

## Infección por Papillomavirus en el hombre. Estado actual

I. Gómez García, E. Gómez Mampaso\*, S. Conde Someso, E. Maganto Pavón, S. Navío Niño, A. Allona Almagro

Servicio de Urología, Servicio de Microbiología\*. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Actas Urol Esp 2005; 29 (4): 365-372

### RESUMEN

#### INFECCIÓN POR PAPILLOMAVIRUS EN EL HOMBRE. ESTADO ACTUAL

El Virus del Papiloma Humano (VPH), clásicamente se ha relacionado con infecciones de transmisión sexual y procesos oncológicos malignos del aparato genital femenino y con menos frecuencia del masculino. Las nuevas técnicas diagnósticas, basadas en biología molecular (mediante reacción en cadena de la polimerasa), ayudan a una mejor aproximación epidemiológica, una mejora en el diagnóstico viral, y un correcto enfoque terapéutico. El objeto de este trabajo es revisar el estado actual del VPH desde los puntos de vista etiopatogénico, epidemiológico, clínico, diagnóstico, terapéutico y profiláctico.

Palabras clave: Papiloma Humano. Reacción en Cadena de la Polimerasa. Cáncer genital.

### ABSTRACT

#### INFECTION FOR PAPILLOMAVIRUS IN THE MAN. CURRENT STATE.

The Virus of the Human Papiloma (HPV), classically he/she has been related with infections of sexual transmission and processes wicked oncologists of the feminine genital apparatus and with less frequency of the masculine one. The new technical diagnostics, based on molecular biology (by means of polymerase chain reaction), they help to a better epidemic approach, an improvement in the I diagnose viral, and a correct therapeutic focus. The object of this work is to revise the current state of the VPH from the points of view etiopatogenics, epidemic, clinical, diagnosis, therapeutic and preservative.

Keywords: Human Papiloma. Polymerase Chain Reaction. Genital cancer.

Los papilomavirus son los microorganismos responsables de las verrugas cutáneas y genitales que afectan al ser humano y a los animales. La existencia de las mismas se conoce desde la era helenística, hace más de 2.500 años, aunque la naturaleza infecciosa de estas lesiones sólo fue sospechada por Ciuffo, a principios del siglo XX. El virus del papiloma, fue descrito por Shope en el papiloma de los conejos, en el año 1933, y posteriormente se describió el virus del papiloma en el ser humano, VPH. Durante mucho tiempo, las verrugas producidas por el VPH han sido consideradas como una patología menor y de escasa relevancia en las consultas donde habitualmente

era observada, principalmente Ginecología, Urología, ETS y Dermatología. Pero desde mediados de los años ochenta se han producido tres hechos que han profundizado el estudio de esta infección. Por un lado, su inequívoca relación con los procesos neoplásicos malignos del área anogenital, y en concreto con aquellos que asientan en cervix uterino. Por otro, la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, con el aumento del número de casos y la presentación de formas graves y extensas. Por último, los avances producidos en el estudio de esta infección han sido posibles gracias al desarrollo de la biología molecular. Actualmente, las infecciones

producidas por el VPH se pueden considerar como una de las más frecuentes que afectan al ser humano.

### ETIOPATOGENIA

El VPH es un virus epiteliotropo y no se aísla en los cultivos de tejidos habituales para virus. Su estudio detallado no ha sido posible hasta hace pocos años, gracias a los procedimientos de laboratorio basados en la biología molecular, fundamentalmente la hibridación, Southern blot y la reacción en cadena de la polimerasa (RCP o PCR).

Los virus pertenecientes a este grupo están ubicados dentro de los PAPOVAVIRUS. Las partículas virales tienen un diámetro de 52-55 nm. Su genoma está compuesto por una doble cadena de ADN, constituida aproximadamente por 8.000 pares de bases, e incluida dentro de una cápside icosaédrica de 72 capsómeros, que contienen las proteínas L1 y L2. En el genoma se encuentran varias regiones: a) la región E (early, expresión temprana) con los genes E1 a E7 que codifican las proteínas implicadas en los procesos de replicación, transcripción y transformación del ADN celular; b) la región L (late, expresión tardía) con los genes L1 y L2 implicados en la producción de la cápside viral y c) la región LCR, que contiene los genes implicados en la regulación de la transcripción y replicación. La clasificación de los distintos genotipos de VPH se hace mediante la homología de secuencias, principalmente las correspondientes a E6, E7 y L1. En la actualidad se han descrito más de 130 genotipos en el mundo animal, de los cuales, cerca de 90 se aislan en el ser humano, y al menos 30 tienen relación con el área genital. Cada año aumenta la descripción de nuevos tipos y su implicación en la patología humana. El ADN viral se puede encontrar de forma episómica, aislado del genoma celular, que es la forma habitual en las lesiones causadas por VPH denominados de bajo riesgo oncogénico -6, 11- o puede encontrarse integrado en el genoma de la célula huésped o de las células neoplásicas, forma que suele corresponderse con los denominados genotipos de alto riesgo - 16, 18, 31, 33- que a diferencia de los de bajo riesgo, expresan las oncoproteínas E6 y E7. Estas oncoproteínas inactivan a las proteínas celulares p53 y pRB, implicadas en el ciclo de división celu-

