



ORIGINAL

Infección por el virus de papiloma humano en hombres parejas de mujeres con lesión intraepitelial escamosa del cérvix



Inés Benedetti Padrón^a, Bárbara Arroyo Salgado^{b,*}, Lía Barrios García^a
y Orlando Borre Arrieta^c

^a Patóloga, Grupo Histopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Campus de Zaragocilla, Cartagena, Colombia

^b Grupo de Investigaciones Microbiológicas GIMUC, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Campus de Zaragocilla, Cartagena, Colombia

^c Ginecólogo, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Campus de Zaragocilla, Cartagena, Colombia

Recibido el 18 de marzo de 2015; aceptado el 8 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 31 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Infecciones por papilomavirus;
Genotipo;
Enfermedades del pene;
Neoplasias del cuello uterino

Resumen

Introducción: El cáncer de cérvix es el cuarto en frecuencia en mujeres a nivel mundial y ocupa el segundo lugar en mortalidad en Colombia en este género. Su carcinogénesis involucra papilomavirus humano de alto riesgo, cuya infección produce la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en países del tercer mundo. Los hombres participan en su transmisión, sin embargo, su detección en ellos es difícil debido a la ausencia de lesiones, y son pocos los estudios que enfocan su atención en este aspecto.

Objetivo: Conocer la frecuencia de infección por papilomavirus en hombres, compañeros sexuales de mujeres con lesiones premalignas del cuello del útero.

Metodología: Un total de 18 hombres, parejas de mujeres con lesión intraepitelial escamosa, fueron examinados mediante peneoscopia. Se obtuvieron muestras para pruebas moleculares, a través de hisopado amplio en glande, cuerpo del pene y surco balanoprepucial. La presencia del virus fue determinada por la reacción en cadena de la polimerasa y fragmentos de restricción de longitud polimórfica («restriction fragment length polymorphisms»).

Resultados: La prevalencia de papilomavirus humano fue del 44,4%, de los cuales el 52% de las infecciones corresponden a virus de alto riesgo; el tipo 16 fue el más prevalente. Fueron encontradas infecciones mixtas, incluyendo virus clasificados como de alto y bajo riesgo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: barroyos@unicartagena.edu.co (B. Arroyo Salgado).

KEYWORDS

Papillomavirus infections;
Genotype;
Penile diseases;
Uterine cervical neoplasms

Conclusiones: El muestreo de varios sitios del pene permite obtener muestras satisfactorias para la búsqueda del ácido desoxirribonucleico viral. El papilomavirus humano tipo 16, genotipo de alto riesgo, fue más prevalente en los hombres evaluados y se asoció con lesiones de alto grado en las compañeras sexuales.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Infection by human papillomavirus in male partners of women with a cervical squamous intraepithelial lesion

Abstract

Introduction: Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide. In Colombia it is ranked second in cancer mortality in this gender. Its carcinogenesis is associated with infection by human papillomavirus high-risk genotypes, which is recognised as the most common sexually transmitted infection in third world countries. Men are involved in its transmission. However, its detection in males has been a problem due to the absence of lesions, and there are few studies that focus attention on this aspect.

Objective: To determine the frequency of infection with human papillomavirus in a group of men, sexual partners of women with pre-cancerous lesions of the cervix.

Methods: A peniscopy examination was performed on 18 male sexual partners of women with a squamous intraepithelial lesion. Samples for molecular tests were obtained using broad swabs in the glans, penis body, and balano-preputial groove. The presence of the virus was determined by polymerase chain reaction and restriction fragments length polymorphism.

Results: The human papillomavirus prevalence was 44.4%, and just over half (52%) of that percentage corresponded to high risk virus infections, with the 16 type being the most prevalent. Mixed infections were found with more than one human papillomavirus type, including high and low risk.

