

## Cambios Histopatológicos Y Detección De HPV En El Prepucio De Parejas Sexuales De Mujeres Con Neoplasia Intraepitelial Genital.

Contreras F\*, Milz T°, Meregildo K°, Pichardo M°

### RESUMEN

**Introducción:** El HPV ha sido considerado en la actualidad como el responsable de las verrugas genitales y todos los grados de neoplasia intraepitelial cervical observadas en mujeres alrededor del mundo. Actualmente, el número de personas infectadas por este virus se estima alrededor de 310 millones de portadores [1, 2, 6, 7]. Cuando se habla del virus de Papiloma Humano casi siempre se pone más énfasis en la mujer, tanto por las manifestaciones clínicas como por las repercusiones que implica. Pero es necesario considerar al hombre un factor importante en este proceso, no sólo por el foco infeccioso y de transmisión que representa sino también por las propias consecuencias que le produce [5].

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de infección HPV en el prepucio de los hombres circuncidados, cuya pareja sexual presente neoplasia intraepitelial genital.

**Métodos y Técnicas:** Se tomó una muestra de 42 pacientes cuya pareja sexual haya sido diagnosticada con NIC en la Clínica Unión Médica del Norte y Centro urológico Cibao, estas muestras fueron llevadas al laboratorio de Patología Contreras Robledo para realizarle las pruebas de hibridación in situ e inmunohistoquímica P16 INK para llegar al diagnóstico.

**Resultados:** Se ha determinado una prevalencia de 4.8% de infección por VPH en el prepucio de hombres con parejas sexuales infectadas con el virus. La prevalencia de las lesiones macroscópicas en la muestra estudiada fue de un 16.7%, en contraste de un 83.3% que resultó no tener las lesiones. **CONCLUSIÓN:** A pesar de que se había inferido en otros estudios del factor protector de la circuncisión, los resultados de esta investigación no son suficientes para establecer una relación significativa entre la circuncisión y la infección por HPV por lo que, no es posible estar en contra o a favor de la misma luego de los resultados obtenidos

**Palabras Clave:** Prepucio, Circuncisión, HPV,

### ABSTRACT

**Introduction:** HPV is now regarded as responsible for genital warts and all grades of cervical intraepithelial neoplasia observed in women worldwide. Currently the number of people infected with this virus is estimated around 310, 000,000 of carriers [1, 2, 6, 7]. When speaking of the Human Papilloma virus almost always we put more emphasis on women, both clinical manifestations and the repercussions involved. But we must consider man as an important factor in this process, not only for the transmission of the infection but also for the consequences it represents to themselves [5]. **OBJECTIVE:** Determine the prevalence of HPV infection in the foreskin of circumcised men whose sexual partner has genital intraepithelial neoplasia.

**Methods And Techniques:** A sample of 42 patients whose sexual partner has been diagnosed with CIN from Clínica Unión Médica del Norte and Urological Center Cibao, these samples were taken to the Laboratory of Pathology Contreras Robledo to perform in situ hybridization and immunohistochemistry P16 INK to reach for the diagnosis.

**Results** We have identified a 4.8% prevalence of HPV infection in the foreskin of men with sexual partners infected with the virus. The prevalence of gross lesions in the study sample was 16.7%, compared to 83.3% who turned out to have no injuries.

**Conclusion:** Although it was inferred in other studies of the protective factor of circumcision, the results of this research are not sufficient to establish a significant relationship between circumcision and HPV infection so it is not possible to be against or in favor of the same results obtained after

**Key Words:** Foreskin, circumcision, HPV.

### INTRODUCCIÓN

El virus del Papiloma Humano (HPV), ligado a la transmisión sexual, es un virus de ADN que se ha

relacionado con diferentes alteraciones anogenitales en las que el cuello uterino es el más afectado, las lesiones son variables y van desde condiloma acuminado hasta carcinoma de células escamosas tipo infiltrante. La familia a la que pertenece este virus contiene cerca de 100 subtipos o genotipos y de todos, estos

---

\*Docente PUCMM

°Estudiante PUCMM

aproximadamente 30 - 40 tipos virales son los que pueden infectar el epitelio cervical y presentar alteraciones de riesgo variable (1)(2).

