

Virus del papiloma humano en el hombre. Responsabilidad compartida

José Guzmán Esquivel,* Luz Margarita Baltasar R,** Jorge Molina***

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) es una infección con alta prevalencia en el mundo entero, en especial en mujeres jóvenes sexualmente activas. Muchos estudios descriptivos y de prevalencia se han realizado para determinar los factores de riesgo para el desarrollo de esta infección, entre los que destacan: mujeres con múltiples parejas sexuales, tipo de cepa viral y la edad. Se considera que los virus de alto riesgo u oncogénicos causan virtualmente todos los casos de cáncer de cervix uterino (CaCu) y lesiones premalignas intraepiteliales. La relevancia de esta infección radica en el impacto que tiene en el sistema de salud, la elevada tasa de morbitimortalidad por CaCu y que hasta la fecha no se ha logrado disminuir las muertes por CaCu en nuestro país. ¿Hasta qué punto tiene responsabilidad el hombre, pareja sexual de mujeres con CaCu y lesiones premalignas?

Palabras clave: Virus del papiloma humano, CaCu, hombre.

ABSTRACT

The human papillomavirus (HPV) is an infection with high prevail world wide (in the whole world), especially young women with sexual activity. Many sectional cross and prevalence studies have been accomplished to determine the risk factor that causes the infection. Some of these risks are women with several sexual couples, kind of viral cepa and age. It is considered that high risk virus or oncogenic may cause almost all the uterine cervix cancer (CaCu) and premalignant intra-epithelial injury. The relevance of this infection stay on the impact of the health system and in the high rate of morbid-mortality caused by CaCu Mexico haven't succeeded in decreasing the deaths by CaCu so far How responsible is the man that has a couple with CaCu and pre-malignant injury?

Key words: Human papillomavirus, CaCu, man.

** Urólogo HGZ y MF N1 IMSS Colima. Estudiante Maestría en Ciencias Médicas CUIB, Colima. ** Doctora en C. directora del Laboratorio de Biología Molecular CUIB, Universidad de Colima. *** Coordinador de Investigación del IMSS delegación Colima.

Solicitud de sobretiros: Dr. José Guzmán Esquivel
Zaragoza No. 377, Centro, Colima, Col. C.P. 28000, Tel. : 312-3122121.
Correo electrónico: enicetoeto@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La infección por papilomavirus en humanos se conoce desde la antigüedad; sin embargo, es hasta 1949 cuando Strauss, con microscopía electrónica, identifica las partículas virales en muestras obtenidas de condilomas. El agente etiológico es el virus del papiloma humano (VPH). Actualmente se han identificado más de 100 tipos de VPH, de los cuales 40 tipos son ano-genitales y de estos últimos 15 son considerados de alto riesgo u oncogénicos.

La principal vía de transmisión es la sexual, aunque se han identificado otras formas de transmisión menos frecuentes como la vía transplacentaria, por medio de fomites, e incluso de forma vertical. Las infecciones ano-genitales por VPH tienden a resolverse de forma espontánea en un tiempo aproximado de ocho meses; sin embargo, existen tipos virales, en especial los virus de alto riesgo, que persisten por más tiempo y son finalmente los señalados como causales de cambios cervicales, que van desde lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grados (LSIL, HSIL), hasta carcinoma invasor de cervix.

El CaCu en México, Centro y Sudamérica tiene una triple incidencia y tasas de mortalidad por CaCu comparado con mujeres de los Estados Unidos. Es la segunda causa de cáncer en la mujer, diagnosticándose 500,000 casos de cáncer invasor cada año en el mundo, siendo responsable de 190,000 muertes al año. México tiene una de las tasas más elevadas de cáncer invasor en el mundo (44.4/100,000).

Sin embargo, no existe clara evidencia de una correlación entre la incidencia de cáncer cervical y prevalencia de infección por VPH. Otros factores pueden contribuir a esta enorme divergencia de prevalencia y tasas de mortalidad con los países desarrollados; entre los que destacan la disponibilidad de los métodos de detección oportuna de cáncer o de escrutinio, variantes de los tipos virales, factores ambientales, paridad de las mujeres, uso de anticonceptivos, tabaquismo, otras infecciones de transmisión sexual y promiscuidad, entre otros.