Conclusions: Swabs of different parts of penis provide satisfactory samples for detection of the deoxyribonucleic acid of human papillomavirus. Human papillomavirus 16 was the most prevalent serotype in the men evaluated, and was associated with high-grade intraepithelial lesions in their sexual partners.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de cérvix es el cuarto cáncer más común en mujeres a nivel mundial¹. En Colombia ocupó el segundo lugar en mortalidad por cáncer en mujeres en 2008^{2,3}. La relación causal del papilomavirus humano (VPH) con el cáncer de cuello uterino ha sido demostrada más allá de la duda razonable y es considerado su primera causa «necesaria»⁴⁻⁶. La infección por este virus en hombres contribuye significativamente a la infección y desarrollo de la enfermedad cervical en la mujer. Los estudios de infección por VPH en parejas heterosexuales han mostrado que el comportamiento sexual del hombre y el estado de la infección por el virus están relacionados con el riesgo del desarrollo de lesiones premalignas y cáncer cervical de su compañera⁷⁻⁹.

Como consecuencia de su transmisión sexual, la infección por VPH constituye una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente, debido a que mujeres y hombres sexualmente activos han estado expuestos a este virus en algún momento de su vida, lo que tiene una gran importancia al considerar la asociación que existe entre la infección por VPH de alto riesgo y el desarrollo de carcinomas genitales¹⁰.

A diferencia de lo que ocurre en la mujer, en el varón son desconocidos algunos aspectos de las características de la infección por VPH, que hacen referencia, entre otros, al tiempo de duración de la latencia y las manifestaciones de la enfermedad¹¹.

En la detección de esta infección, los métodos clínicos e histológicos tienen poca sensibilidad y especificidad¹², pues las anomalías del epitelio que se producen, evidenciadas muchas veces como condilomas acuminados, son visibles clínicamente en un bajo porcentaje de pacientes. Esto lleva a que en la mayoría de los casos los hombres sean portadores subclínicos^{13,14}, con lesiones que solo se evidencian mediante peneoscopia, posterior a la aplicación de ácido acético, como lesiones acetorreactivas o acetoblanas, o en menor proporción, máculas perladas o eritematosas^{13,15-17}, las cuales han sido asociadas a infección por VPH, en cifras que van del 36,75 hasta el 60%^{13,14,16,17}, e incluso han alcanzado el 93,4%¹⁸ de los casos.

Actualmente, estas infecciones son detectadas a través de técnicas moleculares, que tienen una alta sensibilidad y especificidad, tales como la captura híbrida o PCR¹², realizadas a partir de muestras obtenidas por hisopados

de diferentes regiones del pene. Se ha descrito un mejor rendimiento diagnóstico con muestras obtenidas del glande, corona, prepucio, cuerpo del pene¹⁹, uretra y región parauretral¹⁴, con mejora de la sensibilidad al tomar de varios sitios²⁰.

De los diferentes métodos utilizados para la obtención de la muestra, los que han demostrado conseguir muestras adecuadas y mejor reproducibilidad son aquellos que recogen las células exfoliadas de la piel genital usando un escobillón seco o humedecido en solución salina y las transfieren a un medio de transporte estándar^{19,21}.

La naturaleza asintomática de la mayoría de las infecciones por VPH en hombres es responsable de la transmisión sostenida a sus compañeras sexuales y, por consiguiente, de la perpetuación de la infección en una población determinada. La alta prevalencia de lesiones cervicales en mujeres, junto con la ausencia de lesiones visibles en el pene en sus compañeros, resalta la importancia de identificar la infección por VPH en hombres para prevenir la perpetuación de la enfermedad. El interés ha sido centrado en la detección temprana y el manejo de las lesiones en la mujer, restando importancia a la participación de la pareja como transmisora de la infección y la asociación con cáncer ano-genital en el hombre¹².

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia de la infección por VPH en un grupo de hombres, compañeros sexuales de mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) del cérvix uterino, mediante la detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) viral, en muestras de cepillado del pene y relacionarlos con la presencia de lesiones macroscópicas y el tipo de lesión intraepitelial en su compañera sexual.