lar, perdiendo la actividad reguladora del mismo y facilitando los procesos de transformación celular, escasa en los VPH de bajo riesgo pero importante en los de alto riesgo. Como se ha dicho en varias ocasiones, la infección por VPH es necesaria pero no suficiente<sup>1,2</sup>; se necesitan otra serie de factores que actuando conjuntamente con el VPH produzcan la transformación oncogénica. Estos factores se han asociado principalmente a la desnutrición, tabaquismo, promiscuidad sexual<sup>3</sup> coinfección con otros microorganismos<sup>4</sup>, *Herpesvirus*<sup>5</sup>, *Chlamydia*<sup>6</sup>, o VIH<sup>7</sup>. No parece asociarse con el uso de contraceptivos orales<sup>8</sup>, pero si parece existir una relación significativa con el hecho de que los varones no estén circuncidados<sup>9</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU, la infección por VPH es la ETS de origen viral más frecuente, en constante ascensión, pasando de 169.000 casos en 1966 a más de 1.150.000 en 1984; aproximadamente el 1% de los adultos sexualmente activos tienen condilomas acuminados y al menos el 15% de la población tiene infección subclínica, con las tasas más altas entre los 18 y 28 años de edad<sup>10</sup>. En la actualidad, se barajan cifras muy altas de esta infección; en mujeres mayores de 15 años, la tasa de infección se calcula en 270 millones portadoras en todo el mundo. En España<sup>11</sup>, algunos autores piensan que es la enfermedad más frecuente en este tipo de consultas sobre todo en su forma de infección subclínica.

En la mayoría de las mujeres con VPH, la infección se produce antes de los 25 años, suele durar de 8-10 meses y en condiciones de inmunidad habituales es eliminada en la mayoría de los casos; sólo persisten el 10% de las infecciones a los 35 años. Estos son los casos que deben ser seguidos más de cerca en la consulta de Ginecología ya que son las enfermedades que pueden desarrollar procesos neoplásicos del área genital<sup>12</sup>. En el varón la infección se produce, como en las mujeres, con el inicio de las relaciones sexuales, cada vez en edades más tempranas de la vida. A diferencia de lo que ocurre en la mujer, en el varón se desconocen muchos aspectos de las características de la infección por VPH y que hacen referencia, entre otros, a los tiempos de latencia y de manifestación de la enfermedad.

La transmisión del VPH se produce habitualmente durante las relaciones sexuales. Pueden existir, sin embargo, algunas situaciones y circunstancias en las que la infección se pueda transmitir por vía extrasexual. Es conocida la transmisión vertical, durante el parto. Se ha demostrado que en niños y adultos, algunos genotipos del 1-4, se pueden transmitir a través de los dedos contaminados, por autoinoculación, produciéndose verrugas en el área anogenital sin que hayan tenido que existir abusos sexuales<sup>13,14</sup>. Recientemente algunos trabajos han puesto de manifiesto la detección de VPH en la cavidad bucal y saliva de hombres y mujeres<sup>15</sup> por lo que no se puede excluir el contacto sexual no genital, lo que implica nuevas interrogantes epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas. Se ha descrito la existencia de VPH en espéculos vaginales<sup>16</sup> en pinzas, guantes y en las puntas de las sondas de crioterapia, incluso después de la esterilización con antisépticos y limpieza con alcohol<sup>17</sup>. Por último se ha señalado la posibilidad de la transmisión a través de ropas y se ha detectado ADN de papillomavirus en el humo generado después de la vaporización de lesiones condilomatosas con láser<sup>18</sup>. De las situaciones anteriores se deduce la posibilidad del contagio del VPH por vía extrasexual en determinadas ocasiones, aunque la falta de contacto mucosa-mucosa, la escasa cantidad de partículas o la exposición del virus al medio ambiente hacen difíciles estas modalidades de contagio, que solamente podrían explicar una pequeña cantidad de casos pero no la mayoría, que se producen por vía sexual<sup>19</sup>.