Bleeker et al (6) en el año 2005 realizaron una investigación en parejas sexuales en las que se detectaron 89% de mujeres y 72.9% de hombres positivos para el HPV. Al evaluarse el tipo viral, las lesiones de alto riesgo ocupaban un 96.7 % en las mujeres y un 80.3% en los hombres.

La infección por este virus, así como no respeta fronteras ni edad, tampoco respeta sexo, debido a esto existen evidencias de que el hombre juega un papel muy importante en la infección del virus del Papiloma Humano. A pesar de la concordancia viral que puede existir entre las parejas sexuales, la historia natural del virus del Papiloma Humano y sus manifestaciones clínicas están mejor caracterizadas y estudiadas en la mujer que en el hombre. Paradójicamente a esta información, Hernández et al (7) revela que la mayoría de las mujeres llegan a adquirir la infección luego del contacto sexual con un hombre, también explican que la infección en el hombre suele ser asintomática y menos común que en la mujer, con un rango de prevalencia estimado entre el 1% y 73%.

Siguiendo esta línea de investigación, Nielson et al (5) en el 2008 evaluaron tejido de uretra, combinaciones de uretra con líquido seminal y uretra con prepucio, glande y corona del pene, tanto en hombre circuncidados como en no circuncidados. Los resultados mostraron una

incidencia mucho menor en el primer grupo, por lo que reconocen su efecto protector en la adquisición del virus en aquellos hombres que pudieran tener conductas de alto riesgo predisponentes a la infección.

Son muchas las preguntas que aún necesitan respuesta en relación a este tema, pero en este caso la línea que sigue la investigación es buscar datos que despierten el interés por esta problemática de salud en la República Dominicana y responder la siguiente interrogante:

- ¿Cuál es la prevalencia de HPV y con qué frecuencia se presentan lesiones sugestivas de la infección en el prepucio de los hombres cuya pareja sexual tenga neoplasia intraepitelial genital?

## MÉTODOS Y TÉCNICAS

El tipo de estudio realizado en esta investigación fue descriptivo transversal de fuente primaria. Los pacientes utilizados fueron todos aquellos referidos al urólogo por los ginecólogos de sus parejas sexuales tras un diagnóstico de infección por el virus del Papiloma Humano. Estos pacientes acudieron a la consulta del Dr. Rafael Estrella en la Clínica Unión Medica del Norte y allí fueron captados, contando también aquellos que acudieron al Centro Urológico del Cibao. Se aceptaron todos los pacientes que fueran varones mayores de 18 años, que hayan firmado el consentimiento informado, que fueran referidos por el ginecólogo de su pareja sexual y que su pareja sexual tenga diagnóstico de HPV. Se excluyó a todo hombre que haya sido circuncidado. La forma en que se captaron fue utilizando un muestreo no probabilístico, secuencial, por orden de llegada.

El documento utilizado en esta investigación con el objetivo de obtener toda la información necesaria para el desarrollo de la investigación, fue obtenido de una tesis doctoral realizada en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Salamanca y que lleva por nombre "Infección Por Virus Del Papiloma Humano En Varones Pareja De Mujeres Infectadas Y Concordancia Del Tipo Viral".

El trabajo de campo fue llevado a cabo por los investigadores captando a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión al momento que asistieron a los centros en los que se propuso realizar esta fase. Luego del procedimiento quirúrgico las muestras obtenidas se llevaron al Laboratorio de Patología Contreras Robledo, con el fin de realizar las pruebas de laboratorio pertinentes con el tema de investigación.