Aproximadamente 65% de los hombres pareja sexual de mujeres con displasia cervical tienen

signos clínicos de infección por VPH; sin embargo, gran parte de estos hombres infectados no tendrán signos clínicos que sugieran dicha enfermedad, por lo que pueden ser responsables de la diseminación del virus entre sus parejas sexuales, las cuales pueden desarrollar desde condiloma genital y displasia hasta llegar incluso a carcinoma.

Aunque el tratar al hombre no influye de manera significativa en las tasas de éxito del tratamiento en la mujer con lesiones cervicales, algunos otros estudios bien documentados hablan de una alta tasa de regresión de lesiones escamosas de bajo grado (SIL) en mujeres, pareja sexual de hombres que usaron condón. Sin embargo, habrá que realizar más estudios de casos y control, que enfaticen al hombre infectado con el VPH como factor de riesgo altamente significativo para el desarrollo de lesiones premalignas y cáncer y no otros factores que coexistan para el desarrollo de estas lesiones.

En la actualidad no existe tratamiento específico para erradicar la infección por VPH. Los métodos más comunes son la excisión quirúrgica, electrocoagulación, crioterapia, láser y aplicación de medicamentos tópicos.

Sin embargo, las nuevas investigaciones hacia el terreno terapéutico van encaminadas al desarrollo de vacunas profilácticas o terapéuticas, que puedan reducir de esta manera la prevalencia e incidencia del VPH en el hombre y la mujer y de esta forma disminuir los casos de LSIL y CaCu en la mujer, actual flagelo de la salud en la mujer mexicana.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los *papilomavirus* son un grupo de pequeños virus de ácido desoxirribonucleico (ADN). La naturaleza viral de las verrugas en el humano fue primeramente indicada hace aproximadamente 90 años por Ciuffo, que demostró la transmisión de verrugas comunes usando células libres infiltradas. El papilomavirus fue descrito en 1933 por Richard Shope y hasta los años 70 fue cuando por primera vez el genoma del papiloma humano es clonado en bacteria.¹

Los papilomavirus son miembros de la familia de los *Papovavirus*, que incluye el polyomavirus

del ratón, el virus simio 40 y los virus humanos BK y JC. Este grupo de virus tiene la característica de tener un genoma circular encerrado en una cápsula poliédrica de 20 caras (icosaedro). Está constituido a la vez por una partícula de un diámetro de 55 nanómetros y estructura de icosaedro compuesta por 72 unidades básicas (capsómeros) y no tienen membrana lipídica. La producción de partículas virales por ruptura del virus tiene la capacidad de comportarse como antígenos. La partícula viral es mínimamente estable al calor y a la desecación; sin embargo, ésta relativa estabilidad hace posible la infección en determinados casos sin contacto directo entre individuos.

El cromosoma viral del VPH es circular, de doble hélice y con un ADN de 7,900 pares de bases y 5.2 millones de daltons de tamaño. Algunos virus de ADN son replicados por ADN-polimerasas, idénticamente como lo hace el ADN celular, por esta razón algunos tipos de papilomavirus son capaces de transformar la célula normal en neoplásica.²

Todos los VPH presentan siete genes de expresión temprana (*E*) y dos genes de expresión tardía (*L*), así como una región reguladora no codificada (LCR).

Los papilomavirus son ampliamente distribuidos en el mundo animal, produciendo infecciones en muchos mamíferos, aves y tumores en muchas de estas especies; sin embargo, infección cruzada, parece no ocurrir.³

Con mucha frecuencia el VPH infecta a humanos, y varios tipos de papilomavirus infectan virtualmente toda la superficie epitelial, incluyendo piel y mucosas.^{4,5} Aunque muchos de los epitelios infectados producen lesiones papulares o máculas benignas, algunos tipos de VPH son asociados a un incremento en el riesgo de neoplasias y por tanto estas neoplasias pueden ocurrir en todos los sitios donde hay esta infección. Así, la infección por VPH es de fácil transmisión, presumiblemente por heridas microscópicas en la superficie del epitelio y comúnmente durante la actividad sexual. Las infecciones en introito y vagina también son frecuentes, pero raramente terminan en cáncer.

Se ha mencionado incluso transmisión del VPH de mujer a mujer en actividad sexual lésbica.⁶

Hay pocos estudios epidemiológicos en relación con la transmisión sexual por rutas no sexuales, tales como fomites ambientales, transmisión vertical, transplacentaria; sin embargo, claramente son mucho menor que la vía sexual. En un estudio realizado por Pao CC (1993), se detectó VPH en la vulva en 15% de las mujeres vírgenes, lo que apoya aún más lo antes señalado.

