incluyan la vacunación en sujetos en los cuales el riesgo de persistencia sería mayor y posiblemente, aunque aún bajo discusión, el riesgo de progresión a lesiones neoplásicas y cáncer puedan comprometer sus vidas.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la asociación entre el rol sexual principal y el mayor número de genotipos de VPH anal y genital de alto riesgo en HSH de Lima – Perú?

III. JUSTIFICACIÓN

La infección por VPH es un problema de salud global que además de presentar una elevada incidencia y extensión, supone un riesgo de desarrollar desenlaces incapacitantes debido a que las infecciones por genotipos de alto riesgo podrían progresar a neoplasias intraepiteliales y cáncer (1). Los HSH y personas que viven con VIH son los grupos con mayor riesgo a contraer VPH múltiple y de alto riesgo (41,47,49,52). La vacunación, el retraso del inicio de las relaciones sexuales y la reducción del número de parejas son las estrategias que podrían reducir la carga de la epidemia del VPH (3,49), sin embargo, las dos últimas corresponden a componentes conductuales difíciles de intervenir; dejando a la vacunación como única estrategia de prevención viable para reducir la incidencia de neoplasias intraepiteliales y cáncer por VPH. Este estudio busca entender la influencia del rol sexual en la distribución y nivel de infección de VPH múltiple de alto riesgo, así como la influencia del rol sexual en la dinámica de transmisión y perpetuación de genotipos de alto riesgo (34,38) en la población de HSH de Lima. También permitirá comprender la asociación del VIH y factores comportamentales implicados en la persistencia de VPH de alto riesgo. Finalmente, la identificación de subgrupos de riesgo dentro de los grupos de riesgo previamente definidos podría 1) revelar nuevas poblaciones en las que la vacuna debería priorizarse (49) y 2) generar la necesidad de adaptar los mensajes de educación sanitaria a las nuevas poblaciones para que tengan mayor apertura a la vacunación y a hábitos sexuales más seguros (23,24).

IV. OBJETIVOS

Objetivo general

- Identificar la asociación entre el rol sexual y la infección múltiple por VPH de alto riesgo en los HSH.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y conductas sexuales de la población HSH del estudio.
- Determinar la distribución de los genotipos VPH de alto riesgo en las infecciones anal y genital según el rol sexual y con la infección por VIH.
- Identificar la relación entre el mayor número de genotipos de alto riesgo de VPH anal y genital, y el rol sexual.
- Identificar la influencia de la infección por VIH (modificación de efecto) en la asociación entre el mayor número de genotipos de alto riesgo de VPH anal y genital, y el rol sexual,

Objetivo secundario

- Describir las características asociadas al rol sexual en la población de estudio.

V. HIPÓTESIS

Los HSH enrolados en el estudio que reportan rol sexual principal receptivo presentan mayor número de genotipos de VPH de alto riesgo anal.

Los HSH enrolados en el estudio que reportan rol sexual principal insertivo presentan mayor número de genotipos de VPH de alto riesgo genital.

VI. MÉTODOS

Diseño del estudio y contexto

Análisis secundario de datos del estudio transversal titulado “Estudio de Prevalencia de VPH en múltiples sitios anatómicos en hombres que tienen sexo con hombres” (código 57659) realizado para evaluar la prevalencia de VPH en el ano, pene y cavidad oral de hombres que tienen sexo con hombres de Lima-Perú entre marzo y setiembre del 2012 (53). En el estudio actual, analítico retrospectivo y transversal, se evaluó la asociación entre la infección por múltiples genotipos de alto riesgo de VPH anal y genital, y el rol sexual principal (insertivo, receptivo o versátil) en HSH.

Participantes

Se incluyeron en el análisis 200 hombres que tienen sexo con hombres de Lima procedentes del estudio primario (53), reclutados mediante un muestreo dirigido por el participante (*Respondent driven sampling*, RDS). Los criterios de inclusión del estudio primario (53) fueron: tener 18 años de edad o más, haber tenido coito anal en los últimos 12 meses y tener residencia en Lima. También se excluyeron en este estudio los sujetos que participaron anteriormente en ensayos clínicos de vacunación contra VPH y que tenían antecedente de cáncer anal o genital (pene). El consentimiento informado se obtuvo de todos los sujetos que participaron en el estudio primario.

El RDS es un método de muestreo no probabilístico basado en la teoría de las cadenas de Markov y la teoría de redes para reclutar poblaciones ocultas, cada

participante se encarga de referir y enrolar sujetos de la misma población (54,55). El análisis de RDS requiere el cumplimiento de tres supuestos importantes: 1) la población blanco debe poder identificar a sus miembros, 2) la población blanco debe componerse de una única red conectada para asegurar referencia de subpoblaciones no conectadas directamente a la red primaria, y 3) la capacidad de cada participante a ser reclutado debe ser constante en el tiempo (56,57). El estudio primario (53) seleccionó las semillas iniciales por conveniencia; cuatro hombres que tienen sexo sólo con hombres (HSH), dos hombres que tiene sexo con hombres y mujeres (HSHM), y un travesti, alcanzándose 11 olas de reclutamiento.

Recolección de datos y muestras

En el estudio primario se realizó una investigación formativa para la construcción de preguntas del cuestionario, el cual se piloteó y validó con la población HSH (53). Además, se utilizó un cuestionario electrónico para la captura de datos relacionados a la exploración de factores asociados a la infección por VPH. Para el estudio actual se utilizaron los datos sociodemográficos, comportamiento sexual y consumo de tabaco, alcohol y drogas

Para la obtención de muestras biológicas, personal del estudio primario colectó muestras de frotis anal e hisopados del pene de los participantes. También se colectó sangre total para el diagnóstico de VIH (anticuerpos totales VIH 1/2, antígeno p24 de VIH 1 y *Western Blot*) (53)

Detección y genotipificación de VPH

En el estudio primario, se realizó la identificación de VPH a partir de las muestras anales y genitales de los HSH. Globalmente, se condujo la extracción de ADN, la amplificación del material genético y finalmente, mediante un ensayo de hibridación *Linear array® HPV genotyping test* (Roche Molecular Systems), se identificó un panel de 39 genotipos de alto riesgo (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 73, 82, 82var, IS39) y bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 64, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 89, CP6108). Los detalles de la metodología se encuentran en el artículo publicado por Blas *et al.* (53)

Variables

Variables dependiente (desenlace): Según los resultados de genotipificación del VPH a partir de muestras anales y genitales, se identificaron los sujetos según la presencia de VPH de alto riesgo (VPHar) y el número de genotipos causantes de infecciones múltiples, esta variable fue definida como “Número de genotipos de VPH anal de alto riesgo” y “Número de genotipos de VPH genital de alto riesgo”.

Variable independiente (exposición): El rol sexual se evaluó mediante la pregunta: “¿Cuál es tu rol sexual en una relación con un hombre?”, con las alternativas, “exclusivamente activo”, “mayormente activo”, “igualmente activo y pasivo”, “mayormente pasivo”, “exclusivamente pasivo”, y “no responde”. Según otro estudio, los términos activo, pasivo y moderno son reconocidos por los HSH y mujeres transgénero como rol sexual principal (23). Se utilizó para este estudio la variable rol sexual principal, por lo que se categorizaron a “principalmente insertivo” (exclusiva y

mayormente activo), “principalmente receptivo” (exclusiva y mayormente pasivo) y “versátil” (igualmente activo y pasivo), debido a que en la literatura (6,8) se utiliza para el análisis el rol sexual principal y debido a que algunas categorías presentaban pocas observaciones.

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categorías
Número de genotipos de VPH anal de alto riesgo	Detección de genotipos de VPH alto riesgo mediante una prueba de identificación de ADN en muestras de hisopado anal	Cuantitativa discreta	Razón	#
Número de genotipos de VPH genital de alto riesgo	Detección de genotipos de VPH de alto riesgo mediante una prueba de identificación de ADN en muestras de hisopado genital masculino	Cuantitativa discreta	Razón	#

Rol sexual principal	Función principal durante el sexo anal	Categórica politómica	Nominal	Receptivo Insertivo Versátil
Edad en decenios	Años cumplidos al momento de la toma de muestra	Categórica politómica	Nominal	18-27 28-37 38-47 48 a más
Nivel educativo	Nivel de instrucción máximo culminado	Categórica politómica	Nominal	Primaria Secundaria Universitaria No universitaria
Edad de la primera relación sexual con otro hombre en cuartiles	Años cumplidos al momento de la primera relación sexual con otro hombre	Categórica politómica	Ordinal	Cuartil 1 (6-13) Cuartil 2 (14-17) Cuartil 3 (18-19) Cuartil 4 (20-46)
Años sexualmente activos en cuartiles	Tiempo calculado como producto de la sustracción de la fecha de la última relación sexual con la de la primera relación sexual,	Categórica politómica	Ordinal	Cuartil 1 (0-9) Cuartil 2 (10-16) Cuartil 3 (17-24) Cuartil 4 (25-43)

Número de parejas sexuales múltiples con quienes tuvo sexo anal en los últimos 12 meses en terciles	Autorreporte del número de parejas sexuales anales en los últimos 12 meses	Categórica politómica	Ordinal	Tercil 1 (1-3) Tercil 2 (4-10) Tercil 3 (12-500)
Número de parejas sexuales múltiples con quienes tuvo sexo anal receptivo en los últimos 12 meses en terciles	Autorreporte del número de parejas sexuales anales y receptivas en los últimos 12 meses	Categórica politómica	Ordinal	Tercil 1 (0-2) Tercil 2 (3-5) Tercil 3 (6 a más)
Uso consistente de preservativo en los últimos tres meses	Uso consistente el haber usado preservativos en el 100% de los encuentros sexuales conducidos en los últimos tres meses	Categórica dicotómica	NA	Sí No

Sexo a cambio de dinero	Autorreporte de la participación en el comercio sexual	Categórica dicotómica	NA	Sí No
Fumador actual	Autorreporte del estatus de fumador actual	Categórica dicotómica	NA	Sí No
Comportamiento sexual	Declaración del sexo de las parejas sexuales en la vida	Categórica dicotómica	NA	Homosexual Bisexual
Infección por VIH	Detección de analitos (anticuerpos y antígenos) del VIH	Categórica dicotómica	NA	Sí No
Conocimiento del seroestatus de VIH	Concordancia entre el autorreporte del estatus de VIH y los resultados de la prueba de detección de VIH	Categórica dicotómica	NA	Sí No
Infección con cualquier	Detección de genotipos de	Categórica dicotómica	NA	Sí No

genotipo de VPH anal	VPH mediante una prueba de identificación de ADN en muestras de hisopado anal			
Infección con cualquier genotipo de VPH genital	Detección de genotipos de VPH mediante una prueba de identificación de ADN en muestras de hisopado genital masculino	Categórica dicotómica	NA	Sí No
Infección con algún genotipo de VPH anal de alto riesgo	Detección de genotipos de VPH alto riesgo mediante una prueba de identificación de ADN en muestras de hisopado anal	Categórica dicotómica	NA	Sí No
Infección con algún genotipo de VPH genital	Detección de genotipos de VPH alto riesgo	Categórica dicotómica	NA	Sí No

de alto riesgo	mediante una prueba de identificación de ADN en muestras de hisopado genital masculino			
----------------	----------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

La covariable “Uso consistente de preservativo en los últimos tres meses” fue construida a partir de dos preguntas del cuestionario: “En los últimos 3 meses ¿cuántas veces has tenido sexo anal con otros hombres?” y “de estas veces, ¿cuántas veces no usaste condón?”.

Por otro lado, “Comportamiento sexual” se construyó a partir de la pregunta “generalmente, tienes sexo con ...”, donde las opciones eran “sólo mujeres”, “más mujeres que hombres”, “mujeres y hombres por igual”, “más hombres que mujeres”, “sólo hombres”, para esta variable se definieron las categorías “homosexual” a los que sólo tenía sexo con otros hombres y “bisexual” a quienes tenían sexo con hombres y mujeres.