Todo el procesamiento de los datos obtenidos se hizo de manera digital en una computadora personal marca Acer Aspire 1 modelo D255E. El procesamiento se realizó a través del programa Microsoft Excel 2007, por medio del cual se creó una base de datos a partir de la información obtenida mediante el instrumento de recolección, Para los cruces de variables utilizó la prueba de Chi Cuadrado. Como parámetro para la prueba estadística, se implementó un valor  $P < 0.05$ . Información que fue luego exportada al programa de análisis SPSS versión 17.

## RESULTADOS

Para conocer la prevalencia de HPV en el prepucio de las parejas sexuales de mujeres con algún grado de neoplasia intraepitelial genital se contó con un total de 42 pacientes de los cuales 2 de estos resultaron ser positivos para el Virus del papiloma Humano, correspondiendo al 4.8% y 40 pacientes fueron negativos representando así un 95.2% de la población estudiada.

El estudio contó con un total de 42 pacientes en los cuales se pudo determinar mediante examen físico la presencia o no de lesiones macroscópicas encontrándose en los resultados que 16.7% de estos mostraron algún tipo de lesión lo que correspondió a 7 pacientes, por el contrario 35 pacientes no mostraron ningún tipo de lesión clínicamente visibles siendo esto un 83.3% de los casos.

Con el fin de determinar la presencia de lesiones histopatológicas en el prepucio de los hombres que se realizaron la circuncisión se tomó el mismo número poblacional, 42 pacientes, y se determinó que este tipo de alteraciones apareció en un 4.8% de la muestra lo que correspondió a un total de 2 pacientes, mientras que el resto de estos no mostró ningún tipo de lesión histopatológica al tampoco resultar positivos para la presencia de HPV, estos representaron al 95.2% de los pacientes estudiados.

Cabe destacar que las pruebas utilizadas para la determinación viral son específicas para HPV de alto riesgo por lo cual, es posible establecer que

sólo aquellos pacientes positivos en dicha prueba viral fueron los mismos que resultaron positivos en la determinación de lesiones histopatológicas sugestivas de este tipo de infección y aquellos pacientes negativos para el virus del HPV se engloban bajo la categoría de "No Aplica" en cuanto a la determinación de las lesiones histológicas sugestivas de HPV de alto grado se refiere. La tabla 1 muestra las lesiones histopatológicas visualizadas en aquellos pacientes negativos para HPV de alto grado pues el término de "No Aplica" hace referencia a la ausencia de lesiones por el tipo viral estudiado más no excluye la posibilidad de que los pacientes pudieran manifestar algún tipo de lesión microscópica.

Lesiones histológicas encontradas en los pacientes negativos para HPV de alto grado:

- Balanitis xerótica obliterans.
- Liquen escleroso y atrófico.
- Postitis inespecífica.
- Fimosis.
- Paraqueratosis.

En cuanto a la relación de la infección del virus del papiloma humano con el uso de condón se obtuvo un valor de  $p=0.420$ , lo que hace posible determinar que no existe significancia estadística por lo que, no es posible establecer relación directa entre el uso o no de condón y la positividad para el virus del HPV de alto grado.

**Tabla 1.**

Relación de la infección del virus del Papiloma Humano con el uso de condón.

Uso de condón	Infección Del Virus Del Papiloma Humano				Total	
	Presente		Ausente			
Nunca	0	0%	6	14.28%	6	14.28%
A veces	2	4.8%	21	50%	23	54.76%
Frecuentemente	0	0%	13	30.95%	13	30.95%
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>4.8%</b>	<b>40</b>	<b>95.2%</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>

Fuente: Instrumento de recolección de datos de la investigación: "Cambios Histopatológicos y detección de HPV en el prepucio de las parejas sexuales de mujeres con neoplasia intraepitelial genital".

Para poder relacionar la infección del Virus del Papiloma Humano con el diagnóstico histopatológico de sus parejas sexuales se

tomaron los mismos 42 pacientes para recolectar los datos de lugar. El resultado se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 2.**

Relación de la infección del virus del Papiloma Humano y el diagnóstico de la pareja.