Los genotipos más frecuentes que se aislan en el varón están en relación íntima con la forma clínica que presentan, (Tabla 1). Cuando existen condilomas acuminados, los genotipos 6 y 11, de bajo riesgo oncogénico, son los más habituales. En cambio, en las lesiones preneoplásicas y neoplásicas se encuentran con más frecuencia los genotipos 16, 18, 31 y 33, considerados de alto riesgo oncogénico. En infecciones subclínicas y latentes e pueden encontrar genotipos de alto o bajo riesgo y no es infrecuente una coinfección simultánea<sup>20,21</sup> siendo habitual que en el transcurrir del tiempo tengan una diferente expresividad clínica ó que puedan quedar latentes, incluso el varón puede permanecer como un mero portador sin que llegue a manifestarse la enferme-

**Tabla 1**

VPH en el hombre: Formas clínicas, genotipos más frecuentes y riesgo oncogénico.

Formas clínicas	Genotipos	Riesgo oncogénico
Infección subclínica	16, 18, 31, 33, 6, 11	Alto Bajo
Condilomas y verrugas	6, 11	Bajo
Papulosis bowenoide	16, 18, 31, 39, 34	Alto
Cáncer de pene	16	Alto
Lesiones uretra	16	Alto

dad, ni siquiera a nivel subclínico e incluso las partículas virales puedan llegar a desaparecer.

## CLÍNICA

La gran mayoría de las infecciones por VPH son benignas, y la clínica que puede producir puede manifestarse de múltiples formas:

1º) La forma más aparente consiste en la presencia de *condilomas acuminados* o verrugas genitales. Suelen localizarse en el surco balanoprepucial, corona de glande, frenillo, dorso del pene y a veces en el meato uretral y/o en la fosa navicular. Menos frecuentes son los *condilomas planos*. Es frecuente, la presentación multifocal y su presencia en la zona anoperineal.

2º) La *Balanopostitis*, se aprecian alteraciones inflamatorias en el pene con apariencia muy similar a las originadas por *Candida albicans*, en las que se detecta el ADN viral<sup>22</sup>.

3º) La *infección subclínica*, se expresa en las denominadas lesiones acetoblanas que se pueden detectar por medio de la penescopia o genitoscopia<sup>23</sup> con amplificación mediante lupa, previa preparación de la zona afecta con una solución de ac. acético al 5% durante 3-5 minutos. Esta situación es la que presentan la mayoría de los hombres cuyas parejas femeninas tiene infección por VPH. Al igual que los condilomas, estas lesiones pueden asentarse en distintas localizaciones; como el prepucio, surco balanoprepucial, glande, meato uretral y la fosa navicular. Al ser una infección multifocal hay que considerar también puede afectarse la zona anogenital.

4º) No es infrecuente el hallazgo de VPH en varones sin ninguna sintomatología incluso sin lesiones acetoblancas ni alteraciones citológicas lo que nos llevaría al concepto de *portador asintomático*<sup>24</sup>.

5º) La *papulosis bowenoide*<sup>25</sup> y otras *lesiones precancerosas*, como la Eritroplastia de Queirat.

6º) Respecto al papel del VPH en los *tumores urogenitales*, la asociación entre infección por VPH y el cáncer genital femenino, en concreto del cervix uterino, ha impulsado el estudio de su participación en otros tumores urogenitales, y en concreto en el cáncer genital masculino.

En el *cáncer de pene*, los datos existentes apoyan el papel etiológico de la infección por VPH<sup>26</sup>, y al igual que ocurre en el cáncer genital femenino, los genotipos mas asociados son el 16 y el 18<sup>27</sup>. Factores étnicos pueden explicar en algunos casos la dominancia de un genotipo sobre otro, tal y como ocurre con el 18 en Brasil<sup>28</sup>. Al igual que en cáncer de cervix uterino, existen otra serie de factores que colaboran con VPH en la génesis del cáncer de células escamosas de pene; el tabaco, la inmunosupresión, y la deficiente higiene genital. El papel de la fimosis puede ser relevante si nos atenemos a los datos presentados por algunos autores<sup>29</sup>, con una diferencia significativa a favor de la infección por VPH en los varones con fimosis respecto a los circuncisos, aunque estas conclusiones no son universalmente avaladas por otros<sup>30</sup>. Si que hay un mayor número de ETS en varones con fimosis, lo que por otro lado podría indicar que las lesiones residuales que dejan estas pudieran favorecer el anidamiento del VPH.