Finalmente, la variable “Conocimiento del seroestatus de VIH” fue construida a partir de las preguntas “te han hecho alguna vez la prueba de VIH?”, “cuál fue el resultado de la prueba de VIH?” y la variable tener infección por VIH, las categorías consideradas para esta variable se consideró como categoría “sí” si los resultados de laboratorio coincidían con el auto-reporte de tener infección por VIH, y “no” si el autorreporte y el diagnóstico fueron inconsistentes y si el sujeto nunca se hizo una prueba de VIH.

Análisis Estadístico

Se realizaron análisis independientes para VPH del alto riesgo anal y VPH de alto riesgo genital en Stata v.14 (StataCorp, College Station, TX, 2016). Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas (frecuencias y proporciones) y numéricas (distribución de valores, así como mediana y rango intercuartil, dado que los datos no presentaron distribución normal). El análisis bivariado de la variable de exposición rol sexual se realizó mediante pruebas de Chi2 y exacta de Fisher según la naturaleza de los datos. El análisis ajustado y no ajustado se realizó mediante una regresión binomial negativa cero inflada, este enfoque genera dos modelos combinados 1) un modelo latente que explica el exceso de ceros y 2) un modelo que explica el conteo de la variable desenlace (58). Se utilizó la prueba de bondad de ajuste para evaluar si los datos poseían una distribución de Poisson, donde en la hipótesis nula todos los coeficientes son simultáneamente iguales a cero ($p < 0.05$ para VPH anal y VPH genital), también se evaluó el test de Vuong para determinar si el modelo de regresión binomial negativo cero inflado era mejor que el de una regresión binomial negativa convencional ($p < 0.05$ para VPH anal y VPH genital). Para el modelo binomial negativo cero inflado se definieron las variables que inflaban el modelo según las covariables que influenciaban ceros en el desenlace (58,59). Se seleccionaron infección por algún genotipo de alto riesgo de VPH e infección por cualquier genotipo de VPH e infección por VIH. La selección de los modelos multivariantes más parsimoniosos se realizó mediante el método de modelos anidados tipo *forward* usando el valor p del LRtest como criterio de adición de las variables del modelo crudo con $p < 0.05$, además se incorporó al modelo final la variable exposición

aun cuando estadísticamente no fuera seleccionada. Se calcularon los coeficientes y razones de media (RM) para desenlaces numéricos (equivalente a la razón de prevalencia, RP, cuando el desenlace es categórico) de los modelos ajustados según las características demográficas, conductas sexuales e infección por VIH (Anexo 1).

Se evaluó la presencia de la modificación del efecto/interacción entre infección por VIH y el número de genotipos de alto riesgo en la infección por VPH anal y genital usando el test de Wald del *Likelihood Ratio* test (LRtest), un $p < 0.05$ se consideró como indicador de interacción significativa.

Además se calculó la potencia estadística en el programa PASS v.20 (Power Analysis and Sample Size 2020, NCSS, LLC, Kaysville UT, USA). Debido a que no se identificó en la literatura la variable desenlace como variable numérica discreta para las exposiciones dadas, se verificó la distribución del número de genotipos VPHar anal en personas con y sin VIH del estudio de Somia *et al* (60). Los valores de este estudio y de nuestra población de estudio mostraron correspondencia. Se decidió además colapsar para este análisis las categorías de exposición que mostraron medianas y rangos intercuartiles equivalentes. En VPHar anal comparando receptivo/versátil vs. insertivo, utilizando máximas diferencias entre el valor de la población de estudio (mediana 4) y un valor de referencia hipotético (mediana 16, peor escenario posible), la potencia estadística fue 99.9%. Para VPHar genital, se compararon insertivo vs. receptivo/versátil, donde la población de estudio (mediana 1) y el valor de referencia hipotético (mediana 5) resultaron en una potencia estadística de 99.8%. Ambos análisis se realizaron mediante un análisis de dos colas,

una prueba de hipótesis Mann Whitney U / Wilcoxon Ransksun con distribución Poisson con un nivel de significancia de 0.15.

Consideraciones Éticas

El estudio primario (código 57659) y el análisis secundario de datos actual (código 63400) recibieron aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación en Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio original.

VII. RESULTADOS

Características sociodemográficas, sexuales y status de VIH

La edad de los sujetos estaba comprendida entre los 18 y 59 años (mediana 33.5 y rango intercuartil, RIC 13), en la Tabla 1 se muestran las características demográficas y conductas sexuales de riesgo de los participantes del estudio. El 58.5% reportaron ser homosexuales. La mediana de la edad de la primera relación sexual con otro hombre fue de 17 años (RIC 5.5), además 16 sujetos reportaron haber tenido encuentros sexuales cuando eran menores a 10 años de edad. La mediana de años sexualmente activos fue 16 (RIC 15). Asimismo, el número de sujetos con quienes los participantes tuvieron sexo anal y sexo anal receptivo en los últimos 12 meses presentaron medianas de cuatro y tres respectivamente. La mayoría de los HSH reportaron uso consistente de preservativo en los últimos tres meses, el 19.5% indicaron haber tenido sexo a cambio de dinero, 89.7% de ellos reportaron haber utilizado preservativos la última vez que el intercambio sexual se produjo. La distribución de los sujetos según el rol sexual principal fue; 50.5% de receptivos, 35.0% de insertivos y 14.5% de versátiles, sin embargo los participantes que reportan ser exclusivos del rol sexual insertivo y receptivo, representan sólo el 8.0 y 13.5% respectivamente. En el 49.5% de los sujetos se diagnosticó VIH, 81.8% de los infectados conocía su estatus de portador, además, una de las cinco semillas referentes tuvo resultado positivo a VIH.

Tabla 1. Características sociodemográficas, conductas sexuales e infección por VPH en HSH

Características	N = 200 (%)	Rol sexual principal			p
		Receptivo N = 101 (%)	Insertivo N = 70 (%)	Versátil N = 29 (%)	
Edad en años	33.5 [13]	33 [12]	35 [15]	31 [8]	0.564
18 - 27	51 (25.5)	25 (49.9)	19 (37.3)	7 (12.7)	
28 - 37	77 (38.5)	40 (52.0)	22 (28.6)	15 (19.5)	
38 - 47	53 (26.5)	25 (47.2)	22 (41.5)	6 (11.3)	
48 a más	19 (9.5)	11 (57.9)	7 (36.8)	1 (5.3)	
Nivel educativo					0.697***
Primaria	5 (2.5)	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	
Secundaria	86 (43.0)	42 (48.8)	30 (34.8)	14 (16.3)	
No universitaria	49 (24.5)	25 (51.0)	16 (32.7)	8 (16.3)	
Universitaria	60 (30.0)	33 (55.0)	21 (35.0)	6 (10.0)	
Edad de la primera relación sexual con otro hombre	17 [5.5]	16 [6]	18 [6]	16 [4]	<0.001
6 - 13 (cuartil 1)	50 (25.0)	34 (68.0)	8 (16.0)	8 (16.0)	
14 - 17 (cuartil 2)	70 (35.0)	36 (51.4)	20 (28.6)	14 (20.0)	
18 - 19 (cuartil 3)	35 (17.5)	19 (54.3)	13 (37.1)	3 (8.6)	
20 - 46 (cuartil 4)	45 (22.5)	12 (26.7)	29 (64.4)	4 (8.9)	
Años sexualmente activos	16 [15]	18 [14]	13.5 [17]	16 [8]	0.220
0 - 9 (cuartil 1)	51 (25.5)	21 (41.2)	24 (47.1)	6 (11.8)	
10 - 16 (cuartil 2)	52 (26.0)	25 (48.1)	17 (32.7)	10 (19.2)	
17 - 24 (cuartil 3)	49 (24.5)	28 (57.1)	12 (24.5)	9 (18.4)	
25 - 43 (cuartil 4)	48 (24.0)	27 (56.3)	17 (35.4)	4 (8.3)	

Parejas sexuales múltiples con quienes tuvo coito anal en los últimos 12 meses	4 [13]	5 [18]	3.5 [6]	4 [8]	
1 - 3 (tercil 1)	83 (41.5)	35 (42.2)	35 (42.2)	13 (15.7)	0.056
4 - 10 (tercil 2)	60 (30.0)	28 (46.7)	21 (35.0)	11 (18.3)	
12 - 500 (tercil 3)	57 (28.5)	38 (66.7)	14 (24.6)	5 (8.8)	
Parejas sexuales múltiples con quienes tuvo coito anal receptivo en los últimos 12 meses	3 [7]	5 [16]	1 [2]	3 [5]	
0 - 2 (tercil1)	98 (49.0)	30 (30.6)	54 (55.1)	14 (14.3)	<0.001
3 - 5 (tercil 2)	41 (20.5)	23 (56.1)	11 (26.8)	7 (17.1)	
6 a más (tercil 3)	61 (30.5)	48 (78.7)	5 (8.2)	8 (13.1)	
Uso consistente de preservativo últimos 3 meses					
Sí	104 (52.0)	48 (46.2)	39 (37.5)	17 (16.4)	0.426
No	96 (48.0)	53 (55.2)	31 (32.3)	12 (12.5)	
Sexo a cambio de dinero en los últimos 6 meses					
Sí	39 (19.5)	27 (69.2)	9 (23.1)	3 (7.7)	0.032
No	161 (80.5)	74 (46.0)	61 (37.9)	26 (16.2)	
Fumador actual					
Sí	91 (46.7)	39 (42.9)	35 (38.5)	17 (18.7)	0.084
No	104 (53.3)	60 (57.7)	33 (31.7)	11 (10.6)	
Infección por VIH					
Sí	99 (49.5)	50 (50.5)	35 (35.4)	14 (14.1)	0.988
No	101 (50.5)	51 (50.5)	35 (34.7)	15 (14.9)	

Conocimiento de seroestatus VIH					
Sí	170 (85.0)	87 (51.2)	59 (34.7)	24 (14.1)	0.885
No	30 (15.0)	14 (46.7)	11 (36.7)	5 (16.7)	
Comportamiento sexual					
Homosexual	117 (58.5)	79 (67.5)	24 (20.5)	14 (12.0)	<0.001
Bisexual	83 (41.5)	22 (26.5)	46 (55.4)	15 (18.1)	
Rol sexual principal					
Receptivo	101 (50.5)				
Insertivo	70 (35.0)				
Versátil	29 (14.5)				
Rol sexual					
Exclusivamente receptivo	27 (13.5)				
Mayormente receptivo	74 (37.0)				
Exclusivamente insertivo	16 (8.0)				
Mayormente insertivo	54 (27.0)				
Igualmente receptivo e insertivo	29 (14.5)				

*Mediana [rango intercuartil]

**Presenta datos faltantes

Valor p calculado con la prueba de Chi2 y con la prueba exacta de Fisher***

Infección por VPH y VPH de alto riesgo

El 86.5% de los participantes presentó infección anal por algún genotipo de VPH, donde cuatro y tres sujetos presentaron coinfecciones de 12 y 14 genotipos, respectivamente. El 51.3% presentó VPH genital, sólo un participante presentó 14 genotipos. La infección anogenital por cualquier VPH se encontró en el 46.8%. La infección por genotipos de alto riesgo en VPH anal se presentó en el 71.5% de los participantes, 53% tuvieron dos o más genotipos. La infección por genotipos de alto riesgo en VPH genital se identificó en 37.2% de participantes, 13.2% de ellos presentaron dos o más genotipos (Tabla 2). El 31.7% presentó infección anogenital de alto riesgo. La prevalencia de VPHar anal y genital a través de las olas de reclutamiento se puede observar en la Tabla 3 y la tendencia de estos hallazgos en la Figura 2.

