



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Frecuencia de infección por virus de papiloma humano no asociados a cáncer y distribución de genotipos en población general.

NOTA TÉCNICA N°

Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública (UNAGESP),
Centro Nacional de Salud Pública

ABRIL DEL 2013

Instituciones Participantes

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

Autores

Vicente A. Benites Zapata, MD.

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud del Perú. Lima, Perú.

Romina A. Tejada Caminiti, MD.

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud del Perú. Lima, Perú.

Edward M. A. Mezones Holguín, MD MSC.

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud del Perú. Lima, Perú.

Financiación

Instituto Nacional de Salud del Perú. Centro Nacional de Salud Pública. Dirección Ejecutiva de Enfermedades no Transmisibles

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Revisión de Méritos

- Vicente A. Benites Zapata: participó en la formulación del problema, búsqueda sistemática de la literatura, valoración crítica de los hallazgos, redacción y revisión final del manuscrito.
- Romina A. Tejada Caminiti: participó en la formulación del problema, búsqueda sistemática de la literatura, valoración crítica de los hallazgos y revisión final del manuscrito.
- Edward M. A. Mezones Holguín: participó en la formulación del problema, búsqueda sistemática de la literatura, valoración crítica de los hallazgos y revisión final del manuscrito

Cita Recomendada

Benites Zapata, V; Tejada Caminiti, R; Mezones-Holguín, E. ***Frecuencia de infección por virus de papiloma humano no asociados a cáncer y distribución de genotipos en población general.*** Lima: INS-UNAGESP, 2013.

ÍNDICE

MENSAJES CLAVES.....	06
RESUMEN EJECUTIVO.....	08
INTRODUCCIÓN	09
OBJETIVO.....	11
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES.....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	35
ANEXOS.....	38

MENSAJES CLAVES

El virus del papiloma humano está relacionado con infecciones genitales, anales y en cavidad oral en ambos géneros. A su vez existen genotipos del virus del papiloma humano que están relacionados con la ocurrencia de cáncer cervical, vaginal y anal en mujeres, así como cáncer de pene y ano en varones y cáncer en cavidad oral para ambos géneros; a estos genotipos se les denomina de alto riesgo oncológico pero también existen genotipos de bajo riesgo oncológico sobre todo relacionado a la aparición de verrugas anogenitales. Los genotipos 16 y 18 entre otros más están relacionados con la aparición de los cánceres mencionados, mientras que los genotipos 6 y 11 entre otros más están relacionados a la aparición de verrugas anogenitales.

Es importante mencionar que no todos los pacientes con infección por virus del papiloma humano (VPH) terminan desarrollando algún tipo de manifestación clínica oncológica o no oncológica una gran mayoría de ellos experimenta regresión espontánea por la inmunidad propia del huésped.

Por otro lado actualmente se encuentran disponibles en el mercado dos tipos de vacunas aprobadas para ser usadas en niñas antes del debut sexual de ser posible, una Bivalente que protege contra los genotipos de VPH 16 y 18, la otra Tetravalente que cubre los mismos genotipos que la anterior y además dos genotipos más el VPH 6 y 11.

Además existen poblaciones que se encuentran en mayor riesgo de padecer infecciones por VPH como son aquellas personas que tienen múltiples compañeros sexuales, trabajadores sexuales, varones homosexuales o cuya pareja tiene alteraciones en la citología cervical o padecen lesiones premalignas como la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) cuestiones que podrían elevar la prevalencia de infección por VPH en estos subgrupos poblacionales.

A continuación se desarrolla una sinopsis para evaluar la frecuencia de infección por virus del papiloma humano (VPH) no asociado a cáncer y la distribución de genotipos en la población general.

Se encontró una prevalencia mundial por cualquier tipo de VPH (oncológicos y no oncológicos) para mujeres sin alteración de la citología cervical en 12% siendo coincidente esta prevalencia para mujeres con bajo riesgo y citología normal en la región de Sudamérica, sin embargo la frecuencia es mayor mujeres citología cervical normal pero

con alto riesgo y oscilo entre 24%-64%. Siendo Bolivia el país con menor prevalencia y Argentina junto a Brasil los que presentaron mayor prevalencia de cualquier tipo de VPH, para Perú encontramos que la prevalencia en mujeres con citología normal oscilo entre 3.8%-17.1%.

En lo que coinciden casi todos los autores es que la prevalencia de infección por VPH es mayor en jóvenes menores de 25 años y también es mucho mayor en regiones en vías de desarrollo como es el caso de África que en todas las revisiones sistemática obtuvo las mayores prevalencias para infección por VPH.

Respecto a la distribución por genotipos específicos a nivel mundial la prevalencia en mujeres con citología cervical alterada y de bajo riesgo fue para VPH 16 casi 3.5% y para VPH 18 casi 1.5% mientras que para mujeres con citología cervical normal y alto riesgo la prevalencia de VPH 16 puede llegar hasta 20% y hasta 8.4% para VPH 18. A su vez existen otros genotipos con una prevalencia cercana al genotipo 18 y son de alto riesgo oncogénico como son el, VPH 52, VPH 31 y VPH 58 llegando cada uno a casi el 1% de prevalencia a nivel mundial. Para Sudamérica en mujeres con citología normal y bajo riesgo el VPH 16 también fue el más frecuente, la prevalencia llego hasta 3.5% y mientras que para VPH 18 fue 1.2% siendo desplazado este último en Sudamérica por el genotipo VPH 58 (1.4% vs 1.2%) o en otras regiones como Brasil por el genotipo VPH 52 (2% vs 0.5%), no pudimos encontrar datos para genotipos en mujeres con citología cervical normal en Perú.

En varones la prevalencia mundial de infección anogenital por cualquier tipo de VPH puede variar entre 3% hasta casi 80% dependiendo el tipo de población estudiada, entiéndase por esto bajo o alto riesgo. En el continente americano la infección anogenital en varones por VPH oscila entre 3% hasta 60% de prevalencia dependiendo del riesgo de los grupos poblacionales estudiados, VPH 16 de 0% hasta 20% y VPH 18 de 0% hasta 8%, VPH 6 y VPH 11 ambos de 0% hasta 17%.

Por otro lado la prevalencia mundial de infección en cavidad oral por VPH en población general fue mayor en poblaciones de alto riesgo 8.3% versus 2.9% en población de bajo riesgo asimismo para la distribución de los genotipos, se repiten la tendencia VPH 16 fue 5 veces mayor en población de alto riesgo comparada con la de bajo riesgo 2.1% versus 0.4%. contrariamente a ello otros genotipos oncogénicos agrupados que incluía al VPH 18,

VPH 52, VPH 35 y VPH 31 entre los más importantes fue tres veces mayor que la prevalencia de VPH 16, 3.5% versus 1.3% respectivamente.

Finalmente podemos decir que las vacunas actualmente disponibles no cubren todos los genotipos potencialmente oncológicos encontrados mediante la revisión de sus frecuencias en la población general asintomática.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

El virus del papiloma humano está relacionado en muchos estudios a diversos tipos de cánceres anogenitales y de cavidad oral. Actualmente existen algunas vacunas que previenen contra la infección por algunos genotipos oncológicos de VPH (16 y 18). Resulta evidente también que entre las diversas medidas de prevención primaria la vacunación puede llegar a ser una excelente política sanitaria dependiendo de cuán efectiva sea para prevenir la infección por VPH. Desafortunadamente los resultados de dichas intervenciones de salud pública son disímiles y en ocasiones controversiales, no habiéndose adoptado estas vacunas en todos los países porque no cubren todos los genotipos potencialmente oncogénicos del VPH, es por ello que surge el interés por conocer la distribución de la infección en población asintomática.

OBJETIVO

Evaluar la frecuencia de infección por virus del papiloma humano no relacionado a cáncer y la distribución de los serotipos

METODOLOGÍA

Se realizó una sinopsis de revisiones sistemáticas siguiendo el modelo propuesto por Haynes, en las bases MEDLINE, EMBASE y LILACS hasta el 05 Abril 2013, empleado términos abiertos y MeSH relacionados a frecuencia de infección por VPH y la distribución de sus genotipos en población asintomática. Dos revisores independientes seleccionaron, después de la lectura de títulos y resúmenes, aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y con el objetivo de la búsqueda. Después de la lectura en extenso, los dos revisores seleccionaron los estudios que permanecerían en la búsqueda sistemática y extrajeron la información necesaria. En caso de haber discrepancias, el coordinador del estudio cumplió un rol dirimente. Se empleó la herramienta AMSTAR para la evaluación de la calidad de los artículos de las revisiones sistemáticas.

RESULTADOS

Se identificaron 217 artículos de revisiones sistemáticas y meta-análisis en EMBASE, MEDLINE Y LILACS después de la lectura de títulos y resumen se seleccionó solo 18 revisiones sistemáticas. Después de eliminar artículos repetidos y de la lectura de títulos y

resúmenes se seleccionaron 22 artículos para la lectura a texto completo se eliminaron 4 artículos debido a que correspondían a revisiones narrativas o no tenían un diseño metodológico adecuado quedando 18 artículos para incluir en la sinopsis Se encontró infección asintomática anogenital y en cavidad oral en población asintomática, siendo mayor la prevalencia en poblaciones de alto riesgo y en los países en vías de desarrollo, el genotipo oncológico predominante fue el VPH 16 pero se encontraron otros genotipos emergentes en especial en Sudamérica como son el VPH 52 y 58.

CONCLUSIÓN

Existe una mayor prevalencia de infección por VPH en poblaciones con conductas sexuales de riesgo y el genotipo oncológico predominante fue el VPH 16 pero fueron hallados otros genotipos potencialmente oncológicos no cubre las vacunas existentes.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es actualmente la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Se contagia por el contacto de piel a piel, existen a su vez más de 100 tipos de VPH que pueden infectar al ser humano y de ellos 30 aproximadamente tienen predilección por el tracto genital, sin embargo también existen colonización en la mucosa oral y respiratoria. El reconocimiento del virus se realiza mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la genotipificación se hace con sondas de hibridación mediante pruebas diagnósticas llamadas test de ADN para VPH que se encuentran estandarizadas para su uso en laboratorio o las hay también del tipo autoaplicado que no necesitan ser procesadas en un laboratorio, estas modernas técnicas nos permiten la identificación del VPH para así poder clasificar a los virus del papiloma humano en genotipos de alto riesgo oncogénico, de intermedio riesgo oncogénico y de bajo riesgo oncogénico (1-3).

Es importante señalar que según la historia natural de la enfermedad la mayoría de la infecciones por VPH pasan inadvertidas y se resuelven en un lapso de 24 meses en un orden del 90% aproximadamente. No obstante los pacientes con trastornos del sistema inmunológico, abuso de drogas (estupefacientes y esteroides), tabaquismo y la coexistencia con otras infecciones de transmisión sexual (ITS) pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar infección persistente por VPH y manifestar sintomatología expresada en lesiones benignas como en lesiones oncológicas (4,5).

Como habíamos mencionado anteriormente existen genotipos de alto riesgo oncogénico sobre todo los genotipos 16 y 18 están relacionados a cánceres de cérvix, vulva, ano, pene, cabeza y cuello, mientras que los genotipos bajo riesgo pueden producir verrugas anogenitales, condiloma acuminado y también papilomatosis oral, conjuntival o papilomatosis respiratoria recurrente. Esto constituye un problema de salud pública para el Estado por los costos elevados que significan la utilización de los servicios de salud de diagnóstico y manejo terapéutico, además de los costos psicosociales que generan en las personas que padecen las manifestaciones de la infección por VPH (6-9).

En tal sentido cobra gran importancia describir la magnitud real de la infección por virus del papiloma humano así como la distribución de los genotipos en la población en general para lo cual haremos una revisión sistemática de la publicaciones científicas acerca de este problema de salud.

Actualmente existen dos vacunas aprobadas para su utilización; Cervarix que provee protección contra los genotipos 16 y 18 considerados como responsables de aproximadamente el 70% de todos los cáncer de cérvix, y Gardasil que también confiere protección contra los mismos genotipos mencionados pero además contra los genotipos 6 y 11 considerados de bajo riesgo oncogénico pero que generan carga de enfermedad como verrugas anogenitales, papilomatosis oral y respiratoria. Es indudable que la aparición de nuevas vacunas para prevenir la infección por VPH nos plantea la posibilidad de una nueva estrategia sanitaria basada en la vacunación sobre todo de mujeres en edades tempranas previas al debut sexual (10-12).

Es evidente el entusiasmo y la expectativa que pueden generar la aparición de estas vacunas a pesar de ello es vital desde perspectiva de la salud pública considerar todos los aspectos relacionados a la infección la clarificación del significado que juegan los factores biológicos en el desarrollo de la enfermedad, teniendo en cuenta que según la historia natural de la infección por VPH la mayoría de estas infecciones se resuelve espontáneamente en un lapso de tiempo relativamente corto,

Sin embargo en este contexto resulta importante tener en cuenta todos los factores relevantes para su inclusión como estrategia sanitaria de prevención primaria, ya que actualmente existe una estrategia de prevención secundaria como es el screening de cáncer de cuello uterino (PAP) y otras que se podrían fortalecer o también utilizar otras que aun no están incluidas como los test de identificación de VPH mediante el ADN.