Existen más de 100 tipos de VPH, con más de 40 tipos ano-genitales y de los cuales aproximadamente 15 son de alto riesgo u oncogénicos.⁷ Los tipos 6 y 11 causan los condilomas acuminados y están asociados a lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL).⁸ Otros tipos de bajo grado también comunes son los tipos 53, 61 y 62. Hablando específicamente de los tipos oncogénicos o de alto riesgo tenemos a los siguientes: VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y posiblemente otros más.⁹

Los tipos 16, 18, 45, 31 y 33 considerados como de alto riesgo, prevalecen en lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado HSIL y cáncer cervicouterino invasor. El virus 16 es únicamente de alto riesgo u oncogénico y se encuentra en 50% de los casos de CaCu (Muñoz y Bosch, 1977). El proceso de carcinogénesis puede ser evaluado visualmente (colposcopia y técnicas relacionadas), microscópicamente (citología e histología) y molecularmente (VPH-ADN). Esto ha conducido a entender y avanzar en el paso crítico, que va de un cervix normal a un cáncer.⁹ La infección por el VPH se estudia mejor a nivel molecular, porque muchas infecciones no son microscópicamente evidentes o visibles por el clínico. Por otro lado, los estudios serológicos no son muy sensibles, por lo que muchas mujeres infectadas no son seropositivas.

La prevención de CaCu recae en el escrutinio y tratamiento de las lesiones precancerosas con nuevas tecnologías y el desarrollo de vacunas profilácticas para VPH.¹⁰

CERVIX UTERINO Y VPH

El cáncer cervicouterino es la segunda causa más común de cáncer en mujeres, diagnosticándose aproximadamente 500,000 casos de cáncer cervical invasor cada año en el mundo. Es respon-

sable de 190,000 muertes anuales, de las cuales 78% ocurren en países en desarrollo. Durante los últimos años la incidencia y mortalidad en EUA y países desarrollados ha disminuido notablemente, pero no es así en países en desarrollo.¹¹ Las mujeres de México, incluyendo a las de América Latina tienen el triple de incidencia y mortalidad por cáncer de cervix, comparado con Estados Unidos.¹² La causa principal de cáncer es la infección crónica con el VPH, especialmente los tipos 16 y 18.^{13,14} La prevalencia del VPH es de 10 a 40% de la población general, dependiendo de la población estudiada y los métodos de detección.¹³⁻¹⁵

Las infecciones ano-genitales por VPH, así como las verrugas, tienden a resolverse de manera espontánea, teniendo una media aproximada de un año, decreciendo con el tiempo y teniendo así VPH no detectable en dos años.⁹ En un estudio realizado en mujeres jóvenes sexualmente activas, tuvieron una incidencia en tres años de 43%, disminuyendo la frecuencia 20% en el primer año y al final del estudio sólo 9%.¹⁶

Otros factores, sin embargo, pueden estar presentes con la infección del VPH y hacer de esta manera que se modifique la incidencia de CaCu, y por la misma razón la tasa de mortalidad. Así tenemos al tabaquismo, infecciones de transmisión sexual concomitante, paridad, variantes del tipo viral, número de parejas sexuales, etc. Pero sin lugar a dudas, aún persiste en algunos países y ciertas regiones, la falta de educación y una promoción de la salud deficiente.

Cáncer cervicouterino en México

México tiene una de las tasas más elevadas de cáncer invasor en el mundo (44.4/100,000) con aproximadamente una muerte cada dos horas.¹⁷

El registro nacional de cáncer ubica al CaCu como la neoplasia más frecuente y en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es la neoplasia más común en la mujer. En 1998 la tasa de mortalidad por esta enfermedad fue de 8.2 por 100,000 mujeres derechohabientes usuarias, con oscilaciones desde 2.8 en Hidalgo hasta 16.4 en Colima. Los estados de Quintana Roo y Colima son las entidades federativas que durante dicho año notificaron las mayores tasas de incidencia y mor-

talidad.¹⁸ Para el año 2001 en el estado de Colima se reportaron 36 defunciones por CaCu, con una tasa de 18.5 por 100,000 habitantes, ocupando el cuarto lugar a nivel nacional, sólo por debajo de Chiapas, Quintana Roo y Tabasco.