Tabla 2. Infección por VPH anal y genital en HSH

Variables	VPH anal n=200 (%)	VPH genital n=199 (%)
Infección por cualquier genotipo VPH	173 (86.5)	102 (51.3)
Infección por VPH de alto riesgo	143 (71.5)	74 (37.2)
VPH-16	41 (20.5)	17 (8.5)
VPH-18	34 (17.0)	9 (4.5)
VPH-31	20 (10.0)	4 (2.0)
VPH-33	14 (7.0)	5 (2.5)
VPH-35	12 (6.0)	5 (2.5)
VPH-39	24 (12.0)	3 (1.5)
VPH-45	25 (12.5)	6 (3.0)
VPH-51	25 (12.5)	4 (2.0)
VPH-52	28 (14.0)	8 (4.0)
VPH-56	8 (4.0)	1 (0.5)
VPH-58	31 (15.5)	10 (5.0)
Infección por VPH de alto riesgo		
No infectado o simple	94 (47.0)	173 (87.9)
Múltiple	106 (53.0)	26 (13.1)
Número de genotipos de VPH de alto riesgo	2 [3]	0 [1]
0	56 (28.0)	125 (62.8)
1	38 (19.0)	48 (24.1)
2	39 (19.5)	10 (5.0)
3	26 (13.0)	7 (3.5)
4	21 (10.5)	6 (3.0)
5	6 (3.0)	1 (0.5)
6 – 10	14 (7.0)	2 (1.0)

* Mediana [rango intercuartil]

**Presenta datos faltantes

Tabla 3. Prevalencia de VPH según olas de reclutamiento

N° Ola	n = 200	VPH anal de alto riesgo		VPH genital de alto riesgo	
		n	71.5 (65.2 - 77.8)	n	36.2 (29.5 - 42.9)
0	7	5	71.4 (64.6 - 78.2)	1	14.3 (9.0 - 19.6)
1	16	10	62.5 (55.5 - 69.5)	10	62.5 (55.5 - 69.5)
2	31	17	54.8 (47.8 - 61.9)	4	12.9 (8.2 - 17.7)
3	32	27	84.4 (79.2 - 89.5)	11	32.3 (25.6 - 38.9)
4	23	16	69.6 (63.0 - 76.1)	9	39.1 (32.2 - 46.1)
5	17	11	64.7 (57.8 - 71.6)	9	52.9 (45.8 - 60.1)
6	17	15	88.2 (83.6 - 92.9)	4	23.5 (17.4 - 29.6)
7	1	11	84.6 (79.4 - 89.9)	9	69.2 (62.5 - 75.9)
8	16	12	75.0 (68.8 - 81.2)	5	31.3 (24.6 - 37.9)
9	18	11	61.1 (54.1 - 68.1)	6	33.3 (26.6 - 40.1)
10	8	8	100.0 (100.0 - 100.0)	5	62.5 (55.3 - 69.7)
11	2	0	0 (0 - 0)	0	0 (0 - 0)

Prevalencia (IC 95%)

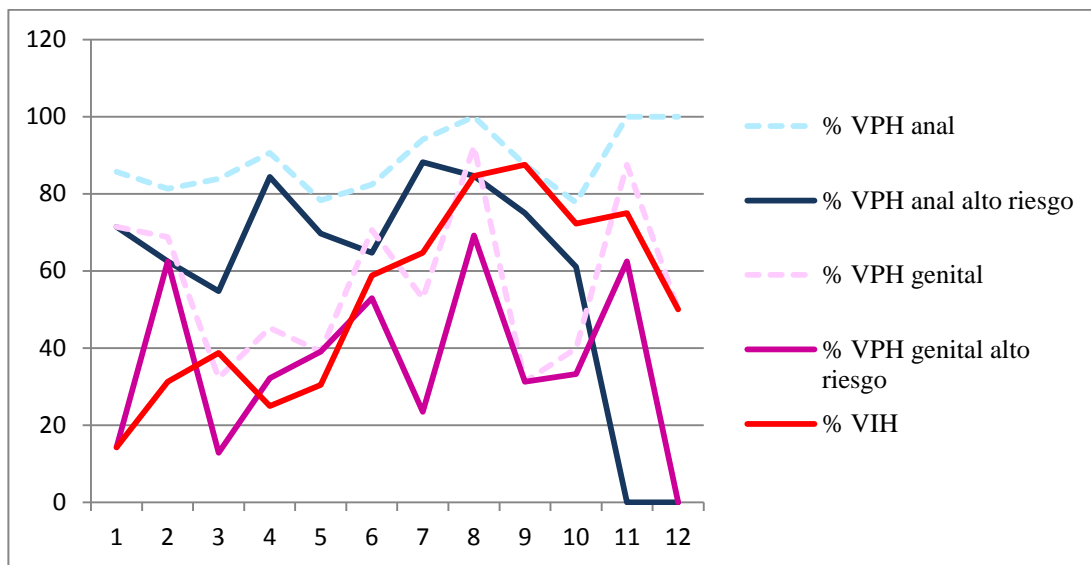


Figura 2. Prevalencia de VPH a través de las olas de reclutamiento

También se analizó la distribución de los genotipos de alto riesgo, cuando estratificamos por rol sexual principal, se observa una diferencia en la distribución de los principalmente receptivos y versátiles que presentan mayor número de VPHar anal e infecciones simples en comparación con los principalmente insertivos. Al estratificar por infección por VIH, se observa que en el grupo de los seropositivos hay mayor presencia de múltiples genotipos VPH, mientras que al estratificar por rol sexual principal y VIH, los sujetos versátiles con y sin VIH, y los principalmente receptivos con VIH presentan mayor número de genotipos de VPHar. Ninguna de estas diferencias se visualizó en la infección genital de VPHar (Figura 3).

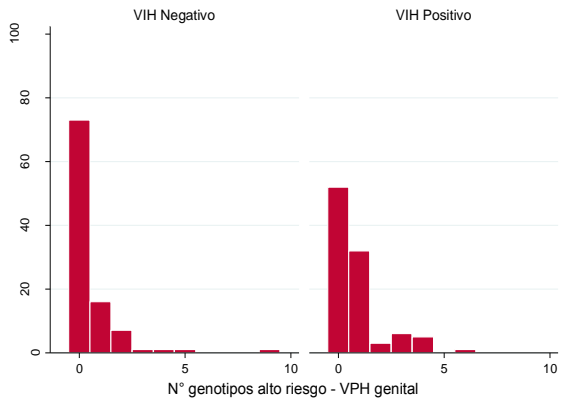
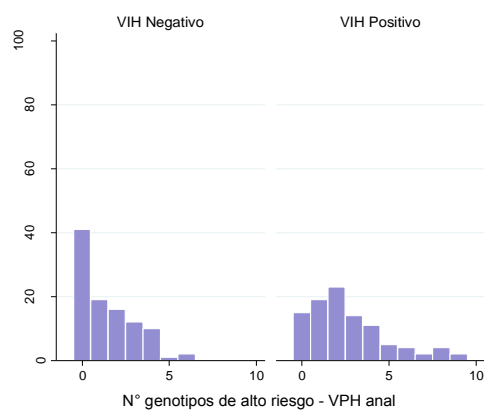
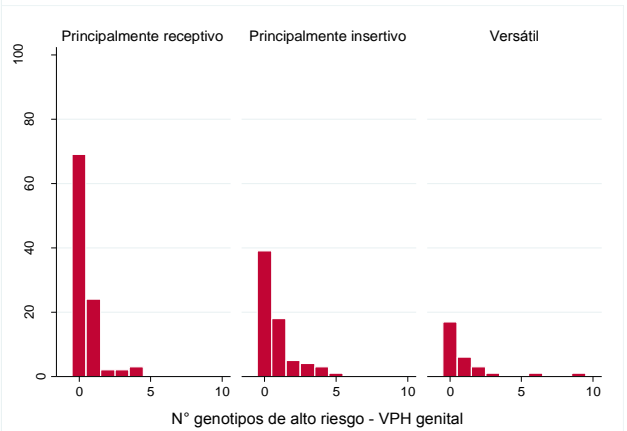
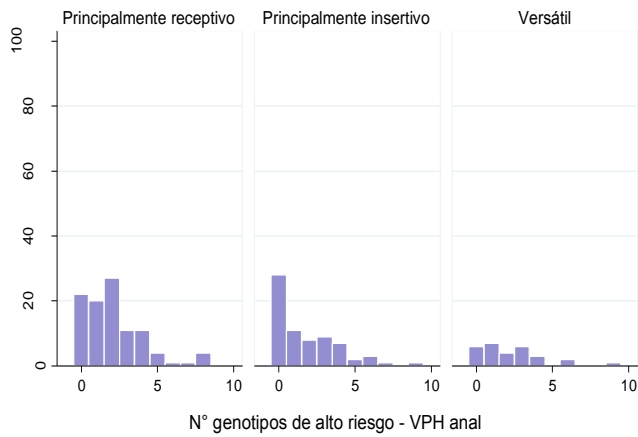
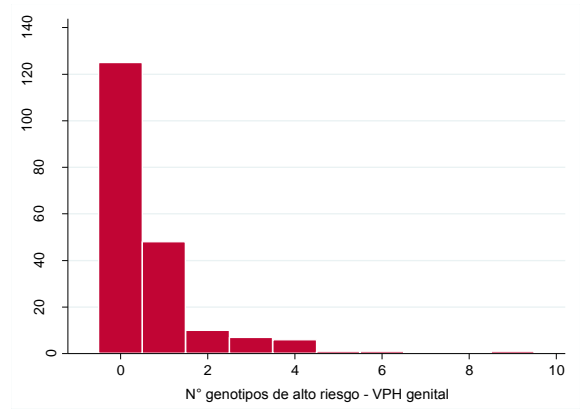
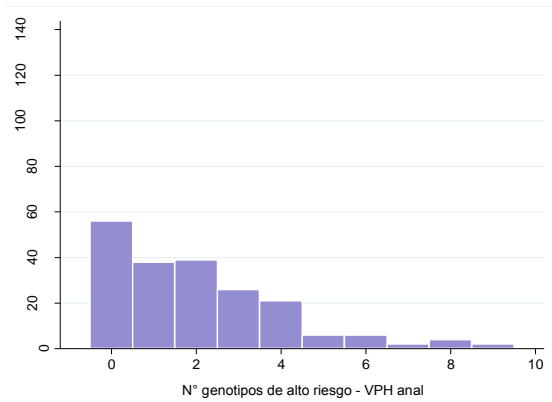


Figura 3A. Distribución de genotipos de alto riesgo en la infección por VPH anal y genital