Por otro lado la prevalencia de infección por VPH se ha mantenido en cifras considerables en los últimos años, datos publicados por el British Columbia de un estudio base poblacional revelan una prevalencia de infección por VPH en mujeres de 17% de ellas 14% poseen VPH de alto riesgo oncogénico y solo 6% tienen VPH de bajo riesgo oncogénico, asimismo estudios realizados en Canadá reportan prevalencia de infección por VPH de 13% y una presencia de 9.6% de genotipos de alto riesgo oncogénico (13,14).

En nuestro país y a nivel regional existen algunos estudios de tipificación en pacientes con sintomatología de infección por VPH y que muestran el porcentaje de los genotipos más frecuentes en mujeres con alteraciones cervicales como son el VPH-16 (56,1 %), VPH-18 (12,2 %), VPH-31 (9,7 %) y VPH-52 (7,7 %) reporte que coincide con lo encontrado en otras publicaciones que indican una frecuencia de alrededor de 70% de presencia entre el genotipo 16 y 18 en infecciones anogenitales y de cabeza y cuello (15,16).

Los grupos de edad más prevalentes se encuentran entre los 20 y 24 años de edad y la prevalencia decrece después de los 70 años de edad y depende esta mayor prevalencia generalmente si son grupos con conductas sexuales de riesgo.

Se ha hecho evidente en las últimas décadas un aumento de los casos de infección por virus del papiloma humano lo cual se ha convertido en una preocupación para las autoridades en Salud Pública por el potencial oncogénico que muestran algunos genotipos ya que esto podría derivar en una mayor utilización de servicios diagnósticos y terapéuticos con el consecuente incremento de los costos de la atención médica por lo que se podría adoptar la vacunación contra el VPH como una política sanitaria. Pero en contraposición a esto cabe resaltar que la toma de decisiones en Salud Pública debe ser guiada a través de la mejor evidencia disponible por lo cual se hace necesario realizar esta revisión de la literatura (17).

OBJETIVOS

A) OBJETIVO GENERAL

- Describir la frecuencia de infección por virus de papiloma humano no asociado a cáncer y la distribución de genotipos en población general reportada en la literatura.

B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la frecuencia de infección por virus del papiloma humano en la población asintomática a nivel de Sudamérica reportada en la literatura.
- Evaluar la distribución de los genotipos en la infección causada por virus del papiloma humano en la población asintomática a nivel de Sudamérica reportada en la literatura.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó una sinopsis mediante búsqueda rápida de información siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes et al. (18,19). Se inició desde el nivel de estudios de síntesis de la pirámide (Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis) y se irá descendiendo de nivel de acuerdo a la disponibilidad y calidad de los estudios encontrados.

BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Preguntas contestables

¿Cuál es la frecuencia de infección por virus del papiloma humano en la población en general?

- **Población:** Seres humanos, sin restricción en cuanto al género y edad.
- **Intervención:** Infección por del virus del papiloma no asociada cáncer.
- **Comparación:** No infección por virus del papiloma humano.
- **Resultado: (Outcomes):** Prevalencia e Incidencia.

¿Cuál es la distribución de los genotipos de la infección por virus del papiloma en la población en general?

- **Población:** Seres humanos, sin restricción en cuanto al género y edad.
- **Intervención:** Infección por virus del papiloma no asociada a cáncer.
- **Comparación:** No infección por virus del papiloma humano.
- **Resultado: (Outcomes):** Distribución de genotipos.

Tipos de estudio

Se incluyeron los estudios teniendo en consideración los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Revisiones sistemáticas.
- Meta- Análisis.
- Ensayos Clínicos Aleatorizados.
- Estudios Observacionales

- Estudios en población en general que usen técnicas de PCR en la detección de VPH

Criterios de exclusión:

- Estudios de baja calidad metodológica.
- Estudios en no humanos.
- Estudios relacionados a cáncer y virus del papiloma humano

Bases de datos y marco temporal de búsqueda

Se buscó en PUBMED, EMBASE y LILACS desde el inicio en el tiempo hasta el 05 de Abril del 2013, sin restricción de idioma, mediante algoritmos de búsqueda, elaborados por el equipo revisor utilizando los siguientes términos de búsqueda.

Términos a utilizar en la Búsqueda Sistemática:

Se seleccionaron las palabras relacionadas a la característica de interés en la población de estudio (Infección por virus del papiloma humano) así como de los outcomes o resultados que se desea conocer en la población de estudio (Prevalencia, Incidencia, Epidemiología, Genotipos) y además se utilizaron los términos excluyentes de lesiones oncológicas de cáncer de cuello uterino. Posteriormente se buscaron los términos MeSH en la base de datos de PubMed, además se utilizaron términos libres para las intervenciones y los outcomes; siendo estos como siguen:

Términos Mesh:

- Papilomavirus: "Papillomaviridae"[Mesh],
- Infección por Papilomavirus: "Papillomavirus Infections"[Mesh].
- Frecuencia: "Incidence"[Mesh],
- Epidemiología: "Epidemiology"[Mesh], "epidemiology"[Subheading].
- Prevalencia: "Prevalence"[Mesh]
- Incidencia : "incidence" [Mesh].
- Genotipo: "Genotype"[Mesh].
- Humanos: "Humans"[Mesh].

Términos Libres:

- Papiloma virus humano: "human papillomavirus" y "papillomavirus"
- Frecuencia: "incidence", "epidemiology" y "prevalence".
- Genotipo; "Genotypes", "HVP strains" y "HVP type"
-

Términos Excluidos:

- Cáncercervical: "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] y "cervical cáncer"

Filtro:

- Systematic Review
- Meta-analysis
- Humans

Formulación de búsqueda en PubMed:

#1: Prevalencia e incidencia de infección por el virus de papiloma humano

"Papillomaviridae"[Mesh] OR "Papillomavirus Infections"[Mesh] OR "human papillomavirus" OR papillomavirus AND ("Incidence"[Mesh] OR "Epidemiology"[Mesh] OR "epidemiology" [Subheading] OR "prevalence"[Mesh] OR incidence OR epidemiology OR prevalence) NOT ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "cervical cancer") AND "humans"[MeSH Terms] Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews **90**

#2: Distribución de los genotipos del virus de papiloma humano:

"Papillomaviridae"[Mesh] OR "Papillomavirus Infections"[Mesh] OR "human papillomavirus" OR papillomavirus AND ("Genotype"[Mesh] OR "genotypes" OR "HPV genotype" OR "HPV strains" OR "HPV type") NOT ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "cervical cancer" OR "cancer"[Mesh]) AND Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis **12**

Formulación de la búsqueda en EMBASE:

#3: Prevalencia e incidencia de infección por VPH: papillomaviridae'/exp OR 'papillomaviridae' OR 'papillomavirus infections'/exp OR 'papillomavirus infections' OR 'human papillomavirus'/exp OR 'human papillomavirus' OR 'papillomavirus'/exp OR papillomavirus AND ('incidence'/exp OR 'incidence' OR 'epidemiology'/exp OR 'epidemiology' OR 'prevalence'/exp OR 'prevalence' OR 'incidence'/exp OR incidence OR 'epidemiology'/exp OR epidemiology OR 'prevalence'/exp OR prevalence) NOT ('uterine cervical neoplasms'/exp OR 'uterine cervical neoplasms' OR 'cervical cancer'/exp OR 'cervical cancer') AND [cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim **97**

#4: Distribución de los genotipos del virus de papiloma humano:

papillomaviridae'/exp OR 'papillomaviridae' OR 'papillomavirus infections'/exp OR 'papillomavirus infections' OR 'human papillomavirus'/exp OR 'human papillomavirus' OR 'papillomavirus'/exp OR papillomavirus AND ('Genotype'/exp OR 'genotypes' OR 'HPV genotype'/exp OR 'HPV genotypes' OR 'HPV strains'/exp OR 'HPV strains' OR 'HPV

type'/exp OR HPV types) NOT ('neoplasms'/exp OR neoplasms OR 'uterine cervical neoplasms'/exp OR 'uterine cervical neoplasms' OR 'cervical cancer'/exp OR 'cervical cancer')

15

Formulación de la búsqueda en LILACS:

Prevalencia e incidencia de infección por virus del papiloma humano: ("papiloma virus" OR "virus del papiloma humano" OR "infección por papilomavirus") AND (frecuencia OR epidemiología OR incidencia OR prevalencia) NOT ("cáncer de cuello uterino" OR "cáncer de cérvix" OR "cáncer"). Como descriptores de asunto.

03

Distribución de los genotipos de virus del papiloma humano: ("papiloma virus" OR "virus del papiloma humano" OR "infección por papilomavirus") AND (genotipos) NOT ("cáncer de cuello uterino" OR "cáncer de cérvix" OR "cáncer"). Como descriptores de asunto.

0

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda inicial considerando el contenido de las preguntas PICO, se buscó en las principales bases de datos de estudios como son: PUBMED, EMBASE y LILACS hasta 05 Abril 2013, sin restricción de idioma, mediante algoritmos de búsqueda, elaborados por el equipo revisor; eliminando los artículos repetidos entre bases de datos. Posteriormente dos revisores en forma independiente analizaron los títulos y los resúmenes de los artículos seleccionados, aquellos que cumplían con los objetivos de la búsqueda y con los criterios de inclusión y exclusión fueron incluidos para la lectura del texto completo. El coordinador del estudio evaluó y comparó las selecciones y dichas publicaciones fueron revisadas a texto completo, verificándose nuevamente el cumplimiento de los criterios de inclusión.

EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN

Los dos revisores continuaron con la extracción de la información requerida de los estudios seleccionados en forma independiente, el coordinador del estudio cumplió un rol dirimente cada vez que hubo discrepancias en cuanto a la interpretación de la metodología, los resultados o conclusiones.

Las citas de las publicaciones seleccionadas fueron exportadas a un gestor de referencia para su depuración y edición.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

Para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y meta-análisis se empleó la herramienta de lectura crítica: A MeaSurement to Assess systematic Reviews llamada por sus siglas AMSTAR (20).

El coordinador del estudio revisó la valoración dada en caso hubiera diferencia entre los revisores y se llegó a un consenso. Los datos de la evaluación fueron tabulados, guiándonos en estudios previos que han empleado las mismas herramientas.

Categorización de la calidad de la evidencia y el grado de recomendación

Consideramos importante mencionar, que en la presente búsqueda sistemática, se consideraron las revisiones sistemáticas (RS), tanto como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales (EO) que no tuvieran limitaciones serias en los aspectos metodológicos.

Finalmente para un mejor entendimiento y visualización de la calidad de la evidencia y grado de recomendación, se consideró la siguiente estructura:

Calidad de evidencia:

- a. **Sólida:** Proveniente de Revisión Sistemática (RS) con bajo riesgo de sesgo o con más de un estudio que tengan la misma orientación
- b. **Débil:** Proveniente por una RS con riesgo de sesgos. De RS con bajo riesgo de sesgos, pero con hallazgos contradictorios.
- c. **NE:** No hay evidencia suficiente como para poder hacer una recomendación. Es de baja calidad, es de subgrupos con pobre significación estadística. Necesidad de futuros estudios.

Recomendación:

- a. **Fuerte:** Proviene de evidencia sólida.
- b. **Débil:** Proviene de evidencia débil.
- c. **NR:** No recomendación: No hay suficiente evidencia como para hacer recomendación.

RESULTADOS

PROCESO DE SELECCIÓN GENERAL

Prevalencia e Incidencia de la infección por el virus del papiloma humano

Para la búsqueda de frecuencia de infección por VPH se identificaron con la metodología descrita 90 artículos en PubMed, 97 en EMBASE y 03 en LILACS, después de la lectura de títulos y resúmenes en estas bases de datos se seleccionaron 30 artículos, los demás fueron descartados ya que de ellos se encontró: 13 revisiones narrativas, 08 consensos de expertos y 05 estudios de costos, también se excluyeron también 45 estudios que no estaban relacionados a frecuencia de infección por virus de papiloma humano, 56 estudios debido a que se enfocaban a la asociación de infección por el VPH y lesiones cancerosas o pre-malignas, y no en población general; además 15 estudios se excluyeron debido a que se enfocaban al tratamiento de papilomatosis; 08 por tratar de vacunas y 06 por centrarse en poblaciones especiales (VIH positivos); igualmente no se incluyeron, 02 de diagnóstico y 02 sobre factores de riesgo de infección por VPH. De los 30 estudios seleccionados mediante la lectura de resúmenes y títulos 14 eran de PubMed, 13 de EMBASE y 03 de LILACS después de eliminar los artículos duplicados se obtuvo 18 artículos para la lectura a texto completo además de encontrar 04 artículos mas mediante la revisión de referencias bibliográficas. Finalmente al leer los manuscritos a texto completo se descartaron 04 de ellos por no cumplir los criterios de inclusión (revisiones narrativas); dando un total de 18 estudios la extracción de datos.

Distribución de genotipos del virus del papiloma humano

Para la búsqueda de distribución de genotipos de VPH se identificaron con la metodología descrita 12 artículos en PubMed, 15 en EMBASE y ninguno en LILACS, después de la lectura de títulos y resúmenes en estas bases de datos se seleccionaron 09 artículos, los demás fueron descartados ya que de ellos se encontró: 14 estudios que se enfocaban en la asociación de infección por el VPH y lesiones cancerosas o pre-malignas y no en población general; 03 estudios sobre diagnóstico de infección por VPH y además 01 estudio se excluyó debido a que eran poblaciones con papilomatosis no VPH. De los 09 artículos seleccionados 04 eran de PubMed, 05 de EMBASE y ninguno de LILACS pero ninguno se incluyó para la extracción de datos puesto que se repetían de la búsqueda de incidencia y prevalencia de infección por VPH.