En relación al *cáncer anal* parece existir una clara relación entre este y los VPH con genotipos 16 y 18, sobre todo en enfermos homosexuales VIH (+). En este grupo de enfermos, la infección por VPH es mas frecuente que en los VIH (-), y además, desarrollan lesiones preneoplásicas del canal anal con mas frecuencia que los VIH(-). Los bajos recuentos de CD-4, inmunodepresión y la coinfección por múltiples genotipos explican la mayor incidencia de cáncer en este grupo de enfermos (31). Paradójicamente, los tratamientos de alta eficacia frente al VIH, aumentan la supervivencia del enfermo y pueden favorecer de forma indirecta la aparición más tardía del cáncer anal<sup>32</sup>.

Numerosos autores han tratado de establecer la relación de la infección por VPH con el *cáncer de vejiga*, fundamentalmente en los cánceres de células de transición, siendo contradictorios los resultados obtenidos. En algunos trabajos se detecta ADN del VPH en más del 40% de los casos<sup>33,34</sup> y en otros los resultados son absolutamente negativos<sup>35-38</sup>. Probablemente, excesos diagnósticos provocados por una contaminación de las muestras desde la uretra o una contaminación por ADN presente en el laboratorio, sobre todo cuando la prueba utilizada es la PCR, puedan explicar los falsos positivos. También pueden producirse falsos negativos, ya sea por escasa cantidad de ADN viral presente en la muestra o bien por defecto de la técnica, aunque los procesos de PCR llevan controles internos que deberían excluir esta posibilidad. De todas maneras, en algunos casos de enfermos con inmunosupresión parece que la relación VPH-cáncer de vejiga pueda ser más clara<sup>39</sup>.

Al igual que el que sucede en el cáncer de vejiga, los datos existentes sobre el papel del VPH en el *cáncer de próstata* son controvertidos, con cifras que oscilan del 0 al 100% de participación en esta patología<sup>40-44</sup>. Además también se ha detectado ADN viral en hipertrofia benigna de próstata<sup>45</sup> lo cual hace pensar en contaminaciones procedentes de la uretra, sobre todo cuando el tejido prostático se ha obtenido por vía uretral.

En el cáncer de células escamosas de uretra, los datos son escasos aunque apuntan a una participación de los genotipos mas oncogénicos, y concretamente el 16<sup>46</sup>. Pocos y de dudoso significado son los datos existentes acerca del papel de VPH en el cáncer de riñón y testículo.

Hasta la fecha el papel etiológico del VPH en la patología tumoral, esta claramente definido en el cáncer genital femenino, sobre todo a nivel de *cervix uterino* de los genotipos 16 y 18<sup>47-49</sup>. En el varón los datos apoyan el papel de VPH en *cáncer de pene* y en *cáncer anal*; siendo muy contradictorios los que sugieren la relación de VPH con el cáncer de vejiga y próstata y muy escasos respecto a otras localizaciones tumorales genitales<sup>50</sup>. Conviene recordar que la mayoría de las infecciones por VPH no producen cáncer, aunque ocupan un papel etiológico definido, sobre todo los genotipos 16 y 18, pero necesitan una serie de cofactores que al unísono se puedan interrelacionar para desarrollar el proceso tumoral.

Existe otra faceta de la participación del VPH en la patología humana y hace referencia a su presencia en el *semen*. La existencia de genotipos de bajo y alto riesgo de VPH en el semen ha sido demostrada<sup>51</sup>; es probable que el semen se pueda contaminar por VPH de localización uretral(al igual que ocurre con *Herpesvirus* y *Citomegalovirus*) en el momento de la eyaculación<sup>52</sup>, pero también es cierto que su existencia ha sido detectada en el 18.5% de muestras obtenidas quirúrgicamente durante vasectomías<sup>53</sup>. La consecuencia de estos hallazgos es múltiple, ya que aparte de poder estar implicado en la uretroprostatitis inespecífica, las consecuencias mas importantes son dobles bajo nuestro punto de vista; por un lado, las muestras de sémenes obtenidas de varones sin aparente VPH pueden ser utilizadas para fertilizaciones in vitro y producir de forma iatrogénica una ETS en la mujer receptora. Por otro, el lavado del semen no asegura la eliminación de las partículas virales vehiculadas por los espermios<sup>54</sup>, y estos pueden transportar ADN viral dentro de los óvulos a fertilizar<sup>55</sup> no pudiéndose descartar que pudiera afectar a su implantación en el útero así como al desarrollo posterior del embrión. Las consideraciones anteriores pueden apoyar la necesidad de pruebas para la detección de VPH en los donantes de semen para evitar las consecuencias médico legales que podrían derivarse de su no realización.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por VPH se puede realizar por métodos inmunológicos citológicos, histológicos, histoquímicos, o por procedimientos de biología molecular.