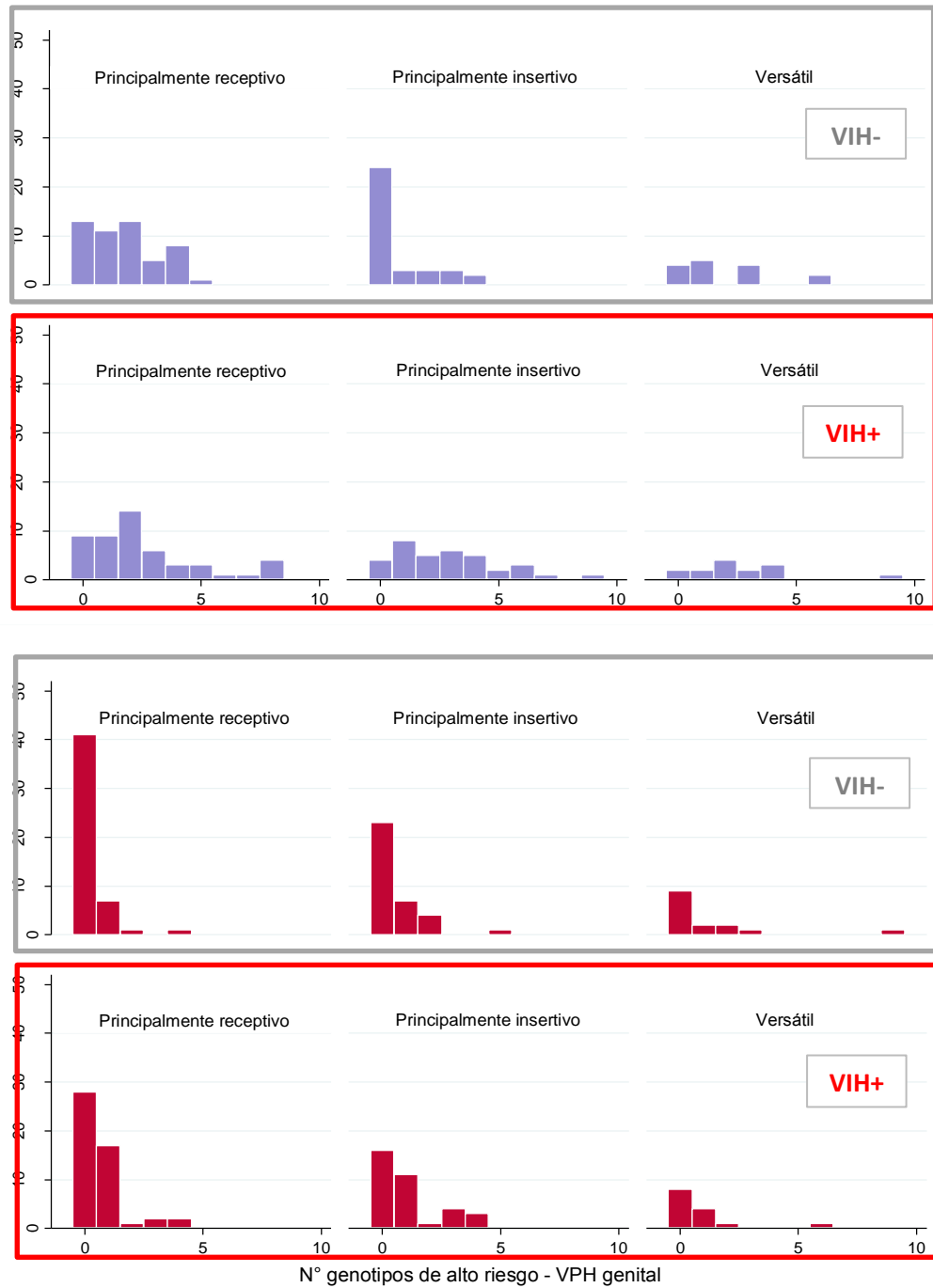


Figura 3B. Distribución de genotipos de alto riesgo en la infección por VPH anal y genital estratificando por VIH

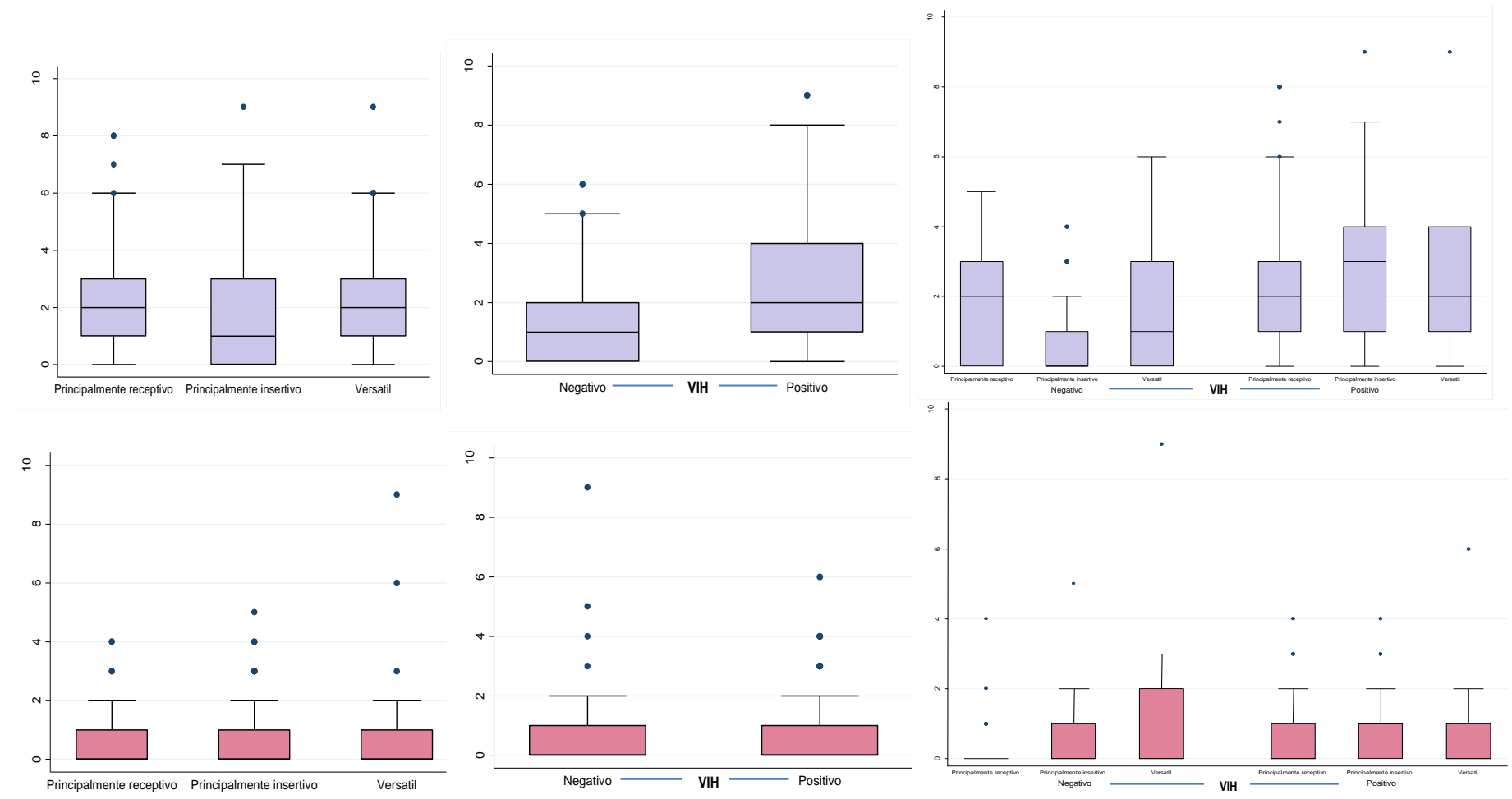


Figura 3C. Distribución de genotipos de VPHar en la infección anal y genital estratificando por VIH y rol sexual

VPHar anal: Total (mediana 2, RIC 3), insertivo (mediana 3, RIC 5), receptivo (mediana 4 RIC 3), versátil (mediana 4, RIC 3), VIH+ (mediana 2, RIC 3), VIH- (mediana 1, RIC 2). VPHar genital: Total (mediana 0, RIC 1), insertivo (mediana 1, RIC 3), receptivo (mediana 0 RIC 1), versátil (mediana 1, RIC 3), VIH+ (mediana 0, RIC 1), VIH- (mediana 0, RIC 1).

Modelos no ajustados de VPH de alto riesgo

No se encontró asociación entre el número de genotipos de VPHar anal y rol sexual principal. También se reportó como factor asociado la infección por VIH; donde el promedio de genotipos de VPHar fue 31% mayor en personas con diagnóstico positivo (en comparación con los VIH negativos). Asimismo se identificó como factores asociados: tener más de 12 parejas con quienes tuvieron sexo anal y sexo anal receptivo en comparación con tener menos de tres parejas, y ser fumador (Tabla 4). Diferencialmente, el cálculo de la RM nos indica que el promedio de genotipos de VPHar genital con rol sexual principal versátil fue 68% mayor que en principalmente insertivos. Adicionalmente se identificó como factor asociado tener entre 10 y 16 años sexualmente activos (Tabla 5).

Modelos ajustados de VPH de alto riesgo

La RM en el modelamiento global mostró que el promedio de genotipos de VPHar anal fue 1% mayor en principalmente insertivos y 2% menor en versátiles, en comparación con los principalmente receptivos, esta asociación no presentó significancia estadística (Tabla 4). Por otro lado, la RM del modelo global para el promedio de genotipos de VPHar genital fue 24% mayor en principalmente insertivos y 62% mayor en versátiles en comparación con principalmente receptivos, la asociación fue significativa para HSH versátiles. Todas las variables ajustadas resultaron significativas ($p < 0.05$) durante el modelamiento mediante modelos anidados (Tabla 5). Asimismo, para VPHar anal, se utilizó como variable de inflación del efecto a tener cualquier tipo de VPHar anal (variable categórica dicotómica), y

para VPHar genital, se utilizaron: tener cualquier genotipo de VPH genital, tener cualquier genotipo de VPHar genital y tener VIH (todas variables dicotómicas categóricas).

Adicionalmente, se realizó un análisis estratificado, dada la importancia de la infección por VIH en la transmisión de VPH; tanto para la asociación entre el rol sexual principal y el número de genotipos de VPHar anal como VPHar genital. En la base de datos estratificada por personas que viven con VIH, se modeló primero para VPHar anal, donde no se encontró asociación con el rol sexual principal, sin embargo el promedio de genotipos resultó 41% mayor en fumadores, siendo esta asociación significativa en el modelo crudo. Además, el promedio de genotipos en HSH que tuvieron sexo con más de seis parejas en los últimos 12 meses fue 43% mayor que en los que tuvieron sexo con no más de dos personas en el mismo periodo de tiempo. En seropositivos a VIH, VPHar genital no presentó asociación con ninguna covariable (Tabla 6A).

El análisis de la fracción de HSH seronegativos a VIH, el número de genotipos de VPHar anal y genital no mostraron asociación con ninguna covariable (Tabla 6B).

En el Anexo 2, se puede visualizar la comparación de los estimados de asociación de los modelos globales y estratificador por la infección de VIH.

Tabla 4. Modelo no ajustado y ajustado de los factores de riesgo y conductas sexuales asociadas a la infección por VPH de alto riesgo anal en HSH

	VPH anal de alto riesgo					
	RM			RM _a		
	n=200 (%)	IC 95%	p	n = 200 (%)	IC 95%	p
Rol sexual principal						
Receptivo	Ref.					
Insertivo	1.10	(0.87 - 1.39)	0.444	1.01	(0.80 – 1.28)	0.906
Versátil	1.05	(0.78 - 1.41)	0.749	0.98	(0.73 – 1.31)	0.872
Comportamiento sexual						
Homosexual	Ref.					
Bisexual	1.07	(0.87 - 1.33)	0.517			
Conocimiento de seroestatus VIH						
No	Ref.					
Sí	0.85	(0.63 - 1.14)	0.271			
Infección por VIH						
No	Ref.					
Sí	1.31	(1.06 - 1.62)	0.013	1.32	(1.06 – 1.63)	0.012
Edad de la primera relación sexual con otro hombre						
6 - 13 (cuartil 1)	Ref.					
14 - 17 (cuartil 2)	1.11	(0.85 - 1.45)	0.453			

18 - 19 (cuartil 3)	1.09	(0.77 - 1.54)	0.620
20 - 46 (cuartil 4)	1.23	(0.91 - 1.67)	0.176
Número de años sexualmente activos			
0 - 9 (cuartil 1)	Ref.		
10 - 16 (cuartil 2)	1.13	(0.85 - 1.51)	0.404
17 - 24 (cuartil 3)	1.20	(0.90 - 1.60)	0.219
25 - 43 (cuartil 4)	0.89	(0.66 - 1.20)	0.430
Parejas sexuales múltiples con quienes tuvo coito anal en los últimos 12 meses			
1 - 3 (tercil 1)	Ref.		
4 - 10 (tercil 2)	1.21	0.94 - 1.57)	0.143
12 - 500 (tercil 3)	1.29	(1.00 - 1.66)	0.048
Parejas sexuales múltiples con quienes tuvo coito anal receptivo en los últimos 12 meses			
0 - 2 (tercil 1)	Ref.		
3 - 5 (tercil 2)	1.03	(0.78 - 1.36)	0.841
6 a más (tercil 3)	1.28	(1.01 - 1.61)	0.039
Uso consistente de preservativo en los últimos 3 meses			
No	Ref.		
Sí	0.94	(0.76 - 1.16)	0.570