Diagnóstico de la pareja	Infección Del Virus Del Papiloma Humano					
	Presente		Ausente		Total	
Desconocido	1	2.38%	16	38.09%	17	40.47%
Condiloma/NIC 1	1	2.38%	18	42.85%	19	45.23%
NIC 11	0	0%	5	11.9%	5	11.9%
Carcinoma Infiltrante	0	0%	1	2.38%	1	2.38%
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>4.76%</b>	<b>40</b>	<b>95.23%</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>

Fuente: Instrumento de recolección de datos de la investigación: "Cambios Histopatológicos y detección de HPV en el prepucio de las parejas sexuales de mujeres con neoplasia intraepitelial genital"

Al analizar la infección del Virus del Papiloma Humano en relación al número de parejas sexuales 2 resultaron ser positivos para HPV de alto grado y refirieron en ambos casos haber tenido entre 2 y 3 parejas sexuales a lo largo de su vida, representado así un 4.8% de la población total. Por otro lado, de los 40 pacientes que resultaron negativos para HPV de alto grado, 6 expresaron haber tenido tan solo 1 pareja sexual y el mismo número reveló haber tenido más de 4 parejas, representando en ambos casos 14.28% respectivamente; sin embargo 28 de los pacientes negativos dijeron haber tenido entre 2 y 3 parejas sexuales lo que equivale al 66.6% de la muestra estudiada. De este análisis se obtuvo un valor de  $P=0.657$  con lo cual se concluye que no existe significancia estadística al establecer la relación del número de parejas sexuales con la presencia o no del virus del HPV de alto grado.

Al relacionar la infección del Virus del Papiloma Humano con las lesiones histopatológicas en una muestra de 42 pacientes, se determinó que 2 de estos resultaron ser positivos para la infección y fueron los mismos que mostraron algún tipo de lesión histopatológicas, representando así al 4.8% de la población.

## DISCUSIÓN

Diversos estudios realizados con el fin de conocer la prevalencia del Virus del Papiloma Humano han mostrado que cerca del 70-80% de las personas sexualmente activas, sin importar el género, han podido estar expuestos a este tipo de infección en algún momento de sus vidas. Tarnaud et al [1], Medina et al [2], Arroyo et al [3], García et al [4].

Es de esperar según los resultados mostrados, que los datos obtenidos no son extrapolables a la

población en general debido tanto al tamaño de la muestra como a los criterios de inclusión y exclusión utilizados. La muestra planteada en nuestro estudio fue de 80 pacientes, obtenidos de la fórmula de población conocida. Pero al irnos al campo de trabajo, sólo se pudo recolectar 42 pacientes en 6 meses. Esto representó una limitante, no porque los pacientes que calificaban se negaban a participar en el estudio, sino más bien que la población estimada no resultó ser la población real al momento de la recolección.

De cualquier forma como señala Dunne et al [8], la prevalencia de infección de HPV en varones es muy variable de un estudio a otro, no sólo por las diferencias de muestreo, sino también por los diferentes métodos usados para la detección de la infección. Tal es nuestro caso, se utilizó el P16, el cual es un método de detección que sólo da como resultado positivo a aquellos individuos infectados con el virus de HPV de alto riesgo, es decir, puede que la prevalencia de esta investigación sea aún mayor, debido a que los tipos virales de bajo riesgo no fueron medidos. Este hecho hace pensar en la posibilidad de la existencia de infección por algún otro tipo viral de HPV que mediante esta prueba no pudiera ser identificado. En relación a esto Tarnaud et al [1] publicó un trabajo en el cual concluía con los siguientes resultados: 56.2% de los hombres que resultaron positivos para HPV de alto riesgo estaban también infectados con HPV de bajo riesgo y contrario a esto, 85.9% de los hombres que estaban infectados con HPV de bajo riesgo resultaron también positivos para HPV de alto riesgo.

Dentro del grupo de lesiones que presentaron los pacientes negativos para la prueba viral fue posible observar postitis inespecífica, balanitis xerótica

obliterans (liquen escleroso y atrófico), fimosis y paraqueratosis, que no necesariamente son indicativas de negatividad para HPV, más bien fuera oportuno realizar una determinación para HPV en general y luego de hacer una comparación con la presencia de este tipo de lesiones, determinar si existe algún tipo de asociación.