Figura 1. Flujo de selección de artículos a incluir en la búsqueda sistemática.

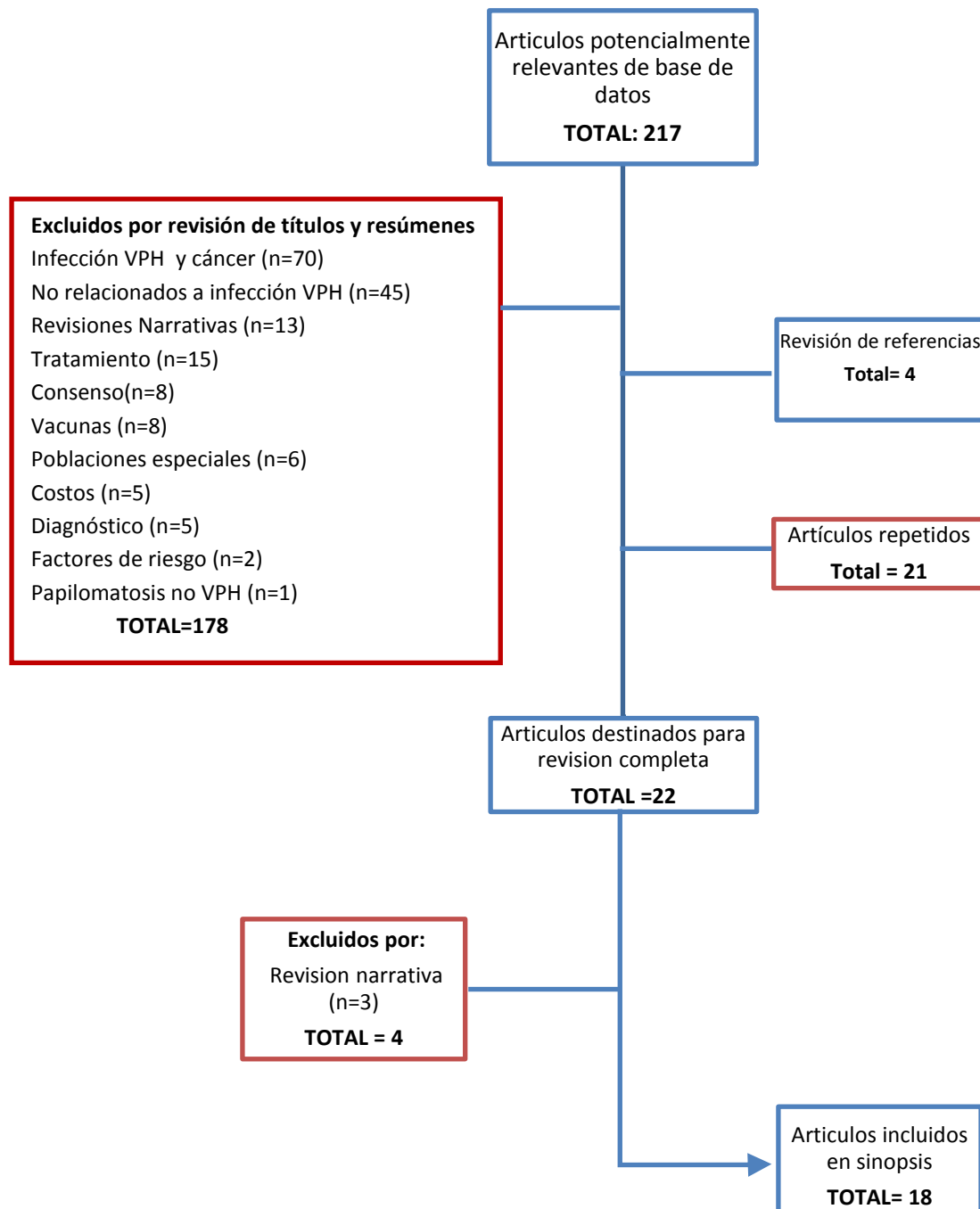


Tabla 1. Extracción de datos de las revisiones sistemáticas seleccionadas.

ARTÍCULO	Anderson 2013	Peng 2012	Vinodhini 2012
Objetivo	Determinar la prevalencia de VPH y los genotipos de alto riesgo en mujeres con citología normal	Determinar la prevalencia de infección cervical por VPH y la distribución de los genotipos en mujeres trabajadoras sexuales (TS).	Estimar la prevalencia de genotipos de VPH y sus factores de riesgo asociados en mujeres con citología normal y anormal
Países	Reino Unido e Irlanda	Este de Asia (China, Japón y Corea), Sureste de Asia (Tailandia, Vietnam, Singapur y Filipinas), Sur de Asia (India)	África y Europa (Este, oeste, norte y sur), América (Central, norte y sur), Asia (Este, Sureste, Centrosur, Japón y Taiwán) y Europa (todas las regiones)
Criterios de selección	Artículos originales que reporten prevalencia en mujeres con citología normal en el Reino Unido o Irlanda	- Estudios en TS cualquier país de Asia - Estudios que describan el método de recolección de células cervicales - Estudios que describan método de detección por ADN de VPH	- Artículos con revisión por pares - Estudios con detección VPH por PCR - Estudios con al menos 100 sujetos - No resúmenes de conferencias
Edad	Mujeres: 20 a 64 años en 06 estudios, los demás no especifica grupos etarios	No especifica intervalo de edad, solo <25 años, 25-29 años y >30 años	Sin restricciones
Ámbitos de estudio	Mujeres con citología normal	Mujeres trabajadoras sexuales	Población de mujeres en general
Nº artículos incluidos	21	14 (4198 mujeres participantes)	120 (576281 mujeres participantes)
Bases	EMBASE, MEDLINE y SCIENCE	MEDLINE, EMBASE, Academic Source Premier y Google Scholar	MEDLINE
Fecha de la búsqueda	Hasta 14 Abril 2012	Enero 1993 - Octubre 2010	2000-2011

ARTÍCULO	Anderson 2013	Peng 2012	Vinodhini 2012
Frecuencia	- Prevalencia general Virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV) fue 0.12 (95% IC, 0.10–0.14). - Prevalencia HR-HPV por edades: 20-24 años: 0.27 (95% IC 0.11- 0.47) 25-29 años: 0.19 (95% IC 0.09- 0.31) 30-39 años: 0.095 (95% IC 0.05-0.16) 40-49 años: 0.056 (95% IC 0.03-0.095) 50-64 años: 0.05 (95% IC 0.009-0.121)	- Prevalencia general: 12% a 84% Este de Asia; 47.8 % (95% IC 33.7-62.3) Sureste Asia: 43,5% (95% IC 26.4-62.4) Sur de Asia: 42.1% (95% IC 13.1-77.9) - Prevalencia por edades: <25 años: 59.3% (95% IC 43.0-73.8) 25-29 años 53.7% (95% IC 32.9-73.2) >30 años: 22.9% (95% IC 11.0-41.5)	-Prevalencia Mundial: 32.1% (95% IC 32.0.98-32.102) - Prevalencia Centroamérica: 15.5% - Prevalencia Suramérica: 27.7% - Prevalencia Norteamérica: 41.1% - Prevalencia África: 29.6 % - Prevalencia Europa: 15.5 % - Prevalencia Asia: 45.5%
Distribución de Genotipos	- Prevalencia para VPH genotipo 16: 0.03 (95% IC 0.02-0.04) - Prevalencia para VPH genotipo 18: 0.011 (95% IC 0.01-0.02)	- Este Asia; 10 primeros 16, 18, 58, 56, 52, 51, 35, 33, 68 y 45 (orden descendente) Prevalencia VHP 16 y 18 representa 34.9% - Sureste Asia: 10 primeros 52, 16, 58, 18, 66, 59, 51, 56, 39 y 45 (orden descendente) Prevalencia VHP 16 y 18 representa 13.5% - Este Asia; VPH 6 (2.8%) 11 (1.8%) - Sureste Asia; VPH 6 (2.5%) 11 (2.0%)	-Prevalencia Mundial VPH 16: 9.5% -Prevalencia Mundial VPH 18: 6.2% -Prevalencia Mundial: VPH 33, 52 y 58: 0.3%
Otras observaciones	Hubo diferencias regionales marcadas.	Análisis adicional de 2 estudios casos y controles reportan una prevalencia mayor en mujeres TS que en la población en general: OR 9.4 (95% IC 4.0-21.9, P<0.001)	VPH 16 predominante en casi todas las regiones excepto Sudáfrica. Prevalencia es mayor en países menos desarrollados 42.2% que en los mas desarrollados 22.6%

Tabla 1. Extracción de datos de las revisiones sistemáticas seleccionadas (Continuación)

ARTÍCULO	Zou 2012	Hartwig 2012	Guan 2012
Objetivo	Determinar la prevalencia de infección anal por VPH en hombres que tienen sexo con hombres con VIH negativo	Estimación de la carga de enfermedad por VPH relacionadas a cáncer y enfermedades no malignas en hombres.	Describir la relación de los tipos de VPH de alto riesgo con los diferentes estados de la citología cervical.
Países	EEUU (13 ciudades), Canadá (Vancouver), México (Cuernavaca), Brasil (Sao Paulo)	Europa (26 países)	África, América (Norte, centro y sur), Asia (Este, Centro y Oeste), Europa y Oceanía
Criterios de selección	- Estudios en hombres que tienen sexo con hombres VIH negativos	Solo artículos que muestren datos en población europea	- Estudios con detección VPH por PCR - Estudios que reporten prevalencia del tipo específico de VPH
Edad	No especifica intervalo de edad, solo <20 años, 21-25 años y >25 años	No especifica intervalo de edad, solo <25 años, 25-29 años y >30 años	Sin restricciones
Ámbitos de estudio	Población de varones en general y captados en clínicas de ITS	Población de varones en general	Mujeres: 266611 con citología normal, 66201 citología anormal y 36374 con cáncer cervical invasivo
N° artículos incluidos	6 (1893 participantes)	No especifica en número total de artículos	423 (369186 participantes)
Bases	MEDLINE, EUROGIN, conferencia internacional de VPH.	MEDLINE	MEDLINE
Fecha de la búsqueda	No especifica	Enero 1990 - Noviembre 2010	Enero 1990 - Noviembre 2011

ARTÍCULO	Zou 2012	Hartwig 2012	Guan 2012
Frecuencia	- Prevalencia general no reportadas	- Prevalencia en cavidad oral : 0-18% - Prevalencia en sujetos con ITS: 15.3% - Prevalencia en homosexuales sin VIH en infección anal por VPH : 32.8%-68.0% -Prevalencia en heterosexuales sin VIH en infección anal por VPH : 46.0-68.2% - Prevalencia de infección en el pene por VPH: 2.2%-72.0 % * Prevalencia de infección en pene por VPH en sujetos con compañera con NIC: 72.9% (95% IC 65.8-79.3)	-Prevalencia general de Infección por VPH mujeres con citología normal: 12% -Prevalencia por regiones de Infección por VPH mujeres con citología normal: Centro/Suramérica: 24% Norteamérica: 24% Europa: 9% África: 22% Occidental/Central Asia: 8% Oceanía: 33%
Distribución de Genotipos	<u>Prevalencia por edades y genotipos:</u> <20 años: VPH 6: 0-17%; VPH 11: 0-17%; VPH 16: 0-14% y VPH 18: 0-20% 21-25 años: VPH 6: 8-19%; VPH 11: 0-8%; VPH 16: 0-18% y VPH 18: 3-8% > 25 años: No reporta	Prevalencia de genotipos de alto riesgo en cavidad oral: 3.8%-14.5% Prevalencia de genotipos de alto riesgo en pene de sujetos con compañeras con NIC: 12.8%-58.5%	Prevalencia según genotipo VPH mujeres con citología normal: <u>Mundial:</u> <u>Centro/Suramérica:</u> VPH 16: 20.4% 16.1% VPH 18: 8.4% 6.2% VPH 58: 6.3% 5.9% VPH 45: 4.8% 3.4% VPH 33: 4.7% 4.5%
Otras observaciones	No reporta prevalencias en general de infección anal por VPH.	*Estos sujetos pertenecen a grupo de riesgo (VIH+, homosexuales, con ITS, múltiples parejas sexuales)	No se encuentra fuertes diferencias en los tipos de VPH entre las mujeres con citología normal y aquellas con lesiones premalignas.