Sexo a cambio de
dinero en los últimos 6
meses

No	Ref.		
Sí	1.09	(0.84 - 1.42)	0.519

Fumador actual

No	Ref.				
Sí	1.32	(1.07 - 1.62)	0.008	1.33	(1.09 - 1.64) 0.006

Modelo Binomial Negativo Cero Inflado

RM, Razón de Medias

Modelo ajustado por tener infección por VIH y ser fumador actual

Tabla 5. Modelo no ajustado y ajustado de los factores de riesgo y conductas sexuales asociadas a la infección por VPH de alto riesgo genital en HSH

	VPH genital de alto riesgo					
	RM			RM _a		
	n = 199 (%)	IC 95%	p	n = 199 (%)	IC 95%	p
Rol sexual principal						
Receptivo	Ref.					
Insertivo	1.24	(0.84 - 1.84)	0.286	1.24	(0.82 - 1.87)	0.305
Versátil	1.68	(1.05 - 2.69)	0.029	1.62	(1.00 - 2.61)	0.048
Comportamiento sexual						
Homosexual	Ref.					
Bisexual	1.01	(0.71 - 1.43)	0.960			
Conocimiento de seroestatus VIH						
No	Ref.					
Sí	1.14	(0.70 - 1.84)	0.601			
Infección por VIH						
No	Ref.					
Sí	0.92	(0.64 - 1.33)	0.667			

Edad de la primera
relación sexual con
otro hombre

6 - 13 (cuartil 1)	Ref.		
14 - 17 (cuartil 2)	1.47	(0.92 - 2.33)	0.107
18 - 19 (cuartil 3)	1.11	(0.63 - 1.97)	0.711
20 - 46 (cuartil 4)	1.30	(0.78 - 2.17)	0.319

Número de años
sexualmente activos

0 - 9 (cuartil 1)	Ref.					
10 - 16 (cuartil 2)	1.79	(1.14 - 2.80)	0.012	1.79	(1.14 - 2.81)	0.011
17 - 24 (cuartil 3)	1.19	(0.73 - 1.94)	0.476	1.29	(0.78 - 2.14)	0.319
25 - 43 (cuartil 4)	0.97	(0.59 - 1.58)	0.901	1.09	(0.66 - 1.80)	0.743

Parejas sexuales
múltiples con
quienes tuvo coito
anal en los últimos
12 meses

1 - 3 (tercil 1)	Ref.		
4 - 10 (tercil 2)	1.03	(0.67 - 1.58)	0.888
12 - 500 (tercil 3)	0.75	(0.49 - 1.15)	0.185

Parejas sexuales
múltiples con
quienes tuvo coito
anal receptivo en los
últimos 12 meses

0 - 2 (tercil 1)	Ref.		
3 - 5 (tercil 2)	1.05	(0.67 - 1.66)	0.830
6 a más (tercil 3)	0.76	(0.49 - 1.18)	0.222

Uso consistente de preservativo en los últimos 3 meses				
No	Ref.			
Sí	0.97	(0.68 - 1.38)	0.854	
Sexo a cambio de dinero en los últimos 6 meses				
No	Ref.			
Sí	0.71	(0.43 - 1.17)	0.184	
Fumador actual				
No	Ref.			
Sí	1.32	(0.93 - 1.88)	0.116	

Modelo Binomial Negativo Cero Inflado

RM, Razón de Medias

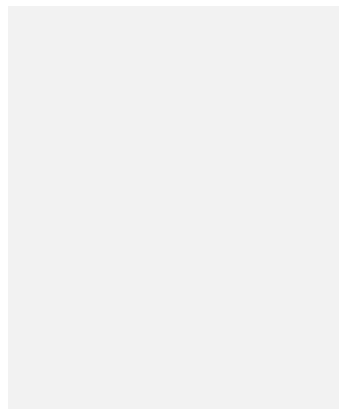
Modelo ajustado por el número de años sexualmente activos

Tabla 6A. Modelo no ajustado y ajustado de tener infección por VPH de alto riesgo según rol, comportamiento sexual y ser fumador en HSH que viven con VIH

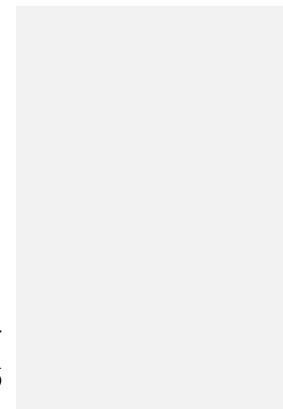
Variables	VPH anal alto riesgo						VPH genital alto riesgo					
	RM	IC 95%	p	RM _a	IC 95%	p	RM	IC 95%	p	RM _a	IC 95%	p
Rol sexual principal												
Receptivo	Ref.			Ref.			Ref.					
Insertivo	1.04	(0.77 - 1.41)	0.791	1.02	(0.76 - 1.37)	0.886	1.30	(0.81 - 2.08)	0.276			
Versátil	1.00	(0.65 - 1.52)	0.984	0.92	(0.61 - 1.40)	0.706	1.33	(0.69 - 2.58)	0.393			
Número de años sexualmente activos												
0 - 9 (cuartil 1)	Ref.						Ref.					
10 - 16 (cuartil 2)	1.01	(0.66 - 1.55)	0.961				1.76	(0.93 - 3.33)	0.083			
17 - 24 (cuartil 3)	1.03	(0.68 - 1.57)	0.888				1.32	(0.70 - 2.49)	0.397			
25 - 43 (cuartil 4)	0.71	(0.47 - 1.08)	0.109				0.92	(0.48 - 1.77)	0.795			

Parejas sexuales
múltiples con quienes
tuvo coito anal receptivo
en los últimos 12 meses

0 - 2 (tercil 1)	Ref.		
3 - 5 (tercil 2)	1.15	(0.79 - 1.67)	0.479
6 a más (tercil 3)	1.43	(1.06 - 1.94)	0.020



Ref.		
1.09	(0.63 - 1.87)	0.764
0.75	(0.44 - 1.30)	0.306

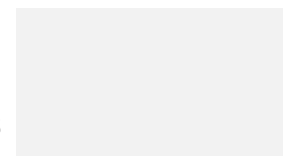


Fumador actual

No	Ref.		
Sí	1.41	(1.07 - 1.84)	0.014

Ref.		
1.42	(1.08 - 1.86)	0.013

Ref.		
1.14	(0.74 - 1.75)	0.563



Modelo Binomial Negativo Cero Inflado

Tabla 6B. Modelo no ajustado y ajustado de tener infección por VPH de alto riesgo según rol, comportamiento sexual y ser fumador en HSH seronegativos a VIH

Variables	VPH anal alto riesgo			VPH genital alto riesgo		
	Modelo Crudo			Modelo Crudo		
	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Rol sexual principal						
Receptivo	Ref.			Ref.		
Insertivo	1.01	(0.65 - 1.56)	0.967	1.15	(0.55 - 2.42)	0.705
Versátil	1.13	(0.74 - 1.71)	0.580	2.08	(0.96 - 4.49)	0.063
Número de años sexualmente activos						
0 - 9 (cuartil 1)	Ref.			Ref.		
10 - 16 (cuartil 2)	1.09	(0.73 - 1.64)	0.675	1.91	(0.93 - 3.93)	0.080
17 - 24 (cuartil 3)	1.16	(0.75 - 1.80)	0.495	0.95	(0.36 - 2.50)	0.924
25 - 43 (cuartil 4)	0.93	(0.54 - 1.60)	0.786	1.27	(0.53 - 3.05)	0.589
Parejas sexuales múltiples con quienes tuvo coito anal receptivo en los últimos 12 meses						
0 - 2 (tercil 1)	Ref.			Ref.		
3 - 5 (tercil 2)	1.01	(0.64 - 1.59)	0.967	1.00	(0.42 - 2.39)	1.00
6 a más (tercil 3)	1.24	(0.84 - 1.84)	0.277	0.79	(0.37 - 1.67)	0.532
Fumador actual						
No	Ref.			Ref.		
Sí	1.20	(0.87 - 1.67)	0.268	1.70	(0.92 - 3.17)	0.093

Modelo binomial negativo cero inflado

VIII. DISCUSIÓN

El presente estudio ha permitido evaluar la asociación entre el rol sexual principal y el número de genotipos de alto riesgo en la infección anal y genital por VPH en una población de HSH de Lima. Previos estudios han reportado que las infecciones múltiples de alto riesgo podrían incrementar el riesgo en la persistencia de la infección, en el desarrollo de lesiones precancerosas y severidad de la neoplasia (31,34), así como la incidencia de cáncer en mujeres (32). Los efectos de la influencia de las infecciones por VPHar en mujeres podrían extrapolarse sobre el cáncer anal en HSH que reportan sexo anal receptivo (60). Por otro lado, se ha documentado en Perú un odds 181% mayor de tener VIH en personas con infección VPHar anogenital (38), indicando que este tipo de infecciones podrían ser consideradas como predictores de comportamiento sexual en poblaciones de riesgo.

La prevalencia de VPHar anal fue mayor que lo reportado en otros estudios (53.3 – 68%) que realizaron el diagnóstico de al menos 37 genotipos (30,36,38,60). Así también, la prevalencia de VPHar genital identificada se encontró dentro del rango de lo documentado previamente para poblaciones con signos clínicos. Cabe indicar que la prevalencia de la infección de pene en población masculina (incluyendo heterosexuales y hombres que tienen sexo con hombres y mujeres) con manifestaciones clínicas se encuentra en el rango de 26.3- 51.4% (61,62). Sin embargo VPHar genital fue mayor que en dos estudios en HSH; uno que identificó un panel de siete genotipos, y otro que contó con un panel de 25 genotipos de alto riesgo

identificaron 16.2% (27) y 20.3% (63) de prevalencia, respectivamente. Estas variaciones podrían ser explicadas debido a que estos estudios utilizaron diseños basados en el reclutamiento en centros de salud y organizaciones que proveen consejería sobre ITS; los participantes son poblaciones visibles. Un predictor importante y que ha sido pobremente explorado es la infección múltiple en VPHar anal y genital, algunos estudios lo reportan como variable categórica (≥ 2 genotipos de alto riesgo). Estudios longitudinales en población femenina han reportado la influencia de la infección múltiple por VPH (cualquier tipo y genotipos de alto riesgo) en la incidencia de cáncer cervical (32,34,52,64). Además, debido a la naturaleza del tejido embrionario del canal anal, podríamos inferir que en alguna medida esta asociación podría ocurrir también en la infección anal por VPH y el cáncer anal en HSH. Controversialmente en un estudio, donde se comparó la prevalencia de VPHar anal entre mujeres transgénero (MT) y HSH, las MT a pesar de haber reportado comportamiento sexual de alto riesgo (inicio temprano de relaciones sexuales, alto número de parejas sexuales y sexo no seguro) fueron las que presentaron menor prevalencia (60). Este fenómeno posiblemente pueda explicarse por el rol de la respuesta inmune en el tejido anal, considerando que las MT practican principalmente sexo anal receptivo.

En este estudio hemos evaluado la infección múltiple de alto riesgo como una variable cuantitativa para evidenciar la distribución según el rol sexual. Al comparar el número de genotipos de VPHar anal, encontramos resultados consistentes con el estudio de Somia *et al.*, 2018 (60). No se han identificado referencias para el número

de genotipos de VPHar en el pene, sin embargo nuestros hallazgos son esperados. El tejido mucoso (ano) es más susceptible a infecciones por VPH, las relaciones sexuales en este sitio anatómico (así como en la vagina), a pesar de su capacidad dilatante, pueden causar desgarramiento; facilitando la entrada del virus a las células del epitelio basal. Por el contrario, el pene está formado por un tejido de células queratinizadas que protegen al órgano de posibles heridas –hecho que es infrecuente cuando hay ausencia de infecciones bacterianas y por virus exantemáticos. Estos atributos constituyen determinantes para la transmisión de ITS y persistencia de VPH. A pesar de ello, la infección por VPH en los genitales masculinos induce una inadecuada producción de anticuerpos; sujetos con infección activa en el pene presentan serología negativa al genotipo que produce la infección (27), asimismo, esto podría influir en la ausencia de seroprotección para infecciones secundarias.