Los métodos inmunológicos ponen de manifiesto la presencia de anticuerpos frente a VPH. Esta determinación tiene una limitada sensibilidad, produce resultados de difícil interpretación y habitualmente no permite diferenciar los distintos genotipos que producen la infección. En todo caso, su utilización estaría dirigida fundamentalmente a estudios epidemiológicos y de prevalencia de la infección. No se recomiendan para el diagnóstico de la enfermedad.

Los métodos citológicos se han utilizado principalmente para el diagnóstico de la enfermedad en la mujer, y ponen de manifiesto las alteraciones morfológicas que la infección por VPH puede

producir, destacando presencia de disqueratosis, paraqueratosis, células gigantes y sobre todo de coilocitos, células muy sugestivas de esta infección. Junto con la colposcopia sigue constituyendo el diagnóstico de aproximación a la infección por VPH en la mujer, a veces complementado por los métodos inmunohistoquímicos.

En el varón se deben estudiar aquellas lesiones sugestivas de condilomas ó las denominadas acetoblanas, con la ayuda de la penescopia. Se debe proceder a un cepillado enérgico de la piel del prepucio, frenillo, surco balanoprepucial, glande, meato uretral, fosa navicular, y mucosa anoperineal o de aquellas zonas que la exploración clínica considere sospechosas. Las muestras de orina tienen menor rentabilidad<sup>56</sup>. En el varón, el valor diagnóstico de la citología exfoliativa de las lesiones condilomatosas y, sobre todo, de las lesiones acetoblanas son de escaso valor. En la actualidad, el diagnóstico de certeza sobre las lesiones anteriores esta basado en la detección del VPH por procedimientos de biología molecular y en concreto por dos métodos, la hibridación y la amplificación genómica mediante la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). La hibridación realizada con dos tipos de sonda múltiple, (una contiene genotipos de bajo riesgo y la otra contiene los de alto riesgo) tiene una limitada sensibilidad y no permite averiguar genotipo exacto, lo que conlleva a determinados problemas de tipo epidemiológico y social. Por el contrario, la PCR tiene una sensibilidad más elevada<sup>57</sup>, ya que permite la detección de un escaso número de copias del ADN viral, y además permite el genotipado individual del VPH.

## TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El tratamiento de la infección por VPH en el varón puede enfocarse desde el punto de vista médico y/o quirúrgico<sup>58</sup> (Tabla 2). El tratamiento médico ha sido realizado con podofilina, ac.tricloroacetico, 5-fluouracilo e interferón alfa (local y/o sistémico).

El tratamiento con cremas o soluciones de podofilina(0.15% ó 0.5% respectivamente) ha sido hasta ahora el de elección pero no ha estado exento de numerosos inconvenientes. En alguna ocasión se ha llegado a comentar que este tratamiento es frecuentemente doloroso, caro e insa-

**Tabla 2**  
Alternativas terapéuticas de la infección por VPH

In situ	Sistémico	Quirúrgico
Alfa interferón	Alfa interferón	Convencional
Podoftilino/p.filotoxina		Crioterapia
Ac. Tricloroacético		B. eléctrico
5-fluoruracilo		Láser CO2
Imiquimod		Láser nd:yag

tisfactorio<sup>59</sup>, frase que expresa las múltiples molestias que conlleva, su costo económico, y por último, los resultados inciertos que produce.

Una reciente incorporación terapéutica, el imiquimod, inmunomodulador a través de la estimulación en la producción de citoquinas, aplicado 3 veces por semana durante 14-16 semanas, parece un fármaco prometedor en el tratamiento de los condilomas, pero no está exento de efectos colaterales, sobre todo eritema, ardor y prurito en casi la mitad de los pacientes<sup>60,61</sup>.

El tratamiento quirúrgico de los condilomas mediante cirugía convencional, electroterapia, crioterapia o últimamente con exéresis láser proporciona buenos resultados, con mayor eficacia terapéutica que los tratamientos médicos<sup>62</sup>.