En la ciudad de México se ha encontrado una prevalencia de VHP en 17% de mujeres sanas y llega a 87% en las enfermas con CaCu. Por otra parte, se presenta una prevalencia de 83% en HSIL y 33% en LSIL.^{18,19} El VPH 18 se encontró en pocas pacientes. Estos hallazgos concuerdan con la alta incidencia de CaCu observada en México.

Por otra parte, así como la vagina y la vulva, la piel del pene es frecuentemente huésped del VPH, aunque el cáncer en estos casos se desarrolla de forma rara. La circuncisión reduce la probabilidad de infección por VPH, por tanto, la circuncisión reduce el riesgo de CaCu entre las parejas sexuales.²⁰

El estándar de oro para el diagnóstico de VPH es la detección de ADN VPH. La introducción del método PCR ha hecho disponer de un test específico y altamente sensitivo para la detección del VPH. Se ha utilizado PCR para identificar ADN de VPH en frotis cervicouterino (Papanicolaou) y en cortes de biopsias tisulares embebidos en parafina de pacientes con SIL y CaCu. Con esta tecnología todos los tipos carcinogénicos importantes se detectan con eficacia.²¹ Por otro lado, en varones, el uso de biopsia de piel de prepucio o escroto dirigido en zonas acetopositivos y toma de muestra con citocepillo en prepucio, da resultados favorables para detectar ADN de VPH.

VPH Y VARONES

La existencia de reservorios de VPH potencialmente oncogénicos entre varones, muchas veces es subclínica. Existe, sin embargo, una clara relación entre VPH de alto riesgo y cáncer de pene.^{22,23} Se ha correlacionado, incluso, VPH con neoplasias en otros sitios distintos a los señalados, tales como carcinoma de células transicionales de vejiga, uretra, laringe, ano, etc.²⁴ De lo antes escrito, sin embargo, cabe señalar que algunos reportes han concluido la falta de evidencia del papel que pudiera tener el VPH en el desarrollo

del carcinoma de células transicionales en la vejiga.²⁵

Los cambios histológicos premalignos a nivel de pene concordantes con SIL se denominan *neoplasia intraepitelial peneana* (NIP I, II o III). Parejas masculinas de mujeres con HSIL tienen mayor probabilidad de NIP, que condilomas.²⁶ En estudios recientes se ha encontrado ADN de los tipos 16 y 18 de VPH hasta en 33% de las parejas sexuales de mujeres con HSIL.²⁰

En estudios histopatológicos de biopsias en zonas ácido acético positivas del pene –máculas y pápulas– con cambios neoplásicos, se ha encontrado VPH de alto riesgo hasta en 94% de los casos, en controles sanos se observan cambios histológicos sugestivos de infección por VPH, pero cuando se hace tipificación para ADN VPH el resultado es negativo, por lo que se considera que los exámenes histopatológicos de signos de infección por VPH distintos a neoplasia, son de valor limitado.²⁷ Existe un trabajo que refiere del grado de concordancia entre citología exfoliativa y biopsia para detectar ADN del VPH, con resultado de 65.25%.²⁸

Aunque la distribución del VPH es amplia en la zona genital, se han determinado los porcentajes encontrados por zona genital y que pueden apoyarnos en la toma de muestras donde no hay sospecha clínica de lesiones (*Cuadro 1*).²⁹

Habría de suponerse que la mucosa distal de uretra pudiera estar altamente infectada por VPH, cuando la infección, se encuentra presente en genitales; sin embargo, el *cuadro 1*, así como otros estudios, han concluido la baja incidencia de ADN-VPH en uretra distal.³⁰ En un estudio

Cuadro 1. Distribución anatómica ano-genital del VPH en pacientes masculinos.

Sitio	Porcentaje *
Superficie interna de prepucio	70
Surco balano prepucial y frenillo	10
Glande y escroto	10
Ano	10
Uretra	5

El total excede a 100% debido a la distribución multicéntrica de infección por VPH.

comparativo realizado en la ciudad de Cuernavaca, México, se pudo demostrar que las muestras tomadas de orina sólo pudieron detectar 14% del gen beta-globina y, sin embargo, las tomadas en prepucio y surco balano-prepucial hasta en 95%.³¹

El efecto del VPH en la mortalidad de los espermatozoides

Ha sido analizada en varios estudios descriptivos la motilidad espermática relacionada con la presencia de VPH. En uno de ellos, descrito por Lai YM.³²

Se señala una alta significancia de astenozo-permia comparada con un grupo donde no hubo evidencia de VPH. Aunque el grupo fue pequeño y el estudio fue descriptivo, vale la pena señalar la importancia de realizar estudios más amplios y con controles adecuados que permitan señalar la significancia estadística, si es que la hay, sobre esta alteración espermática.