Materiales y métodos

Fueron incluidos 18 hombres, compañeros sexuales estables de mujeres con diagnóstico histopatológico, realizado mediante biopsia, (prueba «gold estándar»), de LIE de alto o bajo grado, quienes asistieron a la consulta externa de colposcopia de la Clínica de Maternidad Rafael Calvo, entre marzo y octubre de 2008²². Consideramos compañeros sexuales estables a aquellos con los que convivían las pacientes durante al menos 2 años. Los hombres ingresaron al estudio de forma voluntaria y fue diligenciado un formato de consentimiento informado. Fue tenida en cuenta la privacidad del sujeto y se cumplieron los preceptos de investigación en seres humanos, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Fueron tomadas muestras en cuerpo y glande del pene, haciendo énfasis en el surco balanoprepucial, según los protocolos descritos por Giuiliano et al.²³ y Flores et al.²⁴, realizando frotis con hisopo estéril humedecido en solución salina 0,9%. Las muestras obtenidas fueron transportadas a 4°C, en tubos de ensayo sellados, al laboratorio de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, donde posteriormente fueron almacenadas y conservadas a -80°C hasta su procesamiento al final de la recolección.

Con el fin de evidenciar la presencia de lesiones macroscópicas fue realizada la exploración de los genitales con un peneoscopio (Morrel UMZ 7S CB modelo FQ 150), previa

aplicación de ácido acético al 3%, seguido en un lapso de 3-5 min por la inspección, con una magnificación de 7,5 a 30 aumentos en busca de lesiones acetorreactivas inflamatorias o acetorreactivas puntiformes, sugestivas de infección por VPH o neoplasia intraepitelial peneana.

La extracción del ADN de los hisopados se realizó con Nucleospin Tissue® según las instrucciones del fabricante. Para la detección y tipificación del VPH, fue utilizado un kit VPH fast 2.0® (Genómica®) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, mediante la amplificación de una región de 450 pb del ADN del virus que es muy similar entre los distintos tipos de VPH (L1), y otra de 892 pb correspondiente al control del ADN de la muestra. La amplificación se realizó en el termociclador Applied Biosystems (ABI) GeneAmp™ PCR System 2700 (EE. UU.).

Luego, fue detectada la presencia del virus utilizando una electroforesis en gel de agarosa al 2%. Posteriormente, las muestras positivas fueron tratadas mediante digestión del producto amplificado. Con el fin de localizar variaciones de secuencia y tipificar los diferentes VPH, fue digerido el ADN amplificado anteriormente, con las enzimas de restricción Rsa I y Rsa II (enzimas 1 y 2) incluidas en el kit VPH fast 2.0 (Genómica®, EE. UU.). Este test permite la identificación de los genotipos: 1, 2, 6, 7, 11, 13, 16, 18, 26, 27, 31-35, 39, 40, 42-45, 51-59, 61, 62, 64, 66-74, 82-87, 89-91²⁵. Las condiciones de calidad de los cebadores incluidos en el test, tales como especificidad, secuencias complementarias, contenido de G/C, secuencia de los extremos 3' y la temperatura de asociación, son garantizadas por el fabricante.

El producto amplificado fue visualizado en gel de agarosa al 2%, coloreado con bromuro de etidio, en un transiluminador de luz ultravioleta y utilizando el marcador de peso molecular (Roche Diagnostics® Cat No. 113366045001) (preparado por cortes de ADN pUCBM21 con endonucleasa de restricción Hpa II, Dra I y Hind III). La electroforesis fue realizada a 80 V por 40 min. Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos Excel Microsoft® para su posterior análisis.

Resultados

La edad promedio de los hombres fue de 31,3 años. De los 18 hombres, compañeros sexuales estables de mujeres con diagnóstico histopatológico de LIE de alto o bajo grado, en 8 se detectó ADN del VPH, lo que corresponde a una prevalencia del 44,4% de infección. Ninguno de los 18 compañeros sexuales estudiados presentó lesión clínica. A la peneoscopia fue detectada lesión acetorreactiva en 8 casos, en el 50% de los cuales se detectó el ADN del virus. De los 10 casos restantes, sin lesión subclínica, 4 casos fueron positivos para ADN de VPH (tabla 1).

Los tipos de VPH identificados fueron 6, 16 y 18. El más frecuente fue el tipo 16, seguido del 18; con 62,5% de infecciones por virus de alto riesgo, encontrando además 2 coinfecciones entre los tipos 16 y 6 como se muestra en la tabla 2. El 50% de los hombres positivos para ADN de VPH, en el momento del estudio, tenían parejas con diagnóstico de LIE de alto grado, mientras que, en la otra mitad, sus parejas presentaron LIE de bajo grado.