Giuliano et al [9] documentó sobre la aparición de lesiones macroscópicas relacionadas sobre todo con HPV de alto riesgo, HPV-16 específicamente. En relación con esta información se pudo determinar la presencia de dichas lesiones en el 16.7% de la población estudiada que resultó ser positiva ante la determinación viral. Comparando los resultados es posible decir que existen las lesiones macroscópicas pero no necesariamente son indicativas por sí solas de algún tipo de infección, pues es posible encontrarlas independientes del tipo viral. Tal es el caso de esta investigación en la cual se pudo observar que el 11.9% de los pacientes que resultaron negativos para la determinación de HPV presentaron lesiones macroscópicas.

Comparando este estudio con otros, se encontró una tesis doctoral, realizada por Romo M. et al [10], la cual tuvo una población y criterios muy similares a los planteados en este estudio. Ellos contaron con 49 pacientes con una media de edad de 32 años, similar a esta investigación en la que se contó con 42 pacientes y una media de edad de 35 años. Los resultados que apropiadamente coinciden son los de la pareja actual y tiempo de relación con la pareja, donde se obtuvo que el 66.6% de los pacientes tienen una relación de 5 años, a diferencia de lo obtenido en el otro estudio donde 55% de los pacientes tienen una relación de 5 años. Esto es traído a discusión debido a que Gray et al [11] dicen que tener relaciones sexuales fuera de la pareja es un factor de riesgo para HPV y aunque el 66.6% de nuestros pacientes tenían una relación de pareja relativamente estable, 32 pacientes (90%) de la población general estudiada confirmaron tener relaciones sexuales fuera de su pareja estable, en contraste con la investigación mencionada anteriormente en donde 13 pacientes (26,5%) tenían relaciones sexuales distintas a su pareja actual, de los 49 seleccionados. En relación

a esto, la información acerca de la relación entre la promiscuidad sexual y el contagio por HPV es mucha, estableciéndose como factor precipitante para la infección las múltiples parejas sexuales.

Una de las pautas que dio inicio a esta investigación fue relacionar la expresión de P-16 con el diagnóstico histopatológico de las mujeres parejas sexuales de dichos pacientes llegando a la conclusión de que el 2.38% de esos hombres infectados tenían una pareja con diagnóstico de NIC I; pero al no existir un valor de p significativo se concluyó que no existe significancia ni relación entre estos dos parámetros.

Los resultados de esta investigación muestran que a nivel histopatológico las lesiones encontradas no fueron relevantes en cuanto a número por las limitaciones relacionadas a los criterios de inclusión, aparte de no mostrar relación en su asociación con el diagnóstico clínico de la pareja ni el tiempo de relación. Partiendo de este hecho se plantea la iniciativa de poner en marcha una nueva línea de investigación tratando de conocer en nuestro medio la prevalencia de este tipo de infección en la población general y comparar estos resultados con pruebas realizadas a la toma de secreciones genitales masculinas pues a nivel histológico se ha encontrado poca asociación, pues como expresa Nielson et al [5] en su investigación: "no existe evidencia suficiente que demuestre asociación entre HPV y circuncisión" y es que aparentemente la buena higiene personal y de la pareja, independiente de la circuncisión, también juegan un papel importante en este tema.

#### LIMITANTES DURANTE EL ESTUDIO:

- Poco flujo de pacientes debido a los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados
- La controversia que el mismo puede causar en las parejas; si uno de ellos tiene resultado positivo para el virus y el otro no, "¿Por qué lo tienes si yo no?"