Otros estudios, sin embargo, han demostrado la presencia del VPH dentro de los espermatozoides e incluso su expresión activa, lo que nos indica que pueden servir como vectores y llevar la transmisión del virus a la pareja sexual o al feto a través del huevo fecundado.^{33,34} Recordemos que el ADN del VPH, una vez que se incorpora dentro de la célula puede permanecer en estado físico episomal, es decir cadena circular, sin integrarse al genoma de la célula y, por otra parte, abrirse esta cadena e incorporarse al genoma de la célula; sin embargo, en ambos estados se encuentran expresándose en forma activa.

Estos datos apoyan algunos reportes de casos, en infantes infectados por VPH, donde no hubo evidencia de abuso sexual y suponen de esta manera transmisión congénita.³⁵ Este reporte mencionado en un infante de 17 meses de nacido, con condiloma acuminado recurrente, nos hace pensar en la presencia de esta infección, sin descartar como primera causa el abuso sexual.

Circuncisión y VPH

La circuncisión reduce la probabilidad de infección por VPH, probablemente debido a la reducción de la infección en un epitelio cornificado; de esta manera, la circuncisión disminuye significativamente el riesgo de CaCu en las muje-

res, pareja sexual de estos hombres.³⁶ Por otro lado, se cree que el examinar a la pareja masculina de mujeres con infección por VPH es de valor incierto.³⁷

VPH Y VACUNAS

La inmunidad específica para VPH después de una infección natural se encuentra limitada, principalmente porque la infección por dicho virus es superficial y muchos genes de estos virus se expresan en niveles bajos. El desarrollo de vacunas para las infecciones del VPH está dirigido para inducir inmunidad humoral y celular, para que se pierda la progresión y se genere la regresión de las infecciones por VPH.³⁸

Las vacunas pueden ser profilácticas o terapéuticas. Las vacunas profilácticas están diseñadas para la prevención de infección primaria y, por otro lado, las vacunas terapéuticas se diseñan con el propósito de prevenir la progresión de la infección de VPH o que progrese una lesión de bajo grado a alto grado o incluso, se pueda erradicar un CaCu residual. Este último tipo de vacunas se han enfocado principalmente en las regiones E6 y E7 debido a su papel en la oncogénesis.

En los inicios de los 90 algunos investigadores pudieron producir la expresión de la nucleocápside de la región L1 en cultivos de células eucariota y así desarrollar partículas como virus del VPH (VLPs). Este tipo de partículas son idénticas a los viriones del VPH, pero sin el núcleo del ADN, de tal manera que se pueden producir anticuerpos sin producir infección o riesgo onco-génico. Estudios en fases I y II han demostrado que son bien tolerados y seguros.³⁹ Recientemente se presentó el primer estudio hecho con vacunas para la prevención de la infección VPH 16, teniendo resultados muy alentadores, pero siendo altamente específicos con el genotipo. Esto ha generado investigaciones relacionadas con las vacunas bi-Valente, tetra-Valente, que puedan actuar en los virus más frecuentes y de alto riesgo.

Se requiere aún de muchos estudios de investigación relacionados con las vacunas para VHP, no solamente para conocer la efectividad en el control de la infección, sino también la manera de producir en gran escala dicha vacuna a bajos

costos. Por otra parte, toca a nuestras instituciones el hacer promoción de la salud para concientiar a nuestra población de la importancia de medidas preventivas, para el diagnóstico precoz de la infección y de lesiones premalignas encontradas mediante estudios de escrutinio. Finalmente, cabe señalar la importancia de realizar investigaciones específicas en el desarrollo de vacunas y su aplicación en forma masiva para poderse emplear en población de riesgo.

Es posible contar con dichas vacunas en cinco o 10 años para su aplicación general y así demostrar por medio de estudios, la utilidad en el control de CaCu y condiloma humano.

COMENTARIOS

La infección por el virus del papiloma humano en el varón es altamente frecuente y aunque no contamos con cifras oficiales, podemos decir que la infección por el VPH en el varón es la principal causa de infección por transmisión sexual; varias son las razones para llegar a dicha conclusión.