Todos los hombres positivos para ADN de VPH cuyas parejas tenían diagnóstico de LIE de alto grado presentaron

Tabla 1 Relación entre positividad para ADN de VPH y lesión acetorreactiva en la peneoscopia

| ADN VPH | Lesión acetorreactiva (peneoscopia) | | | | Total |
|---------|-------------------------------------|------------|----|------------|-------|
| | No | Porcentaje | Sí | Porcentaje | |
| No | 6 | 60,0 | 4 | 50,0 | 10 |
| Sí | 4 | 40,0 | 4 | 50,0 | 8 |
| Total | 10 | 100,0 | 8 | 100,0 | 18 |

Tabla 2 Relación entre el tipo de VPH encontrado en los hombres y lesión diagnosticada en sus parejas que asisten a la consulta externa de la Maternidad Rafael Calvo, Cartagena (Colombia)

| Tipo de lesión en la mujer n/N (%) | Tipo de VPH en el compañero sexual | | | |
|------------------------------------|------------------------------------|----------|----------|----------|
| | 16 | 18 | 6 | 6, 16 |
| LIE AG ^a | 2/4 (50) | 1/4 (25) | 0/4 | 1/4 (25) |
| LIE BG ^b | 1/4 (25) | 0/4 | 3/4 (75) | 0/4 |

^a Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

^b Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

infección por VPH de alto riesgo (tipos 16 y 18). Aquellos cuyas parejas tenían diagnóstico de LIE de bajo grado se asociaron con virus de bajo riesgo en el 75% de los casos.

Discusión

En este estudio la presencia de infección por VPH en los hombres cuyas parejas tenían LIE fue de 44,4%, similar a las cifras descritas por Rombaldi et al., de 54,5%¹⁷. En general, la prevalencia de infección por VPH en hombres parejas de mujeres con diagnóstico de infección por VPH, neoplasia intraepitelial cervical o carcinoma varía entre el 23 y el 73%^{26,27}.

En general, la infección por VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en el mundo: los estimativos generales de infección por VPH en hombres referenciados por Reina et al.²⁸ van del 16 al 45%. En otras investigaciones, la prevalencia de VPH en hombres fue de 1,3 a 72,9% en los estudios donde se evaluaron múltiples sitios o muestras, 15 (56%) de esos estudios reportaron una prevalencia global $\geq 20\%$. La prevalencia de infección por VPH es variable al interior de las diferentes poblaciones y entre las poblaciones²⁰.

La edad promedio en los hombres infectados de este estudio fue de 31,3 años, muy cercana a la distribución de edad de hombres infectados con el VPH donde es común el rango de edad de 16 a 35 años¹¹. Del Pazo et al.²⁹ han descrito que la edad de 30 años es considerada como la edad de mayor riesgo para contraer VPH.

Fue detectada la presencia del virus en el 50% de los casos que habían presentado lesión acetoblanca o acetorreactiva, lo que corrobora que este análisis permite, en algunos casos, detectar anomalías en los genitales externos como consecuencia de una infección. Sin embargo, la otra mitad de nuestros casos, negativos para ADN del virus, presentó lesiones acetoblanas, lo que demuestra que no todas estas son consecuencia de dicha infección¹⁶. En contraste, muchas infecciones no evidencian lesiones clínicas o subclínicas,

constituyéndose estos hombres en vectores asintomáticos implicados en la diseminación del virus entre sus parejas sexuales^{20,24}. Sin embargo, la evaluación de la transmisión entre parejas sexuales es muy difícil debido al comportamiento del virus, especialmente dado por los múltiples tipos virales³⁰.