No se pueden obviar los aspectos psicosociales que el diagnóstico de esta infección produce en la persona afectada y en su pareja, ya que el daño emocional puede ser mayor que el físico: miedo, angustia, depresión, ansiedad, rechazo, sentimiento de culpa, alteraciones en la estabilidad de la pareja etc., pueden gravitar de forma muy negativa sobre el enfermo. Algún autor<sup>63</sup> emplea el término de "counseling" ("enseñanza", "asesoramiento", "consejo") para tratar de influir positivamente, con una información veraz y completa de lo que conocemos, y para expresar también las incertidumbres de muchos aspectos de la enfermedad, y que hacen referencia al origen, transmisibilidad, síntomas, infección subclínica, estado de portador, fiabilidad diagnóstica, potencial oncogénico, prevención y tratamiento de la enfermedad y la comunicación a la pareja. Para los enfermos, el tiempo que se invierta en este apartado será probablemente tan beneficioso como el tratamiento médico-quirúrgico de la infección.

Dentro de los aspectos preventivos de esta infección, está por definir la necesidad del estudio y tratamiento de los varones que son pareja de las mujeres con alteraciones citológicas sugerivas de lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cáncer de cervix uterino. Es llamativo que después de meses o años de convivencia, la tasa de varones con detección positiva sea inferior al 25 % y raros, los casos en que coincide el mismo genotipo en la pareja<sup>64</sup>. Esto puede significar que los métodos diagnósticos en el varón no son adecuados o que este puede eliminar la infección con más rapidez que las mujeres y además permanecer inmune a la reinfección de su propia pareja. Los datos anteriores, apoyarían, inicialmente, sólo el tratamiento de los varones positivos, surgiendo numerosas dudas en el resto. La utilización de preservativos, puede disminuir la propagación de la infección<sup>65</sup>; parece obligada su recomendación cuando se ha demostrado la presencia del virus en el varón y durante el tiempo que se detecte, pero quedan numerosos interrogantes acerca de la conveniencia de su utilización después del terminar el tratamiento y en los varones cuya pareja tiene VPH pero en ellos no se ha detectado. En las líneas anteriores permanecen gran cantidad de preguntas sin respuesta.

Es probable que la utilización de las vacunas<sup>66-68</sup>, actualmente en desarrollo, pueda a medio plazo, arrinconar numerosas cuestiones que hoy nos planteamos y que las próximas generaciones se vean libres de esta infección y de las secuelas de todo tipo que han originado.

## REFERENCIAS

1. Beutner R, Tyring S. Human papilloma virus and human disease. Am J Med 1997;102(5A):9-15.
2. Ponce I, Sebastiá J. Cáncer de cervix. ¿Enfermedad oncológica o enfermedad infecciosa? Prog Obst Ginecol 2001;44:285-286.
3. Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX Muñoz N, Shan KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. J Infect Dis 1997;176:353-361.
4. Hawes SE, Kiviat NB. Are genital infections and inflammation cofactors in the pathogenesis in the pathogenesis of invasive cervical cancer? J Natl Cancer Inst 2002;94:1592-1593.
5. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsague X, Meijer CJ, Van de Brule A, Franceschi S, Ashley R. Herpes simplex virus 2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. J Natl Cancer Inst 2002;94:1604-1613.