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tarnaud C, Lissouba P, Cutler E, Puren A, Taljaard D, Auvert B. Association of Low-Risk Human Papillomavirus Infection with Male Circumcision in Young Men: Results from a

Longitudinal Study Conducted in Orange Farm (South Africa). Febrero 2011. Hindawi Publishing Corporation Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. [Serie en Internet]

- 17 Febrero 2011 [Citado 24 febrero 2012] [Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/idoj/2011/567408/>]
2. Medina M, Marinic K, Motta P, Sorrentino A, Gimenez M. Detección Y Genotipificación De Papiloma Virus Humano En Hombres. Piel (Barc.Ed.impr.) [Serie en Internet] 10 Diciembre 2010 [citado 24 febrero 2012] [Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/piel-formacion-continuada-dermatologia-21/deteccion-genotipificacion-papilomavirus-humano-hombres-13188937-originales-2010?bd=1>]
  3. Bleeker M, Hogewoning C, Berkhof J, Voorhorst F, Hesselink A, Van Diemen, Et al. Concordance of Specific Human Papillomavirus Types in Sex Partners Is More Prevalent than Would Be Expected by Chance and Is Associated with Increased Viral Loads. Clinical Infectious Diseases. [Serie en Internet] 1 Septiembre 2005 [Citado 27 Febrero 2012] [Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/41/5/612.full.pdf+html>]
  4. Hernández B, Zhu W, Mcduffie K., Thompson P, Shvetsov Y, Ning L, Goodman M. T. Circumcision and Human Papillomavirus Infection in Men: A Site-Specific Comparison. The Journal of Infectious Diseases. [Serie en internet] Marzo 2008 [Citado 27 Febrero 2012] [Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/197/6/787.long>]
  5. Nielson C, Melody S, Dunne E, Salemi J, Giuliano A. Associations between Male Anogenital Human Papillomavirus Infection and Circumcision by Anatomic Site Sampled and Lifetime Number of Female Sex Partners. The Journal of Infectious Diseases. [Serie en internet] Enero 2009 [Citado 27 febrero 2012] [Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/199/1/7.long>]
  6. Arroyo S, Maya A, Meneses R, Mosquera E, Ordoñez D, Sierra H. Utilidad de la androscopia en el diagnóstico de virus de papiloma humano (vph) en hombres heterosexuales con parejas vph positivas. Mayo 2008. [Serie en Internet] Abril 20 2008 [Citado 24 febrero 2012] [Disponible en: <http://www.facultadsalud.unicauca.edu.co/revista/PDF%5C2008%5C100206200801.pdf>]
  7. García A, Falcoff N, Di Camillo N, Sartor B, Catanese M, Denninghoff V. Inmunohistoquímica de la proteína p16ink4a en biopsias y extendidos cervicovaginales y su relación con hpv por pcr. medicina (Buenos Aires). [Serie en Internet] Diciembre 2008 [Citado 27 Febrero 2012] [Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802008000600003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802008000600003&script=sci_arttext)]
  8. Dunne E, Nielson C, Stone K, Markowitz L, Giuliano A. Prevalence of HPV Infection Among Men: A Systematic Review of the literature. The Journal of Infection Disease. [Serie en Internet] 2006 [Citado 27 Febrero 2012] [Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/194/8/1044.long>]
  9. Giuliano A, Nielson C, Flores R, Dunne E, Abrahamsem M, Papenfuss M, et al. The Optimal Anatomic Sites for Sampling Heterosexual Men for Human Papillomavirus (HPV) Detection: The HPV Detection in Men Study. The Journal of Infectious Diseases. [Serie Internet] Octubre 2007 [Citado 27 Febrero 2012] [Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/196/8/1146.long>]
  10. Máiz C. El Virus del Papiloma Humano. Cad Aten Primaria. [Serie en Internet] 2008 [Citado 27 Febrero 2012] [Disponible en: [http://www.agamfec.com/pdf/CADERNOS/VOL15/09A\\_Colabo\\_N15\\_1.pdf](http://www.agamfec.com/pdf/CADERNOS/VOL15/09A_Colabo_N15_1.pdf)]
  11. World Health Organization International Agency For Research of Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans. [serie en internet] 2007 [citado 9 marzo 2012] [disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/list/monographs/>]