Tabla 1. Extracción de datos de las revisiones sistemáticas seleccionadas (Continuación)

ARTÍCULO	Smith 2011	Dos Santos 2011	Larke 2011
Objetivo	Describir datos globales de la infección por VPH en hombres y su distribución por edad.	Revisar los estudios realizados sobre infección de VPH en cavidad oral en niños	Describir la asociación entre la circuncisión y la infección genital por VPH en hombres
Países	América, Europa. Asia y África	Japón	África (Uganda, Sudáfrica y Kenya), América (EEUU, Canadá, México y Brasil), Asia (Tailandia y Filipinas), Europa (Dinamarca, España, Francia y Holanda)
Criterios de selección	- Estudios con detección VPH por PCR - Estudios que tenían datos de edad - Estudios con más de 20 sujetos por grupo de edad.	Estudios con infantes, preescolares, escolares y adolescentes	- Estudios con detección VPH por PCR - Estudios en varones homosexuales fueron excluidos
Edad	No especifica intervalo de edad, solo <20 años, 21-25 años y >25 años	No especifica intervalo de edad	Sin restricciones
Ámbitos de estudio	Población de varones de bajo riesgo	Población de niños sanos sin VIH	Población general, reportes de la consulta externa y clínicas de ITS
N° artículos incluidos	26 (bajo riesgo) y 36 (alto riesgo) 14800 participantes	03	43
Bases	MEDLINE	No menciona las bases de datos usadas	MEDLINE y EMBASE
Fecha de la búsqueda	01 Enero 1989-30 Junio 2009	No menciona fecha de búsqueda	Hasta 15 Septiembre 2010

ARTÍCULO	Smith 2011	Do Santos 2011	Larke 2011
Frecuencia	<i>Población de bajo riesgo</i> <u>-Prevalencia general de VPH</u> Suramérica (Chile y Colombia): 18%-84% Centroamérica: 8.7%-50% Norteamérica: 8%-65.4% Asia: 8%-27% Europa: 3.5%-33.8% África: 54%-57% <i>Población de alto riesgo</i> <u>- Prevalencia general de VPH</u> Suramérica (Argentina, Brasil, Chile y Colombia): 25.7%-68.8% Norteamérica: 28.2%-93% Asia: 13.8%-66.7% Europa: 2.2%-76.7%	- Prevalencia de infección por VPH en cavidad oral de niños sanos: 12.% a 48.1%	-Prevalencia de infección en el pene de varones circuncidados VIH negativos: 9%-83% -Incidencia de infección en el pene de varones circuncidados VIH negativos: 21%-50% -Incidencia de infección en pene por VPH en una Cohorte de Militares VIH negativos de México, 12 meses de seguimiento: 21%

ARTICULOS	Smith 2011	Do Santos 2011	Larke 2011
Distribución de Genotipos	<i>Población de bajo riesgo</i> <i>- Prevalencia VPH alto riesgo</i> Suramérica (Chile): 8.3% Centroamérica: 6%-34.8% Norteamérica : 20%-29% Asia : 1.3%-8% Europa : 2.3% África: 18.5%-42.4% <i>- Prevalencia general VPH Bajo riesgo:</i> 0.1% -43% <i>Población de alto riesgo</i> <i>- Prevalencia VPH alto riesgo</i> Suramérica (Brasil y Colombia): 2.8%-32% Norteamérica: 20.4%-79% Asia: 4.3%-15.4% Europa: 19.3%-62% <i>- Prevalencia general VPH bajo riesgo:</i> 2.2% -49.1%	-Prevalencia de infección por VPH 16 cavidad oral de niños sanos: 29.7% -Prevalencia de infección por otros tipos de VPH (1,2 y 75) en cavidad oral de niños sanos: 16.2%	No especifica distribución por genotipos de alto riesgo o bajo riesgo de VPH
Observaciones	No se realizó Meta-Análisis con las frecuencias halladas, no reporta IC	La presencia de manifestaciones clínicas de VPH oral en niños está relacionada a abuso sexual.	Encuentra relación de protección entre pacientes circuncidados y los que no lo son para infección genital por VPH

Tabla 1. Extracción de datos de las revisiones sistemáticas seleccionadas (Continuación)

ARTÍCULO	Tricco 2011	Kreimer 2010	Ayres 2010
Objetivo	Determinar la prevalencia de VPH cervical confirmada por detección de ADN.	Determinar la prevalencia de infección en cavidad oral por VPH en individuos libres de cáncer	Estimar la prevalencia de infección cervical por VPH en mujeres de Brasil
Países	Canadá	Europa, EEUU, Canadá, Japón, Sudáfrica y Brasil	Brasil
Criterios de selección	-Estudios que utilicen técnicas de PCR/HC - Mujeres canadienses no vacunadas previamente contra VPH	- Estudios en individuos sin VIH o cáncer - Estudios que utilicen técnicas de PCR/HC -Solo publicaciones en inglés.	- Estudios en mujeres de Brasil -Estudios que incluyan resultados de citología cervical y método de detección de VPH - Excluyo estudios con citología anormal
Edad	Mujeres: 20 a 64 años en 06 estudios, los demás no especifica grupos etarios	No especifica intervalo de edad	No refiere rangos de edad
Ámbitos de estudio	Población de mujeres en general	Población en general	Mujeres con citología cervical normal
N° artículos incluidos	30	18 (4581 participantes)	14
Bases	EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library y POPLINE	MEDLINE	MEDLINE, LILACS y SciELO
Fecha de la búsqueda	Inicio hasta 2009	Enero 1997 - Junio 2009	1989-2008

ARTÍCULO	Tricco 2011	Kreimer 2010	Ayres 2010
Frecuencia	- <u>Prevalencia general de VPH en población de bajo riesgo:</u> 12.3%- 40.4% - <u>Prevalencia general de HR-VPH en población de bajo riesgo:</u> 6.1%-21.8% Ambas Prevalencias en mujeres sin alteraciones citológicas cervicales.	- <u>Prevalencia de infección por VPH en cavidad oral:</u> General: 4.5% (95% IC 3.9-5.1) Países desarrollados: 3.6% (95% IC 3.0-4.2) Países en desarrollo: 7.3% (95% IC 5.6-9.3) Población bajo riesgo: 2.9% (95% IC 2.3-3.5) Población de alto riesgo: 8.3% (95% IC 5.3-12.3)	-Prevalencia de infección cervical por VPH en mujeres con citología normal mediante técnicas de PCR: 14.3%-24.5% -Prevalencia de infección cervical por VPH en mujeres con citología normal mediante técnicas de HC: 10.4%-14.3%
Distribución de Genotipos	- <u>Prevalencia para VPH por genotipo con citología normal:</u> VPH 16: 7.9% (95% IC 4.9-11.0) VPH 18: 3.6% (95% IC 1.6-5.6) VPH 31: 2.1% (95% IC 0.1-4.1) VPH 52: 1.4% (95% IC 0.1-2.7)	- <u>Prevalencia de VPH 16:</u> General:1.3% (95% IC 1.0-1.7) Países desarrollados: 0.7% (IC 0.5-1.1) Países en desarrollo; 4.3% (IC 2.9-6.9) - <u>Prevalencia general de otros tipos de VPH carcinogénicos:</u> 3.5% (95% IC 3.0-4.1)	-Prevalencia VPH 16: 5.3% -Prevalencia VPH 33: 2.0% -Prevalencia VPH 53: 4.0% -Prevalencia VPH 6: 2.0% -Prevalencia VPH 54: 2.0% -Prevalencia VPH 72: 4.0%
Otras observaciones	La prevalencia específica por edad fue mayor en menores de 20 años (hasta 47%) y sufrió un descenso lento al aumentar la edad (11.3% en mayores de 60 años)	Población de bajo riesgo: Pacientes en clínicas dentales Población de alto riesgo; Trabajadoras sexuales	No se realizó Meta-Análisis por la Heterogeneidad de los estudios

Tabla 1. Extracción de datos de las revisiones sistemáticas seleccionadas (Continuación)

ARTÍCULO	Bruni 2010	Bae 2008	Smith 2008
Objetivo	Determinar la prevalencia de VPH por grupos de edad y los tipos de VPH en mujeres con citología cervical normal	Determinar la distribución de la infección por VPH en mujeres Coreanas	Determinar la prevalencia de VPH por grupos de edad y los tipos de VPH en mujeres con citología cervical normal
Países	Europa, América, África y Asia	Corea	África y Europa (Este, oeste, norte y sur), América (Central, norte y sur), Asia (Este, Sureste, Centrosur, Japón y Taiwán)
Criterios de selección	-Estudios que utilicen técnicas PCR/HC -Artículos con revisión por pares -Estudios con más de 20 sujetos por grupo de edad - Estudios de	- Estudios en mujeres coreanas. -Estudios que describan los resultados de la citología cervical -Estudios que describan método de detección por ADN de VPH -Estudios incluyan detección de VPH tipos 16 y 18 u otro tipo de VPH	- Artículos con revisión por pares - Estudios con detección VPH por PCR/HC - Estudios con al menos 100 sujetos - No resúmenes de conferencias
Edad	Mujeres: <20 a >55 años	No reporta intervalos de edad	Sin restricciones
Ámbitos de estudio	Mujeres con citología normal	Mujeres	Mujeres con citología cervical normal
Nº artículos incluidos	194 (1016719 mujeres participantes)	18 (13842 mujeres participantes)	375 (576281 mujeres participantes)
Bases	MEDLINE	MEDLINE, KMBase y KoreaMed	PubMed
Fecha de la búsqueda	Enero 1989-Marzo 2007	1995- Abril 2007	2000-2011

ARTÍCULO	Bruni 2010	Bae 2008	Smith 2008												
Frecuencia	- <u>Prevalencia cervical de VPH:</u> Mundial: 11.7% (95% IC 11.6-11.7) América: 11.5% (95% IC 11.4-11.6) Asia: 9.4% (95% IC 9.2-9.6) África; 21.1% (95% IC 20.2-22.0) Europa: 14.2% (95% IC14.1-14.4) Perú: 3.8%-17.7% -Prevalencia por edades fue mayor en < 25 años: 24.0% (95% IC 23.5-24.5)	-Prevalencia general en mujeres con citología normal: 23.9% (95% IC 23.8-24.1)	Población de bajo riesgo <u>-Prevalencia general de VPH</u> Centro y Suramérica : 5.9%-64.3% Norteamérica: 8%-65.4% Asia: 8%-27% Europa: 3.5%-33.8% África: 54%-57% Perú: 13.4%												
Distribución de Genotipos	- <u>Prevalencia Mundial por tipo VPH:</u> VPH 16: 3.2% VPH 18: 1.4% VPH 52: 0.9% VPH 31: 0.8% - <u>Prevalencia en América Latina:</u> VPH 16: 3.3% VPH 18 y 31: 1.2% VPH 6: 0.9%	- <u>Prevalencia por tipo VPH en mujeres con citología cervical normal:</u> VPH Alto riesgo: 16.7% VPH Bajo riesgo: 3.8% VPH 16: 6.0% VPH 58: 2.3% VPH 18: 1.0% VPH 52: 0.9% VPH 56: 0.9%	- Población de bajo riesgo <u>- Prevalencia regional por tipo VPH</u> <table><tr><th>Alto riesgo</th><th>Bajo riesgo</th></tr><tr><td>Argentina: 10.1-16.0%</td><td>5.0-22%</td></tr><tr><td>Brasil: 11.6-42.7%</td><td>9.7-22.8%</td></tr><tr><td>Chile: 9.1%</td><td>3.7%</td></tr><tr><td>Colombia: 11.4%</td><td>3.2%</td></tr><tr><td>VPH16: 2.4-19.8%</td><td>VPH 18: 0.5%-2.1%</td></tr></table>	Alto riesgo	Bajo riesgo	Argentina: 10.1-16.0%	5.0-22%	Brasil: 11.6-42.7%	9.7-22.8%	Chile: 9.1%	3.7%	Colombia: 11.4%	3.2%	VPH16: 2.4-19.8%	VPH 18: 0.5%-2.1%
Alto riesgo	Bajo riesgo														
Argentina: 10.1-16.0%	5.0-22%														
Brasil: 11.6-42.7%	9.7-22.8%														
Chile: 9.1%	3.7%														
Colombia: 11.4%	3.2%														
VPH16: 2.4-19.8%	VPH 18: 0.5%-2.1%														
Otras observaciones	Perú apporto 03 estudios a esta revisión que incluían población de Lima y de San Martín	La prevalencia de infección cervical por VPH se incrementó desde la citología normal, lesiones premalignas hasta lesiones malignas donde llego a 95.8%	La mayor prevalencia general en la región fue en Argentina y la menor en Bolivia. En Perú el estudio fue basado en controles hospitalarios. Prevalencias más altas en mujeres menores de 25 años												

Tabla 1. Extracción de datos de las revisiones sistemáticas seleccionadas (Continuación)

ARTÍCULO	De Sanjosé 2007	Dunne 2006	Revzina 2005
Objetivo	Determinar la prevalencia de VPH y los genotipos de alto riesgo en mujeres con citología normal	Revisar los estudios en hombres con infección anogenital asintomática y la prevalencia de los tipos de VPH	Identificar las características de la prevalencia y la incidencia de infección por VPH
Países	Europa, América, África y Asia	Asia, Europa, América (México, Colombia y Brasil)	Estados Unidos de América (EEUU)
Criterios de selección	-Estudios que den datos de prevalencia en mujeres con citología normal -Estudios que usen PCR/HC -Estudios con más de 100 resultados de citología. - Detalles del método de recolección	- Estudios en varones asintomáticos - Estudios con más de 20 participantes - Excluyó estudios en niños - Excluyó inmunosuprimidos	- Estudios realizados en EEUU -Estudios en población joven y adolescente - Estudios con descripción de los métodos estadísticos usados para calcular prevalencia
Edad	Mujeres <25 años a >54 años	Mayores de 12 años de edad en adelante	No refieren media de edad
Ámbitos de estudio	Mujeres con citología normal	Hombres en general tanto con bajo riesgo y alto riesgo para infección anogenital por VPH	Población reclutada en clínicas universitarias, centro planificación familiar, clínicas de ITS, y clínicas locales de adolescentes
N° artículos incluidos	78 (157879 participantes)	40	23
Bases	MEDLINE, Cochrane Library y LILACS	MEDLINE	MEDLINE
Fecha de la búsqueda	Enero 1995 - Enero 2005	Enero 1990 - Febrero 2006	1994-2004