En la mayoría de los casos el hombre no manifiesta lesiones clínicas ni subclínicas asociadas a VPH. La infección podría ser transitoria, y es posible que en el momento del muestreo no exista evidencia de la presencia del virus debido a que la infección pudo ser eliminada²⁷. No obstante, la inmunidad juega un papel importante en el control de la infección, provocando la regresión de las lesiones microscópicas por infección por VPH en el 33% en los primeros 6 meses³⁰. También podría ser factible que en los hisopados peneanos se encuentren muy pocas células infectadas debido a que la higiene diaria masculina de los genitales, inmediatamente antes de la consulta, puede dar lugar a una pérdida de células, obteniéndose una cantidad de muestra insuficiente³¹, lo cual puede llevar a falsos negativos y es considerada, probablemente, una limitación de nuestro estudio.

Los métodos de muestreo son variables entre los estudios. Muchos métodos utilizan el frotis o rotación de un escobillón o citocepillo, seco o húmedo, en el epitelio genital. Un estudio que mostró la evaluación de 3 técnicas diferentes (10 hombres por cada método), encontró que con el uso de un escobillón humedecido con solución salina después de haber frotado el sitio con papel «emery», (600A-grit Wetordry Tri-M-ite; 3M) se obtenían muestras de mejor calidad que las obtenidas solo con el escobillón o citocepillo²¹. Así mismo, los estudios de Hernández (2006) indicaron que, utilizando la autorrecolección, fue obtenida una mayor cantidad de muestras adecuadas que las recolectadas por médicos³².

Es muy probable que la prevalencia de VPH varíe de acuerdo con el muestreo, métodos de procesamiento, sitio anatómico o tipo de muestra. Su distribución es extensa en la zona genital masculina, siendo más frecuente en la

superficie interna del prepucio, seguida por el surco balanoprepucial, el glande, el ano y la uretra³⁰.

Un total de 12 estudios compararon la detección de VPH en sitios o muestras individuales. Varios estudios evaluaron el glande, corona, prepucio o cuerpo del pene. Ocho estudios muestrearon la corona o glande con una prevalencia del 6,5 al 50%. Tres estudios evaluaron el cuerpo del pene con una prevalencia del 5,6 al 51,5%. Cuatro estudios muestrearon el prepucio con una prevalencia del 24 al 50%. La prevalencia de infección por VPH fue del 7,1 al 46,2% en 5 estudios donde se muestreó el escroto. Siete estudios evaluaron la uretra distal y la prevalencia fue del 8,7 al 50%²⁰. Los pocos estudios que evaluaron el área perianal, ano o recto, encontraron una prevalencia del 0 al 32,8%³².

Es por esto por lo que los sitios anatómicos de preferencia para la obtención de la muestra para el análisis molecular en los hombres son glande, corona, surco balanoprepucial y cuerpo del pene, porque son los más convenientes y adecuados para detectar ADN de VPH; por lo que, realizando mezclas de muestras de diferentes sitios, se obtienen resultados más óptimos en la detección de ADN de VPH^{31,33}.

Por otra parte, en este estudio, la positividad para la prueba molecular pudo estar afectada por inconvenientes durante la amplificación genómica tales como: calidad inadecuada del ADN de la muestra (cantidad insuficiente, degradación o pérdida del ADN durante su extracción), o presencia de inhibidores de la ADN polimerasa (hemoglobina y sales, entre otros)³⁴.

Hay investigadores que señalan que la prevalencia de la infección por VPH en hombres es menos definida, principalmente debido a la dificultad en la obtención de las muestras adecuadas para su detección. La prevalencia en este estudio fue 44,4% y los tipos encontrados fueron 6, 16 y 18, con 62,5% de infecciones por virus de alto riesgo y observándose coinfecciones entre los tipos 16 y 6, similar a lo descrito recientemente por Medina³⁵. A su vez, estos tipos de VPH de alto riesgo encontrados (16 y 18) son los genotipos responsables de la mayoría de las lesiones cervicales de alto grado y cáncer⁶.

Los tipos más comunes de VPH anogenital detectados en los hombres varían de acuerdo con el estudio, siendo similares a los que se detectan frecuentemente en mujeres. El tipo 16 ha sido el más común, sin embargo, otros tipos han sido reportados (tipos 6, 11, 18, 31, 33, 42, 52, 53, 54, 59 y 84)^{17,35,36}, al igual que las coinfecciones, reportadas en el 39,5% de los casos en el estudio de Lima et al.²⁶. La prevalencia de los diferentes tipos virales en hombres parejas de mujeres infectadas es variable, con tasas entre el 3,5 y el 59% para VPH 16 y de 3,5 a 6,7% para VPH 18²⁶.