6. Smith JS, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, Bosch FX, Walboomers JM, Peeling RW. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis* 2002;185:324-331.
7. De San Jose S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Research* 2002; 89:201-211.
8. Green J, Berrington de González A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, Beral V. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 2003; 88:1713-1720.
9. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer C, Shah KV, Sanjosé S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Franceschi S. Male circumcision penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346:1105-1112.
10. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3-8.
11. Hellin T, Rodríguez Pichardo A, Ribera E. En Protocolos Clínicos de la SEIMC Cap.VII Enfermedades de Transmisión sexual, cord. E.Bouza, 2002 ,pg29.
12. Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa C. Transmisión of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: Differences between low and high oncogenic risk types. *J Infect Dis* 1995;172:756-763.
13. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland M. Hand-genital transmision of genital warts? An analysis of prevalence data. *Epidemiol Infect* 1995;115:169-176.
14. Handley J, Hanks E, Amstrong K, Bingham A, Dinsmore W, Swann A, Evans MF, McGee JOD, O'leary J. Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children. *Pediatric Dermatol* 1997;14:339-343.
15. Badaracco G, Venuti A, Di Leonardo A, Scambia G, Mozzetti S, Benedetti-Panici P, Mancuso S, Marcante ML. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. *J Oral Pathol Med* 1998;27:130-134.
16. McCance J, Campion MJ, Baram A, Singer A. Risk of transmission of human papillomavirus by vaginal specula. *Lancet* 1986;II:816-817.
17. Ferency A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 1984;950-954.
18. Wisniewski PM, Warhol MJ, Rando RF, Sedlacek TV, Kemp JE, Fischer JC. Studies on the transmission of viral disease via the CO<sub>2</sub> laser plume and ejecta. *J Reprod Med* 1990;35:1117-1123.
19. Mindel A, Tideman R. H. HPV transmisión-still feeling the way. *Lancet* 1999;354:2097-2098.
20. Brown DR, Schroeder JM, Bryant JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple papillomavirus types in condyloma acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999;37:3316-3322.
21. Aznar J, Ojeda A, Torres MJ, Palomares JC, Rodriguez-Pichardo A. Dual genitropic human papillomavirus infection in genital warts. *Genitourin Med* 1193;69:60-62.
22. Petersen CS, Larsen J, Albrechtsen JM. Human papillomavirus HPV balanopostitis, a new disease? *Ugeskr Laegaer* 1991;153:1000-1001.
23. Wikström A, Hedblad MA, Johanson B, Kalantari M, Syrjänen S, Lindberg M, von Krog G. The acetic acid test in evaluation of subclinical genital papillomavirus infection:A comparative study on penescopy,histopathology,virology and scanning microscopy findings. *Genitourin Med* 1992; 68:90-99.
24. Wikstrom A, Popescu C, Forslund O. Asymtomatic penile HPV infection: a prospective study. *Int J STD AIDS* 2000; 11:80-84.
25. Pala S, Poleva I, Vocatura A. The presence of HPV types 6/11, 16/18,31/33/51 in Bowenoid papulosis demonstrated by DNA in situ hybridization. *Int J STD AIDS* 2000; 11:823-824.
26. Griffiths TRL, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: I. Basis science and role in penile cancer. *BJU Int* 1999; 84(suppl):579-586.
27. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol* 1995;154:1024-1029.
28. Villa LL, Lopes A. HPV DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. *Int J Cancer* 1986;37:853-855.
29. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer C, Shah KV, de San José S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Franceschi S. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346:1105-1112.
30. Aynaud O, Piron D, Bijaoui G, Casanova JM. Development factors of urethral human papillomavirus lesions:correlation with circumcision . *BJU Int* 1999;84:57-60.
31. Ching-Hong P, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Inf Dis* 2002;35:1127-1134.
32. De San José S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Research* 2002;89:201-211.
33. Anwar K, Naiki H, Nakakuki K, Inuzuka M. High frequency of human papillomavirus infection in carcinoma of the urine bladder. *Cancer* 1992;70:1967-1973.
34. Kamel D, Pääkkö P, Pöllänen R, Vähäkangas K, Letho VP, Soini Y. Human papillomavirus DNA and abnormal p53 expression in carcinoma of the urinary bladder APMIS 1995;103:331-338.
35. Boucher NR, Scholefield JH, Anderson B. The aetiological significance of human papillomavirus in bladder cancer . *Br J Urol* 1996;78:866-869.
36. Aynaud O, Tranbaloc P, Orth G. Lack evidence for a role of human papillomaviruses in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1989;159:86-90.
37. Westened PJ, Stoop JA, Hendriks JGM. Human papillomaviruses 6/11,16/18 and 31/33/51 are not associated with squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int* 2001;88:198-201.
38. Ludwig M, Kochel HG, Fischer C, Ringert RH, Weidner W. Human papillomavirus in tissue of bladder and bladder carcinoma specimens . *Eur Urol* 1996;30:96-102.
39. Noel JC, Thyri L, Verhest A, Deschepper N, Peny MO, Sattar AA, Schulman CC, Haot J. Transitional cell carcinoma of the bladder. Evaluation of the role of human papilomavirus. *Urology* 1994;44:671-675.
40. McNicol Pj, Dodd JG. Detection of human papillomavirus in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. *J Clin Microbiol* 1990;28: 409-412.
41. Ibrahim GK, Gravitt PE, Dittrich KL, Ibrahim SM, Melhus O, Anderson SN, Robertson CN. Detection of human papillomavirus in the prostate by polymerase chain reaction and in situ hybridisation. *J Urol* 1992;148:1822-1826.