ARTÍCULO	De Sanjosé 2007	Dunne 2006	Revzina 2005
Frecuencia	-Prevalencia Mundial: 10.4% (95% IC 10.2-10.7) Prevalencia Centroamérica: 20.4% Prevalencia Suramérica: 12.3% Prevalencia Norteamérica: 11.3% Prevalencia África: 22.1 % Prevalencia Europa: 8.1 % Prevalencia Asia: 8.0%	- Prevalencia general: 1.3% a 72.9% -Prevalencia en Centroamérica y Suramérica (México, Brasil y Colombia): 15.3% a 70.0% dependiendo del tipo de población estudiada, alto riesgo o bajo riesgo para infección por VPH	-Prevalencia de infección genital por VPH: 13.9%-83.7% -Incidencia de infección genital por VPH: 24%-54%
Distribución de Genotipos	- <u>Prevalencia Mundial por tipo VPH:</u> VPH 16: 2.5% VPH 18: 0.9% VPH 31: 0.7% VPH 58: 0.6% - <u>Prevalencia en Suramérica:</u> VPH 16: 3.3% VPH 45: 0.9% VPH 58: 1.4% VPH 31: 0.9% VPH 18: 1.2%	- <u>Prevalencia Mundial por tipo VPH:</u> VPH alto riesgo: 1.3%-58.6% VPH bajo riesgo: 0%-43% - <u>Prevalencia en Centro/Suramérica:</u> VPH alto riesgo: 9.7%-35.6% VPH bajo riesgo: 0.5%-23.9%	-Prevalencia de VPH alto riesgo: 13.9%-68% -Prevalencia de VPH bajo riesgo: 9%-19.8% -Incidencia VPH 16: 10.4%-11.7%
Otras observaciones	Solo se revisaron artículos en inglés, francés y español Prevalencia en zonas menos desarrolladas fue 15.5% y en desarrolladas fue 10.0%	Incluyó estudios de serología para VPH, solo 12 estudios fueron de detección de ADN para VPH	La incidencia fue mayor en mujeres universitarias y en aquellas que eran vírgenes y debutaban sexualmente.

HALLAZGOS ESPECIFICOS

Se presentan los estudios seleccionados sobre frecuencia de infección por virus del papiloma humano y su distribución de genotipos en población no oncológica.

- *De Anderson et al 2013:* Revisión sistemática de 21 estudios, que tuvo por objetivo determinar la prevalencia de infección por virus del papiloma humano (VPH) y a su vez identificar los genotipos de VPH considerados de alto riesgo oncológico en mujeres con citología cervical normal, los estudios incluidos se circunscribían al Reino Unido e Irlanda del Norte. Presenta una prevalencia general ajustada para infección cervical por VPH de alto riesgo oncogénico (HR-HPV) de 12% (95% IC 10-14%), además proporciona la prevalencia por edades siendo muy notorio una mayor prevalencia de infección cervical por HR-HPV entre las mujeres de grupos etarios 20-24 años (27%) y las de 25-29 años (19%) siguiendo posteriormente una tendencia descendente entre los demás grupos de edad como se muestra en la tabla 1. En cuanto a la distribución por genotipos en este estudio se presenta una prevalencia ajustada para VPH 16 de 3% (95% IC 2.0-4.0%) y para el VPH 18 de 1.1% (95% IC 1.0-2.0%). Hubo variaciones regionales marcadas en este estudio pues la prevalencias fueron muy diferentes dependiendo de la procedencia de los estudios incluidos en esta revisión sistemática y además no se hizo la disquisición entre población de alto o bajo riesgo para infección para VPH.
- *Peng et al 2012:* Revisión sistemática de 14 estudios con un total de 4198 participantes, tuvo por objetivo determinar la prevalencia de infección cervical por VPH y también identificar los genotipos de VPH en mujeres trabajadoras sexuales (TS), los estudios incluidos fueron de Asia y procedentes de países como Japón, China, Corea, Tailandia, India entre otros. Reportan prevalencias para infección por VPH en TS que oscilan entre 12% a 84%, siendo más prevalente la infección en TS entre las del grupo etario menor de 25 años 59.3% (95% IC 43.0-73.8) disminuyendo la prevalencia en TS mayores de 30 años. Con respecto a la distribución de los genotipos la prevalencia conjunta de los genotipos de VPH 16 y 18 es de 34.9% mientras para el genotipo de VPH 6 fue entre 2.5% a 2.8% y para el VPH 11 fue 1.8% a 2.0%. Cabe resaltar que al Sur de Asia el VPH 52 desplaza al VPH 16 en cuanto a la mayor presencia en TS. Adicionalmente este estudio realiza una análisis de 2 estudios de casos y controles y reporta una mayor asociación entre la infección por VPH en TS respecto a la población general OR 9.4 (95% IC 4.0-21.9; p<0.001).

- *Vinodhini. et al 2012*: Revisión sistemática que incluyó 120 estudios con un total de 576281 participantes, tenía por objetivo estimar la prevalencia de genotipos de VPH y sus factores de riesgo asociados en mujeres con citología cervical normal y anormal, los estudios tuvieron un ámbito mundial África, América, Asia y Europa . Refiere una prevalencia mundial de 32.1% (95% IC 32.098-32.012), en cuanto a los datos regionales refiere en Centroamérica una prevalencia de 15.5% mientras que para Suramérica de 27.7%, a su vez Asia fue el sitio que mostro la prevalencia más alta con 45.5%. Respecto de la distribución de genotipos el VPH 16 obtuvo una prevalencia mundial de 9.5% , VPH 18 reporto una prevalencia mundial de 6.2% y asimismo la prevalencia mundial para VPH 33,52 y 58 en conjunto fue 0.3%. El VPH 16 fue el genotipo predominante a excepción de Sudáfrica. Adicionalmente reportan una prevalencia mayor de infección cervical por VPH en países menos desarrollados que en los más desarrollados 42.2% y 22.6% respectivamente.
- *Zou et al 2012*: Revisión sistemática que incluyó 6 estudios con un total de 1893 participantes, tuvo por objetivo determinar la prevalencia infección anal por VPH en hombres que tiene sexo con hombres y que no sean portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los estudios incluidos fueron realizados en América, en países como Canadá (Vancouver), EEUU (13 ciudades), México (Cuernavaca) y Brasil (Sao Paulo). No reportan prevalencia general de todos los estudios incluidos pero si reportan distribución de genotipos de VPH por edades en los de bajo riesgo VPH 6 y 11 para menores de 20 años de 0-17% para ambos genotipos de bajo riesgo; entre los 21-25 años de 8%-19% (VPH 6) y 0-8% (VPH 11). Asimismo para los genotipos de alto riesgo en los menores de 20 años 0-14% para VPH 16 y 0-20% para VPH 18; entre los 21-25 años 0-18% para VPH 16 y 0-8%.
- *Hartwig et al 2012*: Revisión sistemática que tenía por objetivo estimar la carga de enfermedad por infección de VPH relacionado a cáncer y a enfermedades no malignas, los estudios recopilados pertenecían a 26 países de Europa, la población estudiada fueron varones en general tanto de bajo riesgo, como de alto riesgo (con ITS, múltiples parejas sexuales, VIH positivo) se extrajo la información para esta sinopsis de las frecuencias de infección por VPH en población sin manifestaciones clínicas de infección por VPH. Reportan prevalencias para infección por VPH en cavidad oral: 0-18% resaltando que estos sujetos eran poblaciones de bajo riesgo, atendidos en clínicas estomatológicas y heterosexuales; a su vez reportan prevalencia de infección en el pene en varones heterosexuales 32.8%-68.0% mientras que para los varones

homosexuales la infección del pene por VPH es 46.0-68.2%. Para la distribución los genotipos de alto riesgo la prevalencia en cavidad oral fue de 3.8%-14.5% y para la prevalencia de genotipos de alto riesgo en pene de sujetos con compañeras con neoplasia intracervical (NIC) fue 12.8%-58.5%.

- *Guan et al 2012*: Revisión sistemática que tenía por objetivo describir la relación de los tipos de VPH de alto riesgo con el estado de la citología cervical, se incluyeron 423 estudios de un total de 369186 participantes, 266611 fueron mujeres con citología normal (72%), 66201 mujeres con citología anormal y 36374 con cáncer cervical invasivo el estudio abarco información de los cinco continentes. Reportan una prevalencia general para infección cervical por VPH en mujeres con citología normal de 12%, mientras que para el ámbito regional Centro/Suramérica y Norteamérica reporta una prevalencia cervical de infección por VPH de 24% en ambos casos, la prevalencia más baja la registra Europa con 9% y la más alta Oceanía con 33% siempre en mujeres con citología cervical normal. En cuanto a la distribución de genotipos a nivel mundial la prevalencia son: VPH 16: 20.4%, VPH 18: 8.4%, VPH 58: 6.3%, VPH 45: 4.8% y VPH 33: 4.7%, de esa misma forma a nivel de Centro/Suramérica la distribución de genotipos tiene valores similares a la prevalencia mundial a excepción del genotipo 33 que está en cuarto lugar: VPH 16: 16.1%, VPH 18: 6.2%, VPH 58: 5.9%, VPH 33: 4.5% y VPH 45: 3.4%. Como información adicional los autores mencionan no encontrar diferencias muy marcadas entre las prevalencias de mujeres con citología cervical normal y las que tenían lesiones premalignas., mientras que en cáncer cervical invasivo la presencia de infección por VPH de alto riesgo era de casi 100%.
- *Smith et al 2011*: Revisión sistemática que tenía por objetivo describir datos globales de la infección genital por VPH en varones, esta revisión incluyó 26 estudios en varones de bajo riesgo y 36 estudios en varones alto riesgo con un total de 14800 participantes distribuidos a nivel de América, Asia, Europa y África. Reportan para los varones de bajo riesgo una prevalencia regional en Suramérica (Chile y Colombia) que oscila entre 18% a 84%, en Centroamérica el rango oscila de 8.7% a 50% y para Norteamérica la prevalencia está entre 8% a 65.4%, en el resto del orbe la mayor prevalencia estuvo en África en el orden de 54% a 57%. En cuanto a los varones de alto riesgo la prevalencia regional hallada fue para Suramérica (Argentina, Brasil, Chile y Colombia) entre 25.7% a 68.8%, encontrando las mayor prevalencia en varones de alto riesgo en Norteamérica 28.2%-93%. Para la distribución de genotipos en

población de varones de bajo riesgo, se evidencia una prevalencia para genotipos de alto riesgo oncológico en Suramérica de 8.3% procediendo de un solo estudio realizado en Chile, asimismo para Centroamérica la prevalencia fue de 6.0% a 34.8% y para Norteamérica 20% a 29%, la prevalencia más baja provino de Asia en un rango de 1.3% a 8.0%. En cambio para la población de varones de alto riesgo la presencia de genotipos oncológicos fue para Suramérica (Brasil y Colombia) de 2.8% a 32%, Norteamérica presentó la mayor prevalencia de infección genital en varones de alto riesgo 20.4%-79% para estos genotipos oncológicos respecto a otras regiones. También se presenta prevalencia en genotipos de bajo riesgo para ambas poblaciones siendo la prevalencia de genotipo de bajo riesgo oncológico en población de bajo riesgo de 0.1% a 43% y para la población de alto riesgo fue de 2.2% a 49.9%.

- *Do Santos et al 2011*: Revisión sistemática que tenía como objetivo revisar los estudios realizados sobre infección de VPH en cavidad oral en niños, recopila 03 estudios realizados en Japón. Refiere una prevalencia de infección por VPH en cavidad oral de niños sanos entre 12% a 48.1%. Para la distribución de genotipos la prevalencia de VPH 16 en cavidad oral fue 29.7% y para genotipos de bajo riesgo (VPH 1,2 y 75) la prevalencia fue de 16.2%, adicionalmente asocian la presencia de VPH en cavidad oral de niños con el abuso sexual.
- *Larke et al 2011*: Revisión sistemática que tenía como objetivo describir la asociación entre la circuncisión y la infección genital por VPH en hombres, incluyó 43 estudios a nivel de Europa, Asia, África y América (EEUU, México y Brasil). Reportan una prevalencia mundial de infección por VPH en el pene en varones circuncidados sin VIH de 9%-83% y una Incidencia mundial en este mismo grupo de 21%-50%, a nivel regional la incidencia de infección genital por VPH fue 21% en una cohorte de militares seguidos un año en México. Los genotipos de VPH no son reportados en esta revisión sistemática, finalmente los autores encuentran una relación de protección entre pacientes circuncidados para infección genital por VPH comparados con los varones no circuncidados.
- *Tricco et al 2011*: Revisión sistemática que tuvo por objetivo determinar la prevalencia de infección cervical por VPH confirmada por detección de ADN, incluyó 30 estudios todos llevados a cabo en Canadá. Reportan una prevalencia general de 12.3% a 40.4% en población de bajo riesgo así como una prevalencia general de infección cervical por VPH de alto riesgo oncológico entre 6.1% a 21.8% para esta población de bajo riesgo.