En primer lugar porque se tienen formas subclínicas donde las lesiones no se aprecian a simple vista, además de requerir técnicas especiales para descubrirlas y en la gran mayoría suelen ser asintomáticas. También existen formas latentes en las cuales la piel de los genitales es absolutamente normal y su detección es posible sólo con técnicas de PCR, ya sea por raspado o biopsia y finalmente por la alta prevalencia en la población en general.

La piel del pene es un portador frecuente del VPH, pero el desarrollo a lesiones premalignas y cáncer es muy raro. El examen rutinario en hombres pareja sexual de mujeres portadoras de VPH es de valor incierto; sin embargo, la revisión implica una corresponsabilidad con la pareja, cuando a esta última se le ha detectado infección por VPH. Hasta el momento, no existe una forma precisa de identificar el VPH en todo el epitelio cornificado del pene; sin embargo, sí es importante reconocer el sitio de mayor predominio de este virus.

Estudios para evaluar la transmisión en parejas sexuales es muy difícil debido al comportamiento del virus en ambos, especialmente dado por los

múltiples tipos de virus, variantes de los mismos, carga viral, persistencia y recurrencia. También queda claro que los condones no ofrecen una protección completamente confiable, probablemente debido a que la infección genital puede ser regional o de zona.

En la actualidad no existe ningún tipo de tratamiento específico para erradicar la infección por VPH y por lo tanto las lesiones deben ser eliminadas cada una conforme se identifique. Los tratamientos como la exéresis quirúrgica, la electrocoagulación, la crioterapia o el láser, tratan específicamente las lesiones y no la infección. Otros tratamientos tópicos, como la tintura de podofilino al 10%, podofilotoxina al 0.5% en etanol, 5-fluoracilo al 5%, el Ac. tricloroacético al 80%, la idoxiuridina al 0.25% y recientemente el imiquimod al 5% tienen diferentes respuestas, sobre todo en lesiones clínicas y en sitios específicos.

Como muchas otras enfermedades víricas, el tratamiento puede hacer que desaparezca la lesión macroscópica y persistir en el huésped el virus que la produce, lo cual hace que existan altas recidivas y el persistente riesgo de contagio para la pareja sexual. La regresión de lesiones microscópicas por infección del VPH es de aproximadamente 33% en los primeros seis meses, lo cual nos indica que la inmunidad juega un papel importante en el control de la infección. Ensayos clínicos en fases iniciales en humanos han demostrado que la aplicación intramuscular de vacunas (partículas como virus VLP), producen altos títulos de anticuerpos tipo-específicos con pocos efectos indeseables. Estas vacunas se han enfocado sobre todo en el tipo 16; sin embargo, es de suma importancia contar con estudios epidemiológicos por país y localidad para poder dirigir este tipo de manejo a población de riesgo.

Aunque contamos con muchos estudios epidemiológicos de referencia, no siempre pueden ser extrapolados a nuestra comunidad, debido a múltiples características en particular de nuestra población. El conocimiento básico de la prevalencia de VPH en nuestro medio implica contar con estrategias para la detección tanto en varones como en su pareja sexual. La mujer no sólo lleva un riesgo más para el desarrollo de lesiones pre-

malignas y cáncer de cervix, sino que también soporta, por desgracia, la suma de temores por la desinformación que se tiene al respecto de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Fields HM. Virology: B.N. Fields Ed. Papillomavirinae: The Virus and their Replication. Third edition. Philadelphia; 1996, pp. 2045-76.
2. Mas AG. Infección por papilomavirus. Tema monográfico LXI Congreso Nacional de Urología. Asociación Española de Urología. Ed. Lab. Knoll, Mayo, 1996.
3. Richart RM, et al. Human Papillomavirus IAC Task Force Summary. *Acta Cytológica* 1998; 42: 50-8.
4. Broker TR. Structure and genetic expression of papillomaviruses. *Obstet Gynecol North Am* 1987; 14: 329.
5. Pfister H. General introduction to papillomaviruses, properties of the virions, and classification. In: Papillomaviruses and Human Cancer. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1990.
6. Marrazzo JM, Koutsy LA, Stine KL, et al. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with woman. *J Infect Dis* 1998; 178: 1604-9.
7. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 248: 518-27.
8. Stoller MH. A brief synopsis of the role of human papillomavirus in cervical carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(part 2, num. 4): 1091-8.
9. Schiffman M, Phillip E. Human papillomavirus epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(8): 930.
10. Solomon DE, Schiffman M, Tarone R, for the ATLS group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cell of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst (Bethesda)* 2001; 93: 293-9.
11. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
12. Ferlay J, Bray F, Parkin MD. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and prevalence Worldwide, Version 1.0. Lyon: IARC Cancer Base No 5; 2001.
13. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic Risks to Human. Vol. 64 Human Papillomaviruses. Lyon, France: World Health Organization; 1995.
14. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A Worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
15. Giuliano AR, Papenfus M, Abrahamsen M, Inserra P. Differences in factors associated with oncogenic and nononcogenic human papillomavirus infection at the United States-Mexico Border.