42. Tu H, Jacobs SC, Mergener WJ, Kiprianou N. Rare incidence of human papillomavirus types 16 and 18 in primary and metastatic human prostate cancer . *Urology* 1994; 44:726-731.
43. Gherdovich S, Barbacci R, Mitrione MP, Farina U, Numero GB, Anichini M. Ricerca di papillomavirus umani nel tessuto prostatico iperplastico e canceroso mediante PCR. *Minerva Urol Nefrol* 1997;49:73-77.
44. Strickler HD, Burk R, Shah K A Viscidi R, Kackson P, Piza G, Bertoni F, Schiller J, Manns A, Metcalf R, Qu WW, Goedert JJ. A multifaceted study of human papillomavirus and prostate carcinoma. *Cancer* 1998;82:1118-1125.
45. Al-Ahdal MN, Kardar AH, Selim AM, Kessie G. Occurrence of human papillomavirus types 16 and 18 in benign prostatic hyperplasia tissues of Saudi patients. *Genitourinar Med* 1996;72:345-346.
46. Wiener JS, Edison TL, Walther PJ. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res* 1992;52:5018-5020.
47. Dürst M, Gissmann H, Ikemberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Prc Natl Sci Acad Sci USA* 1983;80: 3812-3815.
48. Muñoz N, Bosch FX, de San José S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Navarro C, Martos C, Ascunce N, González LC, Kaldor JM, Guerrero E, Lörincz A, Santamaría M, Alonso de Ruiz P, Aristizabal N Shah K. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-749.
49. Muñoz N, Bosch FX, de San Jose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Sinjders PJ, Meijer CJ. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med* 2003;348: 518-527.
50. Griffiths TRL, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: II Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. *BJU Int* 2000;85:211-217.
51. Kyo S, Inoue M, Koyama M, Fujita M, Tanizawa O, Akura A. Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *J Infect Dis* 1994;170: 862-865.
52. Aynaud O, Poveda JD, Huynh B, Guillemotonia A, Barrasso R. Frequency of herpes simplex virus, cytomegalovirus and human papillomavirus DNA in semen. *Int J STD AIDS* 2002;13:547-556
53. Marjut A, Rintala M, Pöllanen PP, Nikkanen VP, Grénman SE, Syrjanen SM. Human papillomavirus is found in the vas deferens. *J Infect Dis* 2002;185:1664-1667.
54. Olatunbosun O, Denner H, Pierson R. Human papillomavirus DNA detection in sperm using polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol* 2001;97:357-360.
55. Chan PJ, Seraj IM, Kalugdan TH, King A. Evidence for ease transmission of human papillomavirus DNA from sperm to cells of the uterus and embryo. *J Assisted Repro and Gen* 1996;13:516-519.
56. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Hernandez-Avila M, Salmeron J, Leyva CJ, Walboomers JM. High prevalence of human papillomavirus infection in Mexican males. A comparative study of penile-urethral swabs and urine samples. *Sex Transm Dis* 2001;28:277-280.
57. Trofatter K. Diagnosis of human papillomavirus genital tract infection. *Am J Med* 1997;102(5A):21-27.
58. Pinto PA, Mellinger BC. HPV in the male patient. *Urol Clin North Am* 1999;26:797-780.
59. Stone K. Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995;20 (S):91-97.
60. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997; 102(5 A):28-37.
61. Trofatter KF. Imiquimoid in clinical practice. *Eur J Dermatol* 1998;8:17-22.
62. Schneede P, Hofstetter A. Human papillomaviruses (HPV) in Urology. Part II: 10 year evaluation of differential HPV therapy. *Urologe (A)* 2002;41:32-37.
63. Reitano M. Counseling patients with genital warts. *Am J Med* 1997;102(5):38-43.
64. Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, Chichareon S, Eluf Neto J, Shah KV, Snidjers PJF, Meijer CJLM, Bosch FX, Muñoz N. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer* 2002;86:705-711.
65. Manhart LE, Koutsky L Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts and cervical neoplasia? A meta -analysis *Sex Transm Dis* 2002;29:725-735.
66. Frazer IH. The role of vaccines in the control of STD:HPV vaccines. *Genitourin Med* 1996;72:398-403.
67. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population -level impact of a prophylactic human patients virus vaccine. *Epidemiology* 2002;13:622-626.
68. Vinatier D, Cosson M, Dufour P. Vaccinotherapies prophylactiques et therapeutiques dans les infections a papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:370-384.

Dr. I. Gómez García  
Maria Tubau, 15 - Ptal. 3 - 1º 3  
28050 Madrid

(Trabajo recibido el 13 diciembre 2004)