La positividad para ADN de VPH en las parejas de mujeres con LIE se suma a los hallazgos ampliamente descritos a favor de la transmisión sexual de la infección³⁷. Al contrario, el hecho de que más de la mitad de los hombres cuyas parejas tienen un LIE sean negativos para VPH puede ser debido a diversos factores, desde la toma de la muestra hasta factores inmunológicos del huésped, diferentes niveles de actividad biológica y estructura histológica del epitelio genital.

En general, estos hallazgos se correlacionan con los descritos en la literatura. Sin embargo, una limitación de este estudio es el escaso número de casos, relacionado con la desinformación de la población masculina en nuestro medio

acerca de la importancia de la pareja en la transmisión de la infección por VPH, que lleva a poco interés en la participación en este tipo de investigaciones y, aunque se han realizado estudios similares en otros países, se requieren nuevos y más detallados sobre la historia natural, la epidemiología de la infección por VPH en hombres y la magnitud de su contribución en la transmisión en nuestro medio.

La información sobre la situación de la infección por VPH en hombres a nivel local encontrada en el presente estudio se suma y coincide con los hallazgos reportados por otros autores: juntos contribuyen a comprender mejor la función del hombre en la transmisión de esta infección. Así mismo, se constituyen en evidencia para favorecer que se aprueben y adopten de medidas de promoción y prevención, tales como difundir información sobre el VPH y el hombre y sobre la vacunación de los varones, en aras de producir un mayor impacto en los patrones epidemiológicos del cáncer cervicouterino y las verrugas genitales que permitan próximas generaciones de mujeres y hombres libres de lesiones asociadas a VPH.

Finalmente, la infección por VPH es común en hombres sexualmente activos, puede detectarse mediante hisopados de la región genital y el muestreo de varios sitios del pene permite obtener muestras satisfactorias para la búsqueda del ADN viral. El VPH tipo 16, serotipo de alto riesgo, fue el más prevalente en los hombres evaluados y está asociado con lesiones de alto grado en las compañeras sexuales. Se resalta la importancia de los estudios de prevalencia en hombres, sobre todo en poblaciones con alta incidencia de cáncer de cérvix, que permitiría desarrollar estrategias adecuadas de prevención, como determinar el posible impacto de la aplicación de la vacuna en la población masculina.

Diseño del estudio

Descriptivo de corte transversal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Universidad de Cartagena.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Clínica de Maternidad Rafael Calvo por permitir la realización de este estudio con sus pacientes. A los estudiantes Juan Carlos Vélez, de la Especialización de Urología, y a Blanca de Oro Genes, de la Especialización de Enfermedad, ambos de los programas de especializaciones médico-quirúrgicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. A la doctora Vivian Villalba Vizcaíno, por su valiosa ayuda en la realización de los análisis moleculares.