Asimismo la prevalencia de infección cervical por VPH según genotipos en mujeres con citología normal fue VPH 16: 7.9% (95% IC 4.9-11.0), VPH 18: 3.6% (95% IC 1.6-5.6), VPH 31: 2.1% (95% IC 0.1-4.1) y VPH 52: 1.4% (95% IC 0.1-2.7), los autores también evidencian que la prevalencia específica por edad fue mayor en menores de 20 años (hasta 47%) y sufrió un descenso paulatino al aumentar la edad (11.3% en mayores de 60 años).

- *Kremer et al 2010*: Revisión sistemática que tenía por objetivo determinar la prevalencia de infección en cavidad oral por VPH en individuos libres de cáncer, se incluyeron 18 estudios con un total de 4581 participantes, estos participantes fueron divididos en población de bajo riesgo reclutados de clínicas odontológicas y población de alto riesgo constituida por trabajadoras sexuales, los estudios procedían de Europa (España, Finlandia, Reino Unido y Grecia), EEUU, Canadá, Japón, Sudáfrica y Brasil. Reporta 4.5% (95% IC 3.9-5.1) de prevalencia general para infección en cavidad oral por VPH, para países en desarrollo la prevalencia es 7.3% (95% IC 5.6-9.3) comparada con 3.6% (95% IC 3.0-4.2) en los países desarrollados; en cuanto a la población de bajo riesgo encuentran 2.9% (95% IC 2.3-3.5) de prevalencia mientras que para la población de alto riesgo la prevalencia es 8.3% (95% IC 5.3-12.3). Del mismo modo en la distribución de los genotipos en cavidad oral la prevalencia de VPH 16 en general fue de 1.3% (95% IC 1.0-1.7), en países desarrollados 0.7% (IC 95% 0.5-1.1) y en países en desarrollo 4.3% (IC 2.9-6.9), asimismo reportan prevalencia general de otros tipos de VPH de alto riesgo oncológico en 3.5% (95% IC 3.0-4.1).
- *Ayres et al 2010*: Revisión sistemática que tuvo como objetivo estimar la prevalencia de infección cervical por VPH en mujeres con citología cervical normal en Brasil, incluyó 14 estudios de diferentes regiones de Brasil. Reportan una prevalencia de infección cervical por VPH en mujeres con citología normal entre 14.3% a 24.5%. En esta revisión se presenta las prevalencias de los principales genotipos de alto y bajo riesgo oncológico siempre en mujeres con citología cervical normal tal como sigue: VPH 16: 5.3% VPH 33: 2.0% VPH 53: 4.0%, VPH 18 0.5% VPH 6: 2.0% VPH 54: 2.0% VPH 72: 4.0%. No se pudo realizar Meta-análisis para obtener una prevalencia de todos los estudios por la heterogeneidad entre los diferentes estudios.
- *Bruni et al 2010*: Revisión sistemática que tenía por objetivo determinar la prevalencia de infección por VPH por grupos de edad así como la distribución de los genotipos en mujeres con citología cervical normal, incluyó 194 estudios con un total de 1016719

mujeres con citología cervical normal con distintos rangos de edad, los estudios fueron procedentes de Europa, Asia, América y África. Reportan una prevalencia mundial para infección cervical de 11.7% (95% IC 11.6-11.7), para el continente América la prevalencia fue de 11.5% (95% IC 11.4-11.6), mientras que la prevalencia mas alta esta en África con 21.1% (95% IC 20.2-22.0). En esta revisión ofreció datos de Perú sacados de 03 estudios, dos realizados en Lima y uno en San Martín, con una prevalencia de infección cervical por VPH que oscila entre 3.8% a 17.7%. A su vez la prevalencia fue mayor en el grupo etario menor de 25 años con 24% (95% IC 23.5-24.5). Respecto de la distribución de los genotipos la prevalencia mundial por VPH 16 fue 3.2%, VPH 18 fue 1.4%, VPH 52 fue 0.9% y VPH 31 fue 0.8% mientras que a nivel de América Latina VPH 16 tuvo una prevalencia de 3.3%, VPH 18 y VPH 31 juntos tenía una prevalencia de 1.2% adicionalmente VPH 6 considerado de bajo riesgo tuvo una prevalencia en América Latina de 0.9%. También evidencian que no hay mucha diferencia entre prevalencia de infección cervical ajustada por edad, año de estudio y tipo de test para detección de VPH entre los países menos desarrollados y los países más desarrollados, 11.3% (95% IC 11.2-11.3) y 11.8% (95% IC 11.6-12.0) respectivamente.

- *Bae et al 2008*: Revisión sistemática que tenía como objetivo determinar la distribución de la infección por VPH en mujeres coreanas con y sin citología normal, incluyo 18 estudios con un total de 13842 mujeres participantes. Reportan prevalencia en mujeres con citología cervical normal de 23.9% (95% IC 23.8-24.1). En cuanto a la prevalencia por genotipos reportan VPH de alto riesgo en 16.7% y VPH de bajo riesgo en 3.8% siempre en mujeres con citología cervical normal, asimismo la prevalencia de VPH 16 fue 6.0%, VPH 58 fue 2.3%, VPH 18 fue 1.1%, VPH 52 fue 0.9% y por ultimo VPH 56 en 0.9%. Los autores también evidencian un incremento en la prevalencia de infección cervical por VPH desde la citología cervical normal, pasando por las lesiones premalignas y en cáncer cervical invasivo donde la prevalencia de infección por VPH llegó a 95.8%.
- *Smith et al 2008*: Revisión sistemática que tuvo por objetivo determinar la prevalencia de VPH por grupos de edad y la distribución de genotipos en mujeres con citología cervical normal, incluyó 375 estudios con un total de 576281 mujeres participantes, los estudios procedían de Europa, América, Asia y África. Reportan en población de bajo riesgo prevalencia general de infección cervical por VPH en Centro y Sudamérica que oscila entre 5.9% a 64.3%, mientras que en Norteamérica fue entre 8% a 13.4%,

siendo África la región con mayor prevalencia en el orden de 54.4% a 57.0%. En cuanto a Perú este estudio reporta 13.4% de prevalencia para infección cervical en poblaciones de bajo riesgo, siendo Argentina la región con mayor prevalencia y Bolivia la que tuvo menos prevalencia de infección cervical por VPH para población de bajo riesgo. En poblaciones de alto riesgo la prevalencia regional para Centro y Suramérica oscila entre 17.4% a 87.5% estos estudios fueron realizados en trabajadoras sexuales, pacientes con infección por VIH y prisioneras. Para la distribución de genotipos en población de bajo riesgo esta revisión indica una prevalencia regional por VPH de alto riesgo que va de 9.1% en Chile hasta 11.6% a 42.7% para Brasil, Argentina y Colombia presentan prevalencia ligeramente mayores que Chile, además a nivel de Sudamérica la prevalencia de VPH 16 osciló entre 2.4% a 19.8% y para VPH 18 fue de 0.5% a 2.1%. Adicionalmente se evidenció prevalencias más altas de infección cervical por VPH en mujeres menores de 25 años de edad.

- *De San José et al 2007*: Revisión sistemática que tuvo como objetivo determinar la prevalencia de VPH y los genotipos de alto riesgo en mujeres con citología normal, incluyó 78 estudios con un total de 157879 mujeres participantes con citología cervical normal, los estudios recopilaron datos de Europa, América, Asia y África. Reportan una prevalencia mundial de 10.4% (95% IC 10.2-10.7), para la prevalencia regional Centroamérica tiene una prevalencia de 20.4%, Suramérica 12.3%, para Norteamérica 11.3%; siendo la menor prevalencia en Asia y Europa ambas casi en 8.0% y la más alta prevalencia estuvo en África con 22.1%. Para la distribución de genotipos a nivel mundial VPH 16 presenta 2.5%, VPH 18 fue 0.9%, VPH 31 fue 0.7% y por último VPH 58 en 0.6%. A nivel de Suramérica los genotipos se distribuyeron en el siguiente orden VPH 16, VPH 58, VPH 18, VPH 45 y VPH 31 con prevalencias de 3.3%, 1.4%, 1.2%, 0.9% y 0.9% respectivamente. Adicionalmente la prevalencia general de infección cervical en zonas menos desarrolladas fue 15.5% comparada con 10.0% para zonas más desarrolladas.
- *Dunne et al 2005*: Revisión sistemática que tenía por objetivo revisar los estudios en hombres con infección anogenital asintomática y la prevalencia de los tipos de VPH, incluyó 40 estudios los datos eran procedentes de Europa, Asia y América (México, Colombia y Brasil), los participantes eran varones con bajo y alto riesgo para infección por VPH. Reportan una prevalencia general para infección anogenital por VPH en varones de 1.3% a 72.9%, la prevalencia regional en Centroamérica y Suramérica osciló entre 15.3% a 70.0% dependiendo del tipo de población estudiada, la

prevalencia fue mayor en varones de alto riesgo (varones homosexuales, pareja de mujeres con lesiones cervicales, con múltiples parejas sexuales y con ITS). En cuanto a la distribución de los genotipos la prevalencia mundial de infección anogenital en varones oscilo entre 1.3% a 58.6% y para los genotipos de bajo riesgo estuvo entre 0% a 43% obviamente es mayor en las poblaciones con mayor riesgo; a nivel regional para Centro y Suramérica la prevalencia de infección anogenital por VPH de alto riesgo fue entre 9.7% a 35.6% y para los de bajo riesgo fue de 0.5% a 23.9%.

- *Revzina et al 2005:* Revisión sistemática que tuvo como objetivo identificar las características de la prevalencia y la incidencia de infección genital por VPH en los Estados Unidos de América (EEUU), se incluyó 23 estudios de mujeres reclutadas en clínicas universitarias, centros de planificación familiar, clínicas de ITS y clínicas de adolescentes. Reportan una prevalencia de infección genital entre 13.9% a 83.7% y una incidencia de infección genital de 24.0% a 54.0% evidenciando una mayor incidencia de infección genital en mujeres vírgenes que iniciaron su debut sexual y en chicas universitarias. Para la distribución de los genotipos refieren una prevalencia de VPH de alto riesgo entre 13.9% a 68.0% y para los VPH de bajo riesgo la prevalencia estuvo entre 9% a 19.8%, asimismo la incidencia de VPH 16 fue de 10.4% a 11.7%.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

La calidad metodológica con que fueron llevadas a cabo las 18 revisiones sistemáticas incluidas en la presente sinopsis fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR (a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews) teniendo por resultado 05 revisiones de alta calidad, 12 de mediana calidad y una de baja calidad.

En cuanto a las revisiones sistemáticas que obtuvieron puntajes de alta calidad las de Peng et al 2012, Tricco et al 2011 y la de Ayres et al 2010 tuvieron un puntaje de 10 puntos, teniendo problemas solo por consignar parcialmente los métodos de evaluación a priori de la calidad científica de los estudios incluidos para Peng et al 2012 y Tricco et al 2011, mientras que Ayres et al 2010 no tenía declaración de conflictos de interés. Las otras revisiones que tuvieron puntaje alto fueron la de Anderson et al 2013 y Larke et al 2011, ambas con 9 puntos. Anderson et al 2013 tuvo problemas en no consignar una lista de estudios incluidos y excluidos además de solo indicar parcialmente el estado de exclusión de los estudios basado en el estado de su publicación y lenguaje. Por su parte Larke et al 2011 tuvo problemas porque no incluyo ningún tipo de criterio para la inclusión de los estudios según el estado de publicación o lenguaje y solo indico parcialmente los métodos de evaluación de la calidad científica a priori de los estudios incluidos en su revisión sistemática.

Por otro lado la mayoría de las revisiones sistemáticas incluidas en la sinopsis tuvieron una puntuación de mediana calidad siendo un total de 12 de ellas. Vinodhini et al 2012, Zou et al 2012, Smith et al 2011, Smith et al 2008 y De Sanjosé et al 2007 obtuvieron 7 puntos. Vinodhini et al 2012 tuvo problemas porque no especifican la existencia de al menos dos revisores independientes de extracción de datos y si hay un método para solución de divergencias, además solo utilizaron un recurso electrónico para la búsqueda de artículos, no se dispuso de un listado de estudios incluidos y excluidos de la revisión sistemática y tampoco fue evaluada la posibilidad de sesgo en esta publicación. Zou et al 2012 tuvo problemas porque solo hubo una persona encargada de la extracción de los datos y no se consigna el método de resolución de divergencias, no se incluyo el estado de la publicación o lenguaje en los criterios de inclusión o exclusión, además no se especificaron los métodos de evaluación de la calidad a priori de los estudios incluidos y tampoco se especifica si las conclusiones fueron consideradas siguiendo la calidad de los estudios incluidos. Smith et al 2011 y Smith et al 2008 tuvieron los mismos problemas al ser evaluados porque solo usaron un recurso electrónico para búsqueda de artículos,

además se consignó únicamente la lista de estudios incluidos, tampoco se especificaron los métodos usados a priori para evaluar la calidad de los estudios incluidos y por último no hubo declaración de conflictos de interés. De Sanjosé et al 2007 tuvo problemas porque el estado de la publicación y de lenguaje no fue consignado en los criterios de inclusión, tampoco se consignó un listado de estudios incluidos y excluidos, además no se consideró un método de evaluación de calidad a priori de los estudios incluidos y por ende las conclusiones no fueron consideradas tomando en cuenta la calidad de los estudios.