En nuestro estudio, el rol sexual principalmente insertivo y principalmente receptivo se encuentran por encima de lo reportado por otros estudios en poblaciones HSH: 15.7 – 24.6% (8,25,38) y 29.8 – 41.2% (8,25). En relación al rol sexual principal versátil, se identificó un porcentaje menor que lo reportado previamente; 43.1 – 50.9% (8,25). El rol sexual es un factor comportamental dinámico que afecta la predisposición de los sujetos a contraer determinadas ITS, tal como lo ha documentado Clark *et al.*, los HSH receptivos y versátiles son más propensos a contraer VIH, sífilis y herpesvirus 2, mientras que los insertivos suelen presentar mayor ocurrencia de infecciones uretrales por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (23). Esto se encuentra sostenido en la biología de la transmisión de

patógenos en tejidos mucosos como el canal anal y tejidos queratinizados como el pene. Adicionalmente, factores comportamentales relacionados al rol sexual también pueden suponer un riesgo mayor para determinados grupos, como los receptivos que poseen mayor riesgo de contraer ITS; y los versátiles que reportan mayores tasas de sexo anal no protegido (23,24). En nuestro estudio los receptivos y versátiles fueron los que presentaron conducta sexual de mayor riesgo. El rol sexual es una variable basada en la percepción de los sujetos a su actuación durante una relación sexual, y se ha venido midiendo de múltiples maneras para mejorar la precisión de la información; esta variable se puede medir como rol sexual principal (6,8) o rol sexual exclusivo (25,26,38). A diferencia de estudios previos en Perú, los participantes no corresponden a poblaciones visibles, por lo tanto puede que este método haya conseguido alcanzar individuos que no serían captados por los métodos convencionales de reclutamiento.

En relación al número de genotipos según su distribución por el rol sexual principal en VPHar anal, el elevado número de coinfecciones entre los receptivos y versátiles se explica por la conducta sexual practicada en estos grupos reportada en este estudio y en otros (23,24). Lo encontrado en los insertivos es consistente con el sitio anatómico de la infección; al ser primariamente insertivos, tienen más tendencia a contagiar que a ser contagiados, además al reportar limitado o nulo sexo anal receptivo el riesgo disminuye de igual manera. En relación a la distribución del número de genotipos VPHar genital y a la estratificación por rol sexual, se evidenció un patrón constante. El menor número de genotipos de alto riesgo entre

principalmente receptivos puede explicarse mediante factores biológicos que impiden la perpetuación de la infección en los genitales, incluso si hay presencia de sexo insertivo; naturaleza del tejido del pene.

La falta de asociación entre el rol sexual principal y el número de genotipos de VPHar anal puede deberse a que otros factores contribuyen con más fuerza sobre el desenlace del estudio. Asimismo, la asociación identificada entre HSH versátiles y VPHar genital, posiblemente se explica porque son un grupo que sostiene conductas sexuales más riesgosas y practica con más frecuencia sexo anal no protegido en comparación con los demás roles (23). La falta de asociación entre VPHar genital y el rol principalmente insertivo, posiblemente se deba a que biológicamente el tejido del pene es menos propenso a infecciones. Otro aspecto relacionado a este hallazgo que se podría considerar es un aspecto conductual durante el coito; generalmente cuando el sujeto que cumple el rol insertivo se encuentra en mayor control del acto sexual y del uso del preservativo como protección. Sin embargo, literatura previa ha reportado información discordante, algunos estudios publicados entre 1997 y 1999 sugieren que el coito anal insertivo no protegido es más frecuente que el receptivo (65–67), lo que apoyaría nuestros hallazgos. Por otro lado dos estudios publicados en el 2003 y 2013 indican que es el coito anal receptivo no protegido el más frecuente (68,69). Cabe indicar que estos estudios se han conducido en EEUU, área donde el acceso a la información relacionada a conductas sexuales seguras ha ido mejorando a través de los años.

En la relación causal que este estudio pretende abordar, la infección por el VIH resulta un factor de asociado y modificador de efecto. La prevalencia de VIH en la población de estudio se consideró alta, considerando lo que la literatura reporta para poblaciones HSH peruanas entre 10 - 12.8% (38,70) y para MT, 20.8% (71). En el estudio primario la proporción de MT fue de 8.5% (53). La prevalencia descrita en nuestro estudio demuestra que la población no alcanzó el equilibrio a través del progreso de las olas durante el muestreo dirigido por el participante, y que esta no sea verdaderamente representativa de la población blanco. En el estudio primario (53), una semilla fue seropositiva a VIH, y esta refirió a 25 HSH en total, sin embargo no podemos explicar la razón de la alta prevalencia de VIH en la cohorte. En la infección por VPHar anal, se observa entre 30 y 40% de incremento en la prevalencia de VIH ($p < 0.01$) (26,27,36). Por otro lado, en estudios observacionales se han determinado ORs entre de 2.11 - 2.87 para HSH VIH positivos con infecciones de VPHar anal (30,36,38,60). En otros estudios longitudinales, la densidad de incidencia de VPHar anal en cohortes de VIH seropositivos y seronegativos, ha sido reportada como 13.3 (72) y 4.2 por 100 personas-año (73), respectivamente. Ambas densidades de incidencia fueron la mitad en la infección por cualquier genotipo y aproximadamente el doble en la infección por genotipos no oncogénicos (72,73). En nuestro estudio el número de genotipos de VPHar anal y genital fue mayor en PVV. Sin embargo, VIH fue un factor asociado sólo para el incremento del número de genotipos de VPHar anal. El efecto de tener VIH sobre la infección de VPH anal puede deberse a que la inmunosupresión jugaría un rol en la adquisición de nuevos tipos de VPH, así también facilitaría la persistencia y reactivación de infecciones latentes (36,37). El

análisis de interacción con VIH resultó no significativo, posiblemente porque el tamaño de muestra para cada estrato se redujo a alrededor de 100 para VIH positivos y VIH negativos.

El número de parejas con quienes tuvo sexo anal y sexo anal receptivo en los últimos 12 meses se identificó como factor asociado sólo en VPHar anal, potencialmente porque este tejido es más susceptible a infecciones (28). En el análisis no ajustado también se observó asociación con ser fumador actual y VPHar anal, lo cual es consistente con el efecto del tabaco sobre tejidos mucosos como el epitelio anal (28). Está reconocido que el hábito de fumar puede debilitar la respuesta inmune celular, inducir la proliferación celular y metaplasia, y promover el aumento de la carga viral de VPH (74). En VPHar genital, se identificó tener entre 10 y 16 años sexualmente activos como factor asociado, indicando que posiblemente la infección tenga menor tendencia a la cronicidad o que factores conductuales de menor riesgo ocurren tardíamente en el recorrido sexual. Este factor es consistente con lo reportado en la literatura, donde se conoce que los sujetos más jóvenes son los que presentan mayor cantidad de genotipos (4). La covariable años sexualmente activos es una forma adecuada de medir, dado que incorpora a la edad de la primera relación sexual con un hombre, que según este estudio es más tardía en los insertivos comparado a los receptivos y versátiles, posiblemente relacionado con la aceptación de su identidad y la percepción de heterosexualidad predominante en este rol (24).

Antes del 2012, un metaanálisis reportó un ranking de genotipos de VPH en muestras de mujeres con citología normal circulantes en África, Asia, Europa, América Latina y El Caribe, y Norteamérica, siendo predominantes los genotipos incluidos en la vacuna nonavalente Gardasil®9 (75). Otro metaanálisis realizado en datos de HSH muestra resultados globales similares (76). En Latinoamérica los genotipos más frecuentes identificados, además de VPH-16 y VPH-18 fueron VPH-31, 58, 33, 52, 35, 45 (75). En nuestro estudio los cinco genotipos más frecuentes en los HSH se encuentran en este ranking. Un factor que ha determinado el flujo de genotipos de VPH es la vacunación, existe evidencia de la remoción de genotipos vacunales en población beneficiada. Un estudio conducido en Italia que busco evaluar el efecto de la vacunación diez años después, mostró que en mujeres de 20-24 años, con estatus de vacunación no conocido, no se identificaron los genotipos de las vacunas bivalente ni tetravalente (77). Además, hallazgos similares fueron identificados en hombres del mismo grupo etario que no fueron vacunados porque no eran parte del esquema de vacunación de ese entonces, esto podría explicarse por la inmunidad colectiva que benefició a los hombres incluso bajo coberturas de vacunación subóptimas, <80% (77). Otras razones podrían explicar la predominancia de genotipos no vacunales post vacunación, como el espectro de genotipos que pueden ser detectados ahora con kits comerciales y que antes eran subestimados en presencia de VPH-16 y 18, o debido al aumento de actividades sexuales en la población en riesgo (78). Los nichos ecológicos liberados por los genotipos vacunales podrían ser ocupados luego por los genotipos no vacunales, sin embargo; eventos relacionados a la competición entre genotipos, inmunidad cruzada, protección

cruzada e introducción de la vacuna nonavalente influirían en el reemplazo de genotipos VPH en el futuro (78).

En el Perú, se inició la vacunación en el 2011, por el momento este beneficio alcanza directamente a niñas de 9-13 años. En el 2019 la cobertura de vacunación en la segunda dosis ascendió a 78% en niñas elegibles (79). Asimismo, múltiples iniciativas privadas han permitido pilotear en el marco de ensayos clínicos la vacuna Gardasil® y Gardasil®9 en población masculina de 18-24 años (N° 927-2004-J-OPD/INS (80), NIH NCT00090285) y de 20-45 años (NIH NCT04199689 (81)). A pesar que la población blanco para la vacunación de VPH no es la población masculina, existe evidencia que muestra que ésta se beneficia indirectamente a través de la inmunidad colectiva. Es posible que del 2012 hasta el 2021, la incidencia de VPH-16 y 18 en la población HSH no haya disminuido significativamente debido a la ausencia de vacunación o haya realmente disminuido debido al efecto de la inmunidad colectiva. Sin embargo, el rol de los demás genotipos de alto riesgo en la incidencia de cáncer anal y de pene, así como los mecanismos de transmisión implicados siguen siendo una preocupación.

En este estudio, se consiguió identificar sólo la asociación entre el rol sexual y la infección por VPHar genital, donde los HSH versátiles son un factor asociado al comprarse con los principalmente receptivos. Asimismo, para VPHar anal, la infección por VIH demuestra ser un factor que contribuyó más fuertemente en el mayor número de genotipos. Tanto HSH versátiles como PVV son grupos de riesgo

en los que se debería priorizar la detección y vacunación temprana, estas intervenciones podrían influir positivamente en la reducción de la infección múltiple por VPHar, por ende en el riesgo de desarrollar cáncer anogenital. Además, la vacunación aseguraría el desarrollo de la seroprotección en HSH que practican sexo exclusivamente insertivo. A pesar que nuestro sistema de salud se enfoca en la prevención del cáncer cervical, es importante incluir a poblaciones de riesgo en la agenda de prevención, dado que alrededor de 40% de HSH también reportan tener sexo con mujeres. Este factor comportamental constituye un riesgo que podría traducirse en la traslocación de la alta prevalencia de VPH de alto riesgo hacia la población general, e incremento de la incidencia de cáncer anal en HSH y mujeres.

Limitaciones

Entre las limitaciones identificadas en la base de datos del estudio primario se ha considerado el tamaño de muestra, la representatividad de la población blanco, la falta de equilibrio en la población de estudio y la presencia de sesgo de información. Por otro lado, las limitaciones relacionadas al análisis de datos se reducen a la clasificación de los HSH en las categorías asignadas al rol sexual y a la presencia de confusores no medidos.

Con respecto al tamaño de muestra, éste podría afectar la potencia estadística del estudio, sin embargo en nuestro análisis fue posible identificar diferencias estadísticamente significativas.

Se considera que algunas estrategias de muestreo podrían haber afectado la representatividad. La inclusión de semillas de HSH y mujeres trans, podría haber

afectado la estimación de la prevalencia de VPH en el estudio primario y las asociaciones en el estudio secundario. HSH y MT no forman necesariamente una única red social, sin embargo; esto puede corregirse a medida que las olas progresan permitiendo acceder a poblaciones ocultas que no podrían ser reclutadas en centros de salud y/o consejería ni en espacios para este tipo de poblaciones.