Bibliografía

- GLOBOCAN. Data 12 Dic 2014. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact.sheets.cancer.aspx>.
- IARC. Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 Summary 2008 [consultado 10 Nov 2010]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>.
- Piñeros MCR, Murillo R, Wiesner C, Tovar S. Pap test coverage and related factors in Colombia, 2005. *Rev Salud Pública*. 2007;9:327-41.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
- Munoz N. Human papillomavirus and cancer: The epidemiological evidence. *J Clin Virol*. 2000;19:1-5.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
- Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, de Sanjose S, Ghaffari AM, Gonzalez LC, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: Key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1060-7.
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002;346:1105-12.
- Shah KV. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med*. 1997;337:1386-8.
- Gravitt PE, Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19:439-58.
- Gomez Garcia I, Gomez Mampaso E, Conde Somoza S, Maganto Pavon E, Navio Nino S, Allona Almagro A. Infection for papillomavirus in the man. Current state. *Actas Urol Esp*. 2005;29:365-72.
- Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:21-31.
- Afonso LA, Rocha WM, Carestiatto FN, Dobao EA, Pesca LF, Passos MR, et al. Human papillomavirus infection among sexual partners attending a Sexually Transmitted Disease Clinic in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46:533-8.
- Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, Boga JA, Villa L, Pérez-Castro S, et al. Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service. *PLoS one*. 2013;8.
- Beder Ribeiro CM, Ferrer I, Santos de Farias AB, Fonseca DD, Morais Silva IH, Monteiro Gueiros LA, et al. Oral and genital HPV genotypic concordance between sexual partners. *Clin Oral Investig*. 2014;18:261-8.
- Frega A, French D, Pace S, Maranghi L, Palazzo A, Iacovelli R, et al. Prevalence of acetowhite areas in male partners of women affected by HPV and squamous intra-epithelial lesions (SIL) and their prognostic significance. A multicenter study. *Anticancer Res*. 2006;26:3171-4.
- Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, Vanni AC, Barea F, Frassini R, et al. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:177-87.
- Marques SM, Marques DF, dos Santos Fernandes CE, Scapula-tempo ID, Ferreira AM, Padovani CT, et al. Type-specific human papillomavirus infection among heterosexual males examined by peniscopy. *Sex Transm Infect*. 2013;89:82.
- Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, et al. The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: The HPV detection in men study. *J Infect Dis*. 2007;196:1146-52.
- Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006;194:1044-57.
- Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis*. 2004;189:677-85.
- Álvarez-Coneo Á, Barrios-García L, Borré-Arrieta O, Arzuza-Navarro O. Búsqueda del marcador de progresión p16ink4a en las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales asociadas a papillomavirus humanos, en mujeres de Cartagena de Indias. *Rev Cienc Biomed*. 2011;1:208-16.
- Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K17-28.
- Flores R, Abalos AT, Nielson CM, Abrahamsen M, Harris RB, Giuliano AR. Reliability of sample collection and laboratory testing for HPV detection in men. *J Virol Methods*. 2008;149:136-43.
- VPH. FAST 2.0. *Genomica*. 2004.
- De Lima Rocha MG, Faria FL, Goncalves L, Souza Mdo C, Fernandes PA, Fernandes AP. Prevalence of DNA-HPV in male sexual partners of HPV-infected women and concordance of viral types in infected couples. *PLoS One*. 2012;7(7):e40988. doi: 10.1371/journal.pone.0040988. Epub 2012 Jul 17.
- Rosenblatt C, Lucon AM, Pereyra EA, Pinotti JA, Arap S, Ruiz CA. HPV prevalence among partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;84:156-61.
- Reina JC, Munoz N, Sanchez GI. El estado del arte en las infecciones producidas por el virus del papiloma humano. *Colomb Med*. 2008;39:7.
- Del Pazo R, Lukaszuk B, Leite M, Iribas JL. Detección de la infección por virus papiloma humano en hombres. *Penoscopia como método de cribado*. *Rev Argent Dermatol*. 2008;89:6.
- Guzmán EJ. Cols Virus del papiloma humano en el hombre. Responsabilidad compartida. *Rev Mex Urol*. 2005;65:7.
- Bleeker MC, Hogewoning CJ, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, van Andel RE, Risse EK, et al. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:351-7.
- Hernandez BY, McDuffie K, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson P, Zhu X, et al. Comparison of physician- and self-collected genital specimens for detection of human papillomavirus in men. *J Clin Microbiol*. 2006;44:513-7.
- Giovannelli L, Migliore MC, Capra G, Caleca MP, Bellavia C, Perino A, et al. Penile, urethral, and seminal sampling for diagnosis of human papillomavirus infection in men. *J Clin Microbiol*. 2007;45:248-51.
- Hedman J, Rådström P. Overcoming inhibition in real-time diagnostic PCR. *Methods Mol Biol*. 2013;943:17-48.

35. Medina MG, Marinic K, Motta P, Sorrentino A, Giménez MF. Detección y genotipificación de papilomavirus humano en hombres. *Piel*. 2010;25:4.
36. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Kornegay JR, et al. Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *J Infect Dis*. 2003;187:1064–70.
37. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex*. 2003;45 Suppl 3:S345–53.