A su vez Guan et al 2012, Bruni et al 2010, Dunne et al 2006 y Revzina et al 2005 obtuvieron 6 puntos en la evaluación de calidad. Guan et al 2012 tuvo problemas porque solo especifico el uso de 02 extractores de datos independientes pero no consigna el método de solución de divergencias, usa solo un medio electrónico para búsqueda de información, solo consigna parcialmente en los criterios de inclusión sobre el estado y lenguaje de las publicaciones a utilizar, solo da un listado de estudios incluidos y solo refiere parcialmente que los estudios fueron evaluados en su calidad pero no refiere bajo que metodología. Bruni et al 2010 tuvo problemas porque utilizo solo un recurso electrónico para búsqueda de artículos, el estado de la publicación no fue utilizado en los criterios de inclusión, solo se consignó una lista de los estudios incluidos y no de los estudios excluidos, además no se especificó el método de evaluación de la calidad de los estudios y tampoco se menciona si las conclusiones se hicieron en base a la calidad de esos estudios. Dunne et al 2006 tuvo problemas porque no refiere al menos dos extractores independientes de la información de los estudios, solo utilizaron un recurso electrónico para búsqueda de información, se consignó solo el listado de los estudios incluidos y no de los excluidos y finalmente solo explicaron parcialmente como se evaluó la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Revzina et al 2005 tuvo problemas porque no refiere el uso de al menos dos extractores de información de los estudios incluidos, solo utilizó un medio electrónico para búsqueda de información, y tampoco consigna el método utilizado para la evaluación de calidad de los estudios y por tanto las conclusiones no se hicieron en base a la calidad de los estudios incluidos.

De ese mismo modo Hartwig et al 2012, Kreimer et al 2010 y Bae et al 2008 obtuvieron 5 puntos en la valoración de la calidad. Hartwig et al 2012 tuvo problemas porque no refiere el uso de dos revisores para extracción de información, usa un solo recurso electrónico para búsqueda de artículos, no incluye el estado de la publicación y lenguaje en los criterios de inclusión, solo presenta un listado de estudios incluidos y no de excluidos, y solo menciona parcialmente el método de evaluación de calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Kreimer et al 2010 y Bae et al 2008 tuvieron los mismos

problemas de calidad porque solo usaron un recurso electrónico en la búsqueda de artículos, no consignaron el estado de publicación y lenguaje en los criterios de inclusión, solo hubo un listado de estudios incluidos y no de los excluidos, no refirieron el método de evaluación de calidad de los estudios incluidos y las conclusiones no fueron elaboradas siguiendo la calidad de los estudios incluidos, finalmente no tenían declaración de conflictos de interés.

Por último la revisión de Do Santos et al 2011 tuvo la calificación más baja entre todas las revisiones incluidas en la sinopsis, obtuvo 2 puntos y solo acertó en que el diseño fue previsto a priori y que fueron previstas las características de los estudios a incluir en la revisión, las demás consideraciones de calidad de AMSTAR estuvieron ausentes. Se presenta a continuación de la Tabla 2 el resumen de la evaluación de los estudios incluidos mediante la metodología AMSTAR (Anexo 1).

Tabla 2. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas seleccionadas en la búsqueda según AMSTAR

Artículos	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	TOTAL
Anderson 2013												9 Alta
Peng 2012												10 Alta
Vindhini 2012												7 Media
Zou 2012												7 Media
Hartwig 2012												5 Media
Guan 2012												6 Media
Smith 2011												7 Media
Dos Santos 2011												2 Baja
Larke 2011												9 Alta
Tricco 2011												10 Alta
Kreimer 2010												5 Media

Si	
No Se puede decir/Parcialmente	
No	

Tabla 2. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas seleccionadas en la búsqueda según AMSTAR. (Continuación)

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	TOTAL
Ayres 2010												10 Alta
Bruni 2010												6 Media
Bae 2008												5 Media
Smith 2008												7 Media
De Sanjosé 2007												7 Media
Dunne 2006												6 Media
Revzina 2005												6 Media

Si	
No Se puede decir/Parcialmente	
No	

DISCUSIÓN

En la presente sinopsis acerca de la frecuencia de infección por VPH no asociada a cáncer y la distribución de genotipos en la población general encontramos diferentes prevalencias para catalogar la frecuencia de infección por VPH en población en general, según sexo, localización de la infección (anogenital, cervical y cavidad oral), por regiones o a nivel mundial, incluso por zonas en vías de desarrollo o en zonas desarrolladas y finalmente con poblaciones asociadas a un mayor riesgo de padecer infección por VPH respecto a otras de menor riesgo. Del mismo modo pudimos determinar la distribución de los genotipos catalogados por el riesgo de producir cáncer, en VPH de alto riesgo oncológico y en VPH de bajo riesgo oncológico, pero además pudimos encontrar datos sobre algunos genotipos de interés por estar ligados a las vacunas actualmente existentes en el mercado para prevenir la infección por VPH como son los genotipos de 16 y 18. Provinieron de estudios de calidad

A nivel de infección cervical por cualquier tipo de VPH (incluye genotipos de alto y bajo riesgo) en mujeres con citología normal la prevalencia mundial oscilo entre 11%, Bruni et al 2010 (21) y De Sanjosé et al 2007 (22) coinciden y son los dos únicos estudios que aportan la frecuencia mundial de infección cervical para cualquier tipo de VPH además ajustados mediante la agrupación de todos los resultados y la utilización de intervalos de confianza, Guan et al 2012 (23) coincide al hallar una prevalencia cruda de 12% de infección cervical por VPH pero sin ajustar la prevalencia; los demás estudios incluidos sobre mujeres con citología normal no proporcionan las prevalencias agrupadas y solo dan prevalencias regionales de las cuales hablaremos más adelante. Siguiendo con las mujeres con infección cervical por VPH, Vinodhini et al 2012 (24) nos presenta también una prevalencia mundial para VPH mucho mayor pero su estudio juntó las prevalencias de mujeres con citología normal y con alteraciones en la citología cervical hallando una prevalencia de 32%; los demás estudios en mujeres con citología normal fueron enfocados en hallar VPH de alto riesgo oncológico.

Hablando ya a nivel regional entre todos los estudios hay coincidencias en encontrar una mayor prevalencia en infección cervical en mujeres con citología normal de África, para la región de Suramérica, autores como De Sanjosé et al 2007 (22) y Bruni et al 2010 (21) coinciden con una prevalencia ajustada de 12% aproximadamente sin embargo otros autores como Guan et al 2012 (23) y Smith et al 2008 (25) ofrecen cifras mayores entre 24% hasta 64% pero hay que mencionar que no han sido ajustadas y son cifras crudas de

prevalencia, además no se ha considerado si las mujeres enroladas en los estudios tenían conductas sexuales de riesgo a pesar de ser mujeres sin alteraciones de la citología cervical, como por ejemplo en el estudio de Peng et al 2012 (26) que es el único estudio enfocado en mujeres con citología cervical normal pero con conductas de riesgo por ser trabajadoras sexuales pero que fue realizado solo con población de Asia encontrado prevalencias hasta de 84% y ajustadas de 45% aproximadamente.

También es importante mencionar que la citología cervical alterada puede considerarse un factor de riesgo para la presencia de infección genital por VPH aunque esto puede ser controversial por ejemplo Guan et al 2012 (23) no encuentran fuertes diferencias entre las prevalencias de mujeres con citología cervical normal y las mujeres con citología alterada o como Vinodhini et al 2012 (24) presenta una prevalencia en Suramérica de 27% (IC 95% 27.685-27.715) combinando tanto mujeres con citología cervical normal y alterada haciendo esto elevar la prevalencia a más del doble de lo presentado por De Sanjosé et al 2007 (22) y Bruni et al 2010 (21), para nuestra región, en nuestro entender probablemente la citología cervical alterada sea un factor predictor para encontrar infección cervical por VPH pero no tan fuerte como las conductas sexuales de riesgo. En lo que sí coinciden todos los autores incluidos en esta revisión es que las mayores prevalencias de infección cervical por VPH son en menores de 25 años.

Regresando a Suramérica, Smith et al 2008 (25) nos permite ver que a nivel regional Bolivia fue el país con cifras menores de prevalencia para infección cervical en mujeres con citología normal y la mayores cifras regionales estuvieron en Argentina (38%), este autor incluye un estudio hecho en Perú que muestra una prevalencia de 13.4% , así como Bruni et al 2010 (21) que también nos da datos nacionales de prevalencia de infección cervical mediante tres estudios uno de ellos realizado en la selva (San Martín) y los otros en la capital con cifras de prevalencia entre 3.8% a 17.1%. Además Ayres et al 2010 (27) nos presenta una revisión de estudios llevados a cabo en Brasil con mujeres con citología cervical normal encontrado prevalencias hasta de 24% no pudiendo dar una prevalencia ajustada por la heterogeneidad de los estudios incluidos en esa revisión.

Por otro lado respecto a la distribución de genotipos en mujeres con citología cervical normal autores como Guan et al 2012 (23), Bruni et al 2010 (21), De Sanjosé et al 2007(22) coinciden al presentar al genotipo 16 y al 18 como los más frecuentes a nivel mundial aunque las cifras en la prevalencia pueden variar por ejemplo De Sanjosé y Bruni refieren una prevalencia VPH 16 menor a 3.5% y para VPH 18 menor de 1.5% mientras que Guan llega a cifras de 20% para VPH 16 y 8.4% para VPH 18 siendo muy notoria la

diferencia, probablemente se deba a la variabilidad de las conductas sexuales de riesgo para infección por VPH. De la misma forma estos autores nos hacen notar la presencia de otros genotipos que se encuentran en una prevalencia casi cercana al genotipo 18 y son de alto riesgo oncogénico como son el, VPH 52, VPH 31 y VPH 58 llegando a casi el 1% de prevalencia aunque para Guan et al (23) VPH 58 bordea el 6% de prevalencia y además nos presenta al genotipo VPH 33 y VPH 45 en casi %5 de prevalencia, todo esto resulta muy importante en el contexto de las actuales vacunas pues solo cubren dos genotipos y no otros potencialmente oncológicos.

Habíamos mencionado sobre la hegemonía del genotipo VPH 16 y 18 a nivel mundial sin embargo a nivel regional pueden haber variaciones y el genotipo 18 verse desplazado por otros como en el caso de Bae et al 2008 (28) en mujeres de Corea donde el genotipo 58 desplaza al 18 (2.3% vs 1%) o como en la revisión de Ayres et al 2010 (27) en mujeres de Brasil donde el genotipo VPH 52 desplaza al 18 (2% vs 0.5%), o como en la revisión de De Sanjosé et (22) en donde para Sudamérica el genotipo VPH 58 es ligeramente superior al 18 (1.4% vs 1.2%). En líneas generales para la región de Sudamérica la prevalencia reportada por las diversas revisiones para infección cervical en mujeres con citología normal de VPH 16 estuvo hasta 3.5% y para VPH 18 menos de 1.5% según Bruni et al (21) y De Sanjosé et al (22), siendo parecidas estas prevalencias a las encontradas en otras latitudes como en Canadá mostrada en la revisión de Tricco et al 2012 (29), Revzina et al en Estados Unidos (30), Anderson et al 2013 en mujeres del Reino Unido (31) y Ayres et al 2010 (27) que refiere en Brasil una prevalencia de VPH 16 5.3% y VPH 18 0.5% y para Perú Smith et al 2008 (25) refiere prevalencias mayores para el tipo 18 que para el tipo 16 (3.1% versus 1.6%) , en contraste para Guan et al (23) y Smith et al 2008 (25), en Suramérica la prevalencia de VPH 16 llega hasta casi 20% y para VPH 18 oscilan entre 2.5% a 8.4%.

Del mismo modo para los genotipos de bajo riesgo en infección cervical por VPH, solo Bruni et al (21) nos da una prevalencia agrupada en América Latina de VPH 6 de casi 1%, así como Ayres et al en Brasil (27) da una prevalencia de VPH 6 de 2% y curiosamente también en este mismo grupos de mujeres hay una mayor prevalencia del genotipo VPH 72 con 4%, sin embargo otros autores como Smith et al 2008 (25) nos presentan datos de prevalencia de VPH de bajo riesgo sin la genotipificación encontrando prevalencias de menos de 4% en Chile y Colombia hasta prevalencias de 22% en Argentina y Brasil. Para nuestro ámbito nacional no pudimos encontrar datos sobre VPH de bajo riesgo.