La muy alta prevalencia de VIH (49.5%) podría indicar que la muestra no alcanzó el equilibrio, por este motivo no se realizó el análisis *RDS* (que utiliza pesos procedentes de la información de la red social de los sujetos participantes). Esta falta de equilibrio, podría haber también afectado la representatividad de la población HSH, cabe indicar que en términos de la prevalencia de VPH anal y genital de alto riesgo, ésta sólo fue ligeramente mayor. El hecho de no haber usado el análisis *RDS* podría haber influido en la precisión de los errores estándar y en los intervalos de confianza.

Asimismo, se reconoce la presencia sesgo de información para los sujetos que viven con VIH y que conocían su seroestatus, dado que las respuestas relacionadas a las conductas sexuales podrían ser mejor recordadas, considerando la consejería que se suele recibir una vez provisto el diagnóstico. A pesar de esto, nuestros hallazgos muestran concordancia con la plausibilidad biológica.

La clasificación de los sujetos según el sexual, medido como autorreporte, ha reflejado en nuestra población de estudio una proporción pequeña de HSH versátiles. En otros estudios, las categorías señaladas en las encuestas pueden ser varias, desde más exhaustivas (como en nuestro estudio) hasta más generales. Además, en nuestro estudio se consideró “rol sexual principal” y no simplemente “rol sexual” para

mostrar la distribución de manera conservadora y para mejorar la homogeneidad de las categorías. En nuestro estudio hemos recogido información más desagregada que permite comprender la distribución del rol sexual en la población de estudio.

Finalmente, la incapacidad de incluir en el análisis confusores no medidos podría afectar también los estimados, factores importantes como conteo de linfocitos CD4+, carga viral VIH, TARGA, vinculación a programas de VIH (en PVV) y otros podrían influir en la infección múltiple de VPHar anal y genital. Así también, otras variables que no hubieran podido medirse dada la naturaleza del diseño, como la presencia de otras ITS en la vida, tiempo de infección por VPH, edad de la primera infección por VPH y genotipos implicados, dada la compleja interacción entre los genotipos de alto y bajo riesgo en la protección y perpetuación de las infecciones por VPH.

IX. CONCLUSIONES

- El rol sexual no se asoció al mayor número de genotipos de alto riesgo de VPH anal, otros factores determinan el desenlace evaluado en este estudio.
- El rol sexual versátil se asoció al mayor número de genotipos de alto riesgo de VPH genital en los HSH.
- El rol sexual principalmente insertivo no se asoció a VPH genital de alto riesgo, factores biológicos y conductuales previenen la infección este sitio anatómico entre los HSH.
- Tener VIH y ser fumador actual se asociaron a mayor número de genotipos de VPH de alto riesgo anal.
- Tener entre 10 y 16 años sexualmente activos se asoció a mayor número de genotipos de VPH de alto riesgo genital en HSH.
- La infección por VIH tiene efecto en la infección por VPH de alto riesgo anal, mas no en VPHar genital.

X. RECOMENDACIONES

- Tanto los HSH versátiles como personas que viven con VIH deben recibir recursos que faciliten la vigilancia de signos de displasias y neoplasias anales y genitales.
- Los grupos de riesgo para VPHar anal y genital deberían ser priorizados para la vacunación en el Perú.
- Los mensajes de prevención para los HSH deberían considerar adaptarse a las conductas y percepciones de los diferentes roles sexuales, dado que la epidemia de VPH transcurre de manera heterogénea.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>
2. Jemal A, Edgar P, Dorell C, Noone A, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer , 1975 – 2009 , Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)– Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;(15).
3. Palefsky JM. Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women’s Issue. *Journal of Adolescent Health.* 2010.
4. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Buchbinder S, Cohen D, Colfax G, et al. Age-Specific Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection in HIV-Negative Sexually Active Men Who Have Sex with Men: The EXPLORE Study. *J Infect Dis.* 2004;
5. Strong C, Yu YF, Zou H, Ku WW, Lee CW, Ko NY. Sexual network and detection of anogenital human papillomavirus in a community cohort of men who have sex with men in Taiwan. *PLoS One.* 2019;
6. Strong C, Zou H, Ko NY, Liang YL, Ku WW, Lee CW. Prevalence and risk factors of anogenital human papillomavirus infection in a community sample of men who have sex with men in Taiwan: Baseline findings from a cohort study. *Sex Transm Infect.* 2020;
7. Zhang DY, Yin YP, Feng TJ, Hong FC, Jiang N, Wang BX, et al. HPV infections among MSM in Shenzhen, China. *PLoS One.* 2014;

8. Quinn R, Salvatierra J, Solari V, Calderon M, Ton TGN, Zunt JR. Human papillomavirus infection in men who have sex with men in Lima, Peru. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;
9. Nyitray AG, Carvalho Da Silva RJ, Baggio ML, Lu B, Smith D, Abrahamsen M, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: The HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis*. 2011;
10. Nyitray AG, Carvalho Da Silva RJ, Baggio ML, Lu B, Smith D, Abrahamsen M, et al. The prevalence of genital HPV and factors associated with oncogenic HPV among men having sex with men and men having sex with women and men: The HIM study. *Sex Transm Dis*. 2011;
11. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;
12. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women. *J Infect Dis*. 2001;
13. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control - A guide to essential practice [Internet]. Second edi. World Health Organization, editor. 2014. 364 p. Available from:
<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>

14. Elorza G, Saralegui Y, Enríquez-Navascués JM, Placer C, Velaz L. Neoplasia intraepitelial anal: Una revisión de conjunto. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2016.
15. Raybould R, Fiander A, Hibbitts S. Human Papillomavirus integration and its role in cervical malignant progression. *Open Clinical Cancer Journal*. 2011.
16. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004.
17. Zhang R, Shen C, Zhao L, Wang J, McCrae M, Chen X, et al. Dysregulation of host cellular genes targeted by human papillomavirus (HPV) integration contributes to HPV-related cervical carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2016;
18. Ziegert C, Wentzensen N, Vinokurova S, Kisseljev F, Einenkel J, Hoeckel M, et al. A comprehensive analysis of HPV integration loci in anogenital lesions combining transcript and genome-based amplification techniques. *Oncogene*. 2003;
19. Klaes R, Woerner SM, Ridder R, Wentzensen N, Duerst M, Schneider A, et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res*. 1999;
20. Morris V, Rao X, Pickering C, Foo WC, Rashid A, Eterovic K, et al. Comprehensive genomic profiling of metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Mol Cancer Res*. 2017;
21. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. *Semer - Med Fam*. 2017;

22. Meda E. Evaluación del efecto de la interleucina 10 sobre la proliferación de células transformadas por el virus de papiloma humano [Internet]. 2013. Available from: <https://catalogoinsp.mx/bib/12943>
23. Clark J, Salvatierra J, Segura E, Salazar X, Konda K, Perez-Brumer A, et al. Moderno love: Sexual role-based identities and HIV/STI prevention among men who have sex with men in Lima, Peru. *AIDS Behav.* 2013;
24. Goodreau SM, Goicochea LP, Sanchez J. Sexual Role and Transmission of HIV Type 1 among Men Who Have Sex with Men, in Peru. *J Infect Dis.* 2005;
25. Villaran Iturri M V. Association between carcinogenic HPV and selected STIs and risk behaviors in HIV positive men who have sex with men in Lima, Peru. ProQuest Dissertations and Theses. 2013.
26. Hu Y, Qian HZ, Sun J, Gao L, Yin L, Li X, et al. Anal human papillomavirus infection among HIV-infected and uninfected men who have sex with men in Beijing, China. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;
27. Van Rijn VM, Mooij SH, Mollers M, Snijders PJF, Speksnijder AGCL, King AJ, et al. Anal, penile, and oral high-risk HPV infections and HPV seropositivity in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *PLoS One.* 2014;
28. Goldstone S, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. Prevalence of and risk factors for human papillomavirus (HPV) infection among HIV-seronegative men who have sex with men. *J Infect Dis.* 2011;
29. Müller EE, Rebe K, Chirwa TF, Struthers H, McIntyre J, Lewis DA. The prevalence of human papillomavirus infections and associated risk factors in

- men-who-have-sex-with-men in Cape Town, South Africa. *BMC Infect Dis.* 2016;
30. Colón-López V, Ortiz AP, Del Toro-Mejías L, Clatts MC, Palefsky JM. Epidemiology of anal HPV infection in high-risk men attending a sexually transmitted infection clinic in Puerto Rico. *PLoS One.* 2014;
 31. Spinillo A, Dal Bello B, Alberizzi P, Cesari S, Gardella B, Roccio M, et al. Clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Virus Res.* 2009;
 32. Trottier H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;
 33. Oliveira LHS, Rosa MLG, Cavalcanti SMB. Patterns of genotype distribution in multiple human papillomavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2008;
 34. Rousseau M, Pereira JS, Prado JCM, Villa LL, Rohan TE, Franco EL. Cervical Coinfection with Human Papillomavirus (HPV) Types as a Predictor of Acquisition and Persistence of HPV Infection. *J Infect Dis.* 2001;
 35. Chaturvedi AK, Myers L, Hammons AF, Clark RA, Dunlap K, Kissinger PJ, et al. Prevalence and clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;
 36. Li X, Li M, Yang Y, Zhong X, Feng B, Xin H, et al. Anal HPV/HIV co-infection among Men Who Have Sex with Men: A cross-sectional survey from three cities in China. *Sci Rep.* 2016;
 37. Parisi SG, Cruciani M, Scaggiante R, Boldrin C, Andreis S, Bello FD, et al.

- Anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in HIV-infected subjects in northern Italy: a longitudinal cohort study among men who have sex with men. *BMC Infect Dis.* 2011;
38. Brown B, Marg L, Leon S, Chen C, Siu JNY, Calvo G, et al. The relationship between anogenital HPV types and incident HIV infection among men who have sex with men and transgender women in Lima, Peru: Findings from a prospective cohort study. *PLoS One.* 2018;
39. Méndez-Martínez R, Rivera-Martínez NE, Crabtree-Ramírez B, Sierra-Madero JG, Caro-Vega Y, Galván SC, et al. Multiple human papillomavirus infections are highly prevalent in the anal canal of human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. *BMC Infect Dis.* 2014;
40. Vaccarella S, Plummer M, Franceschi S, Gravitt P, Papenfuss M, Smith D, et al. Clustering of human papillomavirus (HPV) types in the male genital tract: The HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis.* 2011;
41. Tong WWY, Hillman RJ, Kelleher AD, Grulich AE, Carr A. Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults. *HIV Medicine.* 2014.
42. Deshmukh AA, Chiao EY, Das P, Cantor SB. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-negative men who have sex with men to prevent recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Vaccine.* 2014;
43. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus

- Vaccine in HIV-1–Infected Men. *J Infect Dis.* 2010;
44. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011;
 45. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011;
 46. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: A nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012;
 47. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human Papillomavirus Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Reports.* 2014;
 48. Kjaer, SK; Nygård, M; Sundström, K; Dillner, J; Tryggvadottir, L; Munk, C; Berger, S; Enerly, E; Hortlund, M; Ágústsson, ÁI; Bjelkenkrantz K. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020;1(23):100401.
 49. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: A cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;
 50. Centers for Disease Control and Prevention. About HPV Vaccines [Internet].