16. Gloria YF, Bierman R, Beardsley NP, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. 1998; 338: 423-8.
17. Escandón RC, Escobedo PJ, Martínez MOG. Epidemiología del cáncer del cuello uterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Alonso/Lazcano/Hernández. Cáncer cervicouterino, diagnóstico, prevención y control. 1^a Ed. México: Ed. Panamericana; 2001, pp. 121-31.
18. Torroella-Kuori M, et al. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. *Gynecol Oncol* 1998; 70(1): 115-20.
19. Palefsky JM, Barraso R. Infección y enfermedad por el virus del papiloma humano en varones. *Clin Gin Obstet* (Temas actuales, virus del papiloma humano) 1996; 4(11): 825-964.
20. Schiffman MH, Vauer HM, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasm. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 958-64.
21. Lorinez AT. Métodos moleculares para la detección de infección por el virus del papiloma humano. Temas actuales. Virus del papiloma humano. Parte 1, Vol. 3. México: Mc Graw-Hill Interamer; 1996, pp. 647-69.
22. Hellsen WT. Laser treatment of squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 1995; 1020-3.
23. Barraso R, et al. High prevalence of papillomavirus associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987; 317: 916-23.
24. Diller J, Von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; 205: 189-93.
25. Aynaud O, Tranbaloc P, Orth G. Lack of evidence for a role of human papillomaviruses in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1998; 159: 86-90.
26. Zazove P, Carothers BS, Redd BD. Genital human papillomavirus infection. *Am Fam Phys* 1991; 43(4): 1279-89.
27. Strand A, Rylander E, Zenbel I, Kraz W. Histopathological examination of penile intraepithelial lesion is of limited diagnostic value in human papillomavirus infection. *Sex Transm Dis* 1996; 23(4): 293-8.
28. Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Frías-Mendivil M, Solorza G, Lizano M. Utilidad en la combinación de oligonucleótidos universales para detección de virus de papiloma humano en cáncer cervicouterino y lesiones premalignas. *Salud Pública Méx* 2004; 46: 7-15.
29. Farenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of *Condylomata acuminata*. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1331-9.
30. Leyva-López AG, Aranda-Flores CE, Conde-González C, Lazcano-Ponce EC. Low yield on HPV DNA determination in the distal region of the male urethra. *Salud Pública Méx* 2003; 45(Supp 5): 589-93.
31. Calleja-Macías IE, Kalantari M, Huh, et al. Genomic diversity of human papillomavirus-16, 18, 31 and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African and Native American Variants. *Virology* 2004; 319(2): 315-23.
32. Lai YM, Lee JF, Huang HY, Soong YK, Yang FP, Pao CC. The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. *Fertil Steril* 1997; 67(6): 1152-5.
33. Lai YM, Yang FP, Pao CC. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid and ribonucleic acid in seminal plasma and sperm cells. *Fertil Steril* 1996; 65(5): 1026-30.
34. Chan PJ, Su BC, Kalugdan T, Serg IM, Tredway DR, King A. Human papillomavirus gene sequences in washed human sperm deoxyribonucleic acid. *Fertil Steril* 1994; 61(5): 982-5.
35. Weiss JP, November S, Curtin CHT. Recurrent penile *Condylomata acuminata* in a 17-month-old boy. *J Urol* 1986; 136: 468-71.
36. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2003; 346: 1105-12.
37. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: Epidemiology and Public Health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(8): 930-4.
38. Kahn JA, Bernstein DI. Human papillomavirus vaccines (Concise reviews of Pediatric Infectious Diseases). *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(5): 443-5.
39. Harro CD, et al. Safety and immunogenicity trial of HPV VLP vaccine. *N Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284-92.