Por otro lado encontramos en varones datos sobre la frecuencia de infección anogenital por VPH en hombres heterosexuales y en hombres que tienen sexo con hombres y a su vez también catalogados en poblaciones de alto y bajo riesgo para infección por VPH, considerándose de alto riesgo tener VIH, múltiples parejas sexuales y ser compañero de una mujer con alteraciones en la citología cervical o portadora de carcinoma cervical invasivo. De esa manera para la prevalencia de cualquier tipo de VPH (alto riesgo, bajo riesgo o riesgo indeterminado) en la zona anogenital de varones Larke et al 2011 (32), Smith et al 2011 (33) y Dunne et al 2006 (34) coinciden en que la prevalencia puede estar entre 3% y llegar hasta casi 80% dependiendo el tipo de población estudiada, con respecto a esto por ejemplo Hartwig et al 2011 (35) muestra prevalencias variables dependiendo del grupo estudiado 2,2% en varones heterosexuales de bajo riesgo, 15.3% en varones con Infecciones de transmisión sexual excepto VIH, en varones homosexuales VIH negativo 32% y finalmente 72% en varones con parejas con Neoplasia cervical intraepitelial (NIC3). Respecto a la distribución de los genotipos Zou et al 2012 (36) nos reporta prevalencias en varones homosexuales sin VIH para VPH 16 hasta 20% y VPH 18 hasta 8%, VPH 6 y VPH 11 ambos hasta 17% en esta población estudiada siendo el único estudio que aporta datos sobre genotipos específicos y además siendo los datos del continente americano (EEUU, Canadá, México y Brasil), el resto de revisiones los catalogan en VPH de alto y bajo riesgo oncológico Smith et al 2011 (33) y Dunne et al 2006 (34) refieren entre 3% hasta 60% de prevalencia dependiendo de los grupos poblacionales encontrados.

Por otro parte también encontramos revisiones sobre la infección por VPH en cavidad oral importante porque este virus ha sido relacionado a diversas neoplasias en cabeza y cuello en múltiples estudios, Kreimer et al 2010 (37) nos ofrece prevalencias en adultos libres de cáncer siendo lo más destacable la mayor presencia de infección por cualquier tipo de VPH en poblaciones de alto riesgo (trabajadoras sexuales, pacientes con lesiones genitales) comparada con la de bajo riesgo 8.3% versus 2.9% y repitiéndose esta tendencia de una mayor infección en cavidad oral por VPH en países en desarrollo al ser comparados con los países desarrollados donde fue más del doble la prevalencia, 7.3% versus 3.6%, siendo la prevalencia agrupada de todos los estudios 4.5%. Asimismo al analizar las prevalencias para la distribución de los genotipos, las tendencias antes mencionadas se repiten por ejemplo el VPH 16 también es mayor en los países menos desarrollados respecto de los más desarrollados, siendo 6 veces mayor la prevalencia 4.3% y 0.7% respectivamente, del mismo modo la prevalencia de VPH 16 fue 5 veces mayor en población de alto riesgo comparada con la de bajo riesgo 2.1% versus 0.4%. En general la prevalencia de los otros genotipos oncogénicos agrupados que incluía al VPH 18, VPH 52, VPH 35 y VPH 31 entre

los más importantes fue tres veces mayor que la prevalencia de VPH 16, 3.5% versus 1.3% respectivamente.

Adicionalmente pudimos encontrar información de infección por VPH en cavidad oral pero esta se limitó solo a niños japoneses; Do Santos et al 2010 (38) da una prevalencia para cualquier tipo de VPH en cavidad oral entre 12% y 48% cifras muy elevadas y generalmente según los autores asociadas al abuso sexual y una prevalencia de VPH 16 también alta en relación a lo visto en adultos, teniendo como limitaciones que solo fueron 3 estudios, uno de ellos en niños con y sin VIH y otro en niños con manifestaciones clínicas de infección oral por VPH asociada como antes mencionamos a Abuso sexual.

Finalmente consideramos que los más importante de esta sinopsis es conocer datos regionales e idealmente nacionales sobre la distribución de genotipos de alto riesgo oncológico y valorar la posibilidad de adoptar a alguna de las dos vacunas actualmente disponibles para adoptarla como una política de salud pública y podemos decir que frente a lo encontrado las vacunas actuales contra VPH no cubren todos los genotipos encontrados en nuestra revisión para Sudamérica como lo mencionábamos antes pero entonces surge la principal limitación para la presente sinopsis que fue el hecho de no poder encontrar muchos estudios que hablen a nivel nacional sobre infección por en los sitios anatómicos que son frecuentes como son cavidad oral y anogenitales junto a más estudios en mujeres y hombres de alto y bajo riesgo de infección por VPH de tipo oncológico, pues en lo revisado solo encontramos para Perú prevalencias por cualquier tipo de VPH siendo necesario realizar mayores estudios para valorar con datos locales en su real dimensión el impacto que podría tener la inclusión de la vacunación contra VPH en el contexto actual como política sanitaria nacional.

CONCLUSIONES

- Los tres sitios de infección por VPH son cervical en mujeres, anogenital y cavidad oral para ambos géneros.
- La mayoría de las revisiones sistemáticas analizadas tenían mayor prevalencia de infección por cualquier tipo de VPH condicionada a una población de mayor riesgo como son trabajadoras sexuales, varones con parejas portadoras de lesiones premalignas y múltiples compañeros sexuales.
- El genotipo de mayor riesgo oncológico predominante a nivel mundial fue VPH 16 seguido por el VPH 18 pero en algunas regiones como Asia e incluso en Sudamérica el VPH 18 puede ser desplazado por otros genotipos oncológicos como por ejemplo VPH 52 y VPH 58.
- A nivel regional Argentina junto con Brasil presentaron las mayores prevalencias para genotipos oncogénicos no pudimos encontrar datos en Perú.
- Existe una mayor prevalencia de infección por VPH en países en desarrollo coincidiendo con una mayor prevalencia de infección por VPH en África.
- Las vacunas actualmente existentes no cubren todos los genotipos de alto riesgo oncológicos que pudieron ser identificados mediante esta sinopsis.
- Son necesarios más estudios nacionales para valorar la real dimensión de la infección por VPH en población asintomática.
- La calidad de los estudios fue en general de media-alta teniendo solo un estudio de baja calidad y cinco de alta calidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3:S3/1-10.
2. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, et al; Survey of HPV in Ontario Women Group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000; 163:503–8.
3. Johnson AM, Mercer CH, Beddows S, de Silva N, Desai S, Howell-Jones R, et al. Epidemiology of, and behavioural risk factors for, sexually transmitted human papillomavirus infection in men and women in Britain. *Sex Transm Infect*. 2012 Apr;88(3):212-7.
4. Van Doorn LJ, Kleter B, Quint W. Molecular detection and genotyping of human papillomavirus. *Expert Rev Mol Diagn* 2001; 1:394-402.
5. Cope JU, Hildesheim A, Schiffman MH, et al. Comparison of the hybrid capture tube test and PCR for detection of human papillomavirus DNA in cervical specimens. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2262-2265.
6. Dunne EF, Sternberg M, Markowitz LE, McQuillan G, Swan D, Patel S, et al. Human papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and 18 prevalence among females in the United States-National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006: opportunity to measure HPV vaccine impact? *J Infect Dis*. 2011 Aug 15;204(4):562-5.
7. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, Scott DR, Sherman ME, Kurman RJ, Wacholder S, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(12):958-64.
8. Simms I, Fairley CK. Epidemiology of genital warts in England and Wales:1971 to 1994. *Genitourin Med* 1997;73:365–7.
9. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, et al; CBCSP-HPV Study Group. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Sep 21;103(18):1387-96.
10. Sanders G, Taira A. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37–48.
11. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781–9.

12. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost effectiveness of a human papillomavirus16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604–15
13. Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Statistics. Toronto: National Cancer Institute of Canada; 2006.
14. Trottier H and Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24S1:1–4.
15. Santos C. Virus del papiloma humano y Cáncer del Cuello Uterino en el Perú. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2007;53(2):98-100.
16. World Health Organization. Human Papillomavirus and Related Cancers in Peru. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre) Summary Report; 2010.
17. Brownson RC, Fielding JE, Maylahn CM: Evidence-based public health: A fundamental concept for public health practice. *Ann Rev Public Health* 2009: 30:175-201.
18. DiCenso A, Bayley L, Haynes RB: Accesing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 5S into a 6S model. *Evid Based Nurs* 2009, 12:99-101.
19. Haynes B: Of studies, Synthesis, Synopses, Summaries and Systems; the 5S's evolution of information services for evidence-based health care decisions, *Evidence Based Nursing* 2007, 10:6-7
20. Sheaa B, Hamela C, Wellsd GA, Bouterb L, Kristjanssonf E, Grimshawg J, Henryh D, Boersc M: AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiology* 2009, 62:1013-1020.
21. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-99.
22. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis.
23. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012 Nov 15;131(10):2349-59.
24. Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, Natarajaseenivasan K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):771-7.

25. Smith JS, Melendy A, Rana RK, et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: A global review. *J Adolesc Health* 2008; 43 (4 Suppl): S5-25, S25 e21-41.
26. Peng RR, Li HM, Chang H, Li JH, Wang AL, Chen XS. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection among female sex workers in Asia: a systematic literature review and meta-analysis. *Sex Health*. 2012;9(2):113-9.
27. Ayres AR, Silva GA. Cervical HPV infection in Brazil: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2010;44(5):963-74.
28. Bae JH, Lee SJ, Kim CJ, Hur SY, Park YG, Lee WC, Kim YT, Ng TL, Bock HL, Park JS. Human papillomavirus (HPV) type distribution in Korean women: a meta-analysis. *Microbiol Biotechnol*. 2008 Apr;18(4):788-94.
29. Tricco AC, Ng CH, Gilca V, Anonychuk A, Pham B, Berliner S Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011 Sep 5;11:235.
30. Revzina NV, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. *Int J STD AIDS*. 2005 Aug;16(8):528-37.
31. Anderson L., O'Rourke M., Jamison J., Wilson R., Gavin A. Prevalence of human papillomavirus in women attending cervical screening in the UK and Ireland: New data from northern Ireland and a systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2013 85:2 (295-308).
32. Larke N., Thomas S.L., Dos Santos Silva I., Weiss H.A. Male circumcision and human papillomavirus infection in men: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2012 Nov 15;131(10):2349-59.
33. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540-52.
34. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006;194(8):1044-57.
35. Hartwig S., Syrjänen S., Dominiak-Felden G., Brotons M., Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: A review. *BMC Cancer* 2012 12 Article Number 30.

36. Zou H., Fairley C.K., Hocking J.S., Garland S.M., Grulich A.E., Chen M.Y. The prevalence of anal human papillomavirus among young HIV negative men who have sex with men. BMC Infectious Diseases 2012 12 Article Number 341.
37. Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. Sex Transm Dis. 2010;37(6):386-91.
38. Dos Santos Pinheiro R., De França T.R.T., De Carvalho Ferreira D., Beder Ribeiro C.M., Leão J.C. and Castro G.F. Human papillomavirus in the oral cavity of children. Journal of Oral Pathology and Medicine 2011 40:2 (121-126)

ANEXO N° 1

HERRAMIENTA AMSTAR PARA EVALUAR CALIDAD DE REVISIONES SISTEMATICAS

Nº	PREGUNTA	ALTERNATIVA			
		SI	NO	NO SE PUEDE RESPONDER	NO APLICA
1.	Fue una diseño previsto "a priori"?	X			
	La pregunta de busca y los criterios de inclusión se establecieron antes de realizar la revisión				
2.	Hubieron estudios duplicados en la selección y extracción de datos?	X			
	Hay al menos dos extractores de datos independientes y un procedimientos para divergencias está disponible(descrito)				
3.	Hubo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	X			
	Al menos dos recursos electrónicos fueron usados para la búsqueda. El reporte puede incluir años y base de datos usada (ej Central, EMBASE and MEDLINE)				
4.	Fue el estado de la publicación usada en los criterios de inclusión?	X			
	Los autores colocan es estado de la búsqueda en los reportes de su publicación. Los autores colocan el estado de la exclusión de los reportes, basado en el estado de su publicación, lenguaje, etc				
5.	Fue prevista una lista de estudios (incluidos y excluidos)	X			
	Una lista de estudios incluidos y excluidos debería ser previsto				
6.	Fueron previstas las características de los estudios incluidos	X			
	Los datos de los estudios originales, los participantes, intervenciones y outcomes. El rango de características de todos los estudios analizados ej. Edad, raza, sexo, datos relevantes sobre el estado socioeconómico, estado de la enfermedad, duración, severidad u otras enfermedades deberían ser reportadas				
7.	Fue la calidad científica de los estudios incluida en la evaluación y fue documentada?	X			

	Los métodos de evaluación "a priori" deberían ser previstos ej. Estudios de efectividad, randomización, doble ciego, estudios con placebo controlados, como criterios de inclusión u otro tipo de estudios serían relevantes				
8.	Fue la calidad científica de los estudios incluidos usada apropiadamente para la formulación de las conclusiones?	X			
	Los resultados del rigor metodológicos y la calidad científica deberían ser considerados en el análisis y las conclusiones de la revisión y explicitar el estado en la formulación de las recomendaciones				
9.	Fueron apropiados los métodos usados para la combinación de resultados de los estudios?	X			
	Para el agrupamiento de resultados, una prueba debería haber para asegurar la combinación de los estudios, evaluar su homogeneidad. Si existe heterogeneidad un efecto random del modelo debería ser usado.				
10.	Fue evaluada la probabilidad de sesgo?	X			
	Una evaluación de la publicación debe ser incluida en combinación con los gráficos y/o pruebas estadísticas				
11.	Se declaró el conflicto de intereses?	X			
	Los recursos ponenciales deben ser claros tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos				

PUNTAJE TOTAL

11

CLASIFICACIÓN

La evaluación de la calidad se encuentra dentro de estos tres rangos

Alto	9-11
Medio	5-8
Bajo	0-4