2017. Available from:

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/vaccines.html>

51. Ministerio de Salud. Norma técnica de salud que establece el esquema nacional de vacunación NTS N°141-MINSA/2018/DGIESP [Internet]. Lima; 2018. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/178240-719-2018-minsa>
52. Adler DH, Wallace M, Bennie T, Abar B, Meiring TL, Williamson AL, et al. Cumulative Impact of HIV and Multiple Concurrent Human Papillomavirus Infections on the Risk of Cervical Dysplasia. *Adv Virol*. 2016;
53. Blas MM, Brown B, Menacho L, Alva IE, Silva-Santisteban A, Carcamo C. HPV prevalence in multiple anatomical sites among men who have sex with men in Peru. *PLoS One*. 2015;
54. Heckathorn DD. Comment: Snowball versus respondent-driven sampling. *Sociological Methodology*. 2011.
55. Heckathorn DD. Respondent-Driven Sampling: A New Approach to the Study of Hidden Populations. *Soc Probl*. 1997;
56. Lansky A, Drake A, Wejnert C, Pham H, Cribbin M, Heckathorn DD. Assessing the Assumptions of Respondent-Driven Sampling in the National HIV Behavioral Surveillance System among Injecting Drug Users. *Open AIDS J*. 2012;
57. Heckathorn DD. Extensions of respondent-driven sampling: Analyzing continuous variables and controlling for differential recruitment. *Sociol Methodol*. 2007;

58. Yang S, Puggioni G, Harlow LL, Redding CA. A comparison of different methods of zero - inflated data analysis and an application in health surveys [Internet]. Vol. 16, Journal of Modern Applied Statistical Methods. University of Rhode Island; 2017. Available from: <https://digitalcommons.uri.edu/theses/345>
59. Rodriguez G. Models for Count Data With Overdispersion. Princet Stat. 2013;
60. Somia IKA, Teeratakulpisarn N, Jeo WS, Yee IA, Pankam T, Nonenoy S, et al. Prevalence of and risk factors for anal high-risk HPV among HIV-negative and HIV-positive MSM and transgender women in three countries at South-East Asia. Med (United States). 2018;
61. Arroyo LS, Basaras M, Arrese E, Hernández S, Esteban V, Cisterna R. Distribution of genital human papillomavirus genotypes in benign clinical manifestations among men from Northern Spain. BMC Public Health. 2016;
62. Kwon T, Moon KH, Yang SH, Roh MC, Lee SH, Kim JW, et al. Multiple human papillomavirus infection is associated with high-risk infection in male genital warts in Ulsan, Korea. J Korean Med Sci. 2016;
63. Woestenberg, P; van Benthem, B. H.B.; Bogaards, J.A.; King, A.J.; van der Klis, F.R.M; Pasmans, H.;Leussink, S.; van der Sande, M.; Hoebe CJPA. HPV infections among young MSM visiting sexual health centers in the Netherlands: Opportunities for targeted HPV vaccination. Vaccine. 2020;32(17):3321–9.
64. Figueiredo Alves RR, Turchi MD, Santos LE, De Britto Guimarães EM, Garcia MMD, Seixas MSC, et al. Prevalence, genotype profile and risk factors

- for multiple human papillomavirus cervical infection in unimmunized female adolescents in Goiânia, Brazil: A community-based study. *BMC Public Health*. 2013;
65. Simon, P. A., Thometz, E., Bunch, J. G., Sorvillo F, Detels, R., & Kerndy PR. Prevalence of unprotected sex among men with AIDS in Los Angeles County, California, 1995-1997. *AIDS*. 1999;13:987–90.
 66. Kalichman, S. C., Greenberg, J., & Abel GG. HIV-seropositive men who engage in high-risk sexual behaviour: psychological characteristics and implications for prevention. *AIDS Care*. 1997;7:441–50.
 67. Hays, R. B., Paul, J., Ekstrand, M., Kegeles SM, Stall, R., & Coates TJ. Actual versus perceived HIV status, sexual behaviors and predictors of unprotected sex among young gay and bisexual men who identify as HIV-negative, HIV-positive and untested. *AIDS*. 1997;11:1495–502.
 68. Parsons, JT; Halkitis, PN; Wolitski, RJ; Gómez C. Correlates of sexual risk behaviors among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS Educ Prev*. 2003;15(5):383–400.
 69. Tieu, HV; Li, X; Donnell, D; Vittinghoff, E; Buchbinder, S; Parente, ZG; Koblin B. Anal Sex Role Segregation and Versatility Among Men Who Have Sex With Men: EXPLORE Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):121–5.
 70. Chow JY, Konda KA, Borquez A, Caballero P, Silva-Santisteban A, Klausner JD, et al. Peru's HIV care continuum among men who have sex with men and transgender women: opportunities to optimize treatment and prevention.

International Journal of STD and AIDS. 2016.

71. MINSA. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú - 2013 [Internet]. Primera. Ministerio de Salud - Dirección General de Epidemiología, editor. 2013. 1–172 p. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2740.pdf>
72. Hernandez AL, Efird JT, Holly EA, Berry JM, Jay N, Palefsky JM. Incidence of and risk factors for type-specific anal human papillomavirus infection among HIV-positive MSM. AIDS. 2014;
73. Donà MG, Vescio MF, Latini A, Giglio A, Moretto D, Frasca M, et al. Anal human papillomavirus in HIV-uninfected men who have sex with men: incidence and clearance rates, duration of infection, and risk factors. Clin Microbiol Infect. 2016;
74. Schabath MB, Villa LL, Lazcano-ponce E. Smoking and Human Papillomavirus (HPV) Infection in the HPV in Men (HIM) Study. 2012;102–10.
75. Bruni, L; Diaz, M; Castellsague, X; Ferrer, E; Bosch, FX; de Sanjose S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. JID. 2010;(505):1787–99.
76. Farahmand, M; Monavari, SH; Tavakoli A. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2021;1–20.

77. Fappani, C.; Bianchi S., Panatto, D.; Petrelli, F.; Colzani D., Scuri, S.; Gori, M.; Amendola A., Grappasonni, I.; Tanzi E. et al. HPV Type-Specific Prevalence a Decade after the Implementation of the Vaccination Program: Results from a Pilot Study. *Vaccines*. 2021;9(336).
78. Man, I; Vänskä, S; Lehtinen, M; Bogaards J. Human Papillomavirus Genotype Replacement: Still Too Early to Tell? *JID*. 2020;(224):481–91.
79. Venegas Rodríguez, G; Jorges Nimer, A; Galdos Kajatt O. Vacuna del papilomavirus en el Perú. *Rev peru ginecol Obs*. 2020;66(4).
80. INS Clinical Trials Peruvian Registry. A study to evaluate the efficacy of tetravalent vaccine against HPV (types 6,11,16,18) of similar particles to virus (VLP) L1 to reduce the incidence of anogenitarians warts related to HPV 6,11, 16 and 18 and the incidence of genital infection related to H [Internet]. PER-076-04. 2012. Available from:
<https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=076-04>
81. NIH Clinical Trials. Efficacy Against Oral Persistent Infection, Immunogenicity and Safety of the 9-valent Human Papillomavirus Vaccine (9vHPV) in Men Aged 20-45 Years (V503-049) [Internet]. NCT04199689. 2021. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199689?term=vaccination&cond=hpv&cntry=PE&draw=2&rank=3>

XII. ANEXOS

Anexo 1: Interpretación de la RM

En el modelo binomial negativo (BN) para desenlaces de conteo (estudios transversales), los coeficientes de regresión que corresponden a la comparación de dos grupos x_1 y x_2 se interpretan como la diferencia entre el logaritmo de los recuentos esperados de un grupo menos el del otro, lo que se puede escribir formalmente como

$$\beta = \log(\mu_{x_1}) - \log(\mu_{x_2})$$

donde β es el coeficiente de regresión, μ es el recuento esperado (esperanza matemática o media) para x_1 y x_2 respectivamente. Recordando que la diferencia de dos logaritmos es igual al logaritmo de su cociente,

$$\log(\mu_{x_1}) - \log(\mu_{x_2}) = \log(\mu_{x_1} / \mu_{x_2})$$

podemos interpretar la estimación del parámetro β como el logaritmo del ratio entre ambos recuentos esperados (o medias). Más fácilmente, el $IRR = \exp(\beta)$ reportado por Stata corresponde directamente a este ratio de recuentos esperados o, simplemente, ratio de medias (RM).

Para estudios transversales con desenlace categórico, se utilizó la Razón de Prevalencia (RP) como medida de asociación

$$RP = \frac{\text{Prevalencia del desenlace en expuestos}}{\text{Prevalencia del desenlace en no expuestos}}$$

Este estudio se ha utilizado variables de desenlace de tipo numérica discreta (Número de genotipos VPH anal/genital de alto riesgo en HSH), por lo que el uso de la RM es más adecuado.

$$RM = \frac{\text{Media VIH positivo}}{\text{Media VIH negativo}}$$

Para ilustrar la matemática detrás del cálculo de la medida de asociación indicada en la salida de STATA (IRR por sus siglas en inglés y equivalente a la RM), utilizaremos el modelo crudo del N° de genotipos VPHar anal y la infección por VIH.

	VPHar anal	
	Media	Mediana
VIH positivo	2.666667	2
VIH negativo	1.425743	1

$$RM = \frac{2.666667}{1.425743}$$

$$RM = 1.87037$$

Modelo crudo regresión binomial negativa estándar

```
. nbreg nhr i.resuVIH , irr nolog
```

Negative binomial regression Number of obs = 200
 LR chi2(1) = 19.23
 Dispersion = mean Prob > chi2 = 0.0000
 Log likelihood = -371.27034 Pseudo R2 = 0.0252

	nh	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
resuVIH		1.87037	.2606194	4.49	0.000	1.423378 2.457734
Positivo						
_cons		1.425743	.1511746	3.35	0.001	1.158207 1.755076
/lnalpha		-.8343954	.2475699			-1.319623 -.3491673
alpha		.4341369	.1074792			.2672359 .7052751

Likelihood-ratio test of alpha=0: chibar2(01) = 40.69 Prob>=chibar2 = 0.000

La RM (IRR en la salida de STATA) resulta en la estimación calculada teóricamente: 1.87037

Modelo crudo binomial negativa cero inflado

```
. zinb nhr i.resuVIH , inflate (i.anyhr_n) nolog irr
```

Zero-inflated negative binomial regression Number of obs = 200
 Nonzero obs = 144
 Zero obs = 56

Inflation model = logit LR chi2(1) = 6.14
 Log likelihood = -277.5902 Prob > chi2 = 0.0132

	nh	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
nh						
resuVIH		1.311073	.1434735	2.48	0.013	1.057981 1.624709
Positivo						
_cons		2.396725	.210018	9.98	0.000	2.018505 2.845814
inflate						
1.anyhr_n		-26.30966	6051.588	-0.00	0.997	-11887.2 11834.58
_cons		3.930664	1.010839	3.89	0.000	1.949456 5.911873
/lnalpha		-3.155391	.9940972	-3.17	0.002	-5.103786 -1.206996
alpha		.0426217	.0423701			.0060737 .2990943

La medida de asociación estimada es 1.311073, que no corresponde a lo calculado previamente con la RM

En la regresión binomial negativa cero inflada se produce una corrección por el exceso de ceros que impide obtener el estimado teórico exacto (esto ocurre también si el componente de inflación es constante). Sin embargo el cálculo de la medida de asociación corresponde al cálculo matemático indicado.

Anexo 2. Comparación de la RM global y estratificada por VIH

Variables	VPHar anal			VPHar genital		
	Global	VIH +	VIH-	Global	VIH +	VIH-
	RM	RM	RM	RM	RM	RM
Rol sexual principal						
Receptivo	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Insertivo	1.10	1.04	1.01	1.24	1.30	1.15
Versátil	1.05	1.00	1.13	1.68	1.33	2.08
Número de años sexualmente activos						
0 - 9 (cuartil 1)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
10 - 16 (cuartil 2)	1.13	1.01	1.09	1.79	1.76	1.91
17 - 24 (cuartil 3)	1.20	1.03	1.16	1.19	1.32	0.95
25 - 43 (cuartil 4)	0.89	0.71	0.93	0.97	0.92	1.27
Parejas sexuales múltiples con quienes tuvo coito anal receptivo en los últimos 12 meses						
0 - 2 (tercil 1)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
3 - 5 (tercil 2)	1.03	1.15	1.01	1.05	1.09	1.00
6 a más (tercil 3)	1.28	1.43	1.24	0.76	0.75	0.79
Fumador actual						
No	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Sí	1.32	1.41	1.20	1.32	1.14	1.70

p<0.05, p[0.063-0.093]