



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**“Abordaje no invasivo de los condilomas  
uretrales”**

**Álvaro Vives Suñé**



# TESIS DOCTORAL

## **Abordaje no invasivo de los condilomas uretrales**

Estudiante de doctorado: Álvaro Vives Suñé MD

Directores: Joan Palou Redorta MD PhD

Félix Millán Rodríguez MD PhD

Tutor: Joan Palou Redorta MD PhD

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Programa de Cirugía y Ciencias Morfológicas

Universidad Autónoma de Barcelona

2020



**Universitat Autònoma de Barcelona**



El Dr. JOAN PALOU REDORTA, Jefe del Servicio de Urología de la Fundació Puigvert y Profesor Asociado de Urología del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona y el Dr. FÉLIX MILLÁN RODRIGUEZ, Jefe Clínico del Servicio de Urología de la Fundació Puigvert, certifican que Álvaro Vives Suñé, licenciado en medicina y especialista en Andrología, ha realizado bajo su dirección la tesis titulada:

**“Abordaje no invasivo de los condilomas uretrales”**

para optar al grado de doctor en medicina y que esta tesis cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el tribunal de evaluación correspondiente.

En Barcelona, 14 de marzo del 2010



Dr. Joan Palou Redorta



Dr. Félix Millán Rodríguez





Universitat Autònoma de Barcelona

## Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques

Álvaro Vives Suñé

C. Rosa Sensat, 27, 5è 2a

08005 Barcelona

Vista la instància presentada per en/na Álvaro Vives Suñé de sol·licitud de presentació de tesi doctoral com a compendi de publicacions,

### RESOLC:

Acceptar la presentació de la tesi doctoral de Álvaro Vives Suñé com a compendi de publicacions amb els articles següents:

1. "Urethral condylomas in men: experience in 123 patients without previous treatment". Álvaro Vives, Andrés Vázquez, Oswaldo Rajmil, Marco Cosentino. International Journal of STD&AIDS, 2016, Vol. 27(1) 39-43. DOI 10.1177/0956462415574627.
2. "Evaluación del virus del papiloma humano en varones: primera revisión exhaustiva de la literatura". A. Vives, M. Cosentino, J. Palou. Actas Urológicas Españolas, 2020; 44(2):86---93.

Passeig de la Vall d'Hebron, 119 - 129 - 08035 Barcelona. Spain

Tel: 34 - 93 428 56 21 - Fax: 34 - 93 428 32 64

doctorat.cirurgia@uab.cat

<http://doctoratcirurgia.uab.cat/>





Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques

La Comissió Acadèmica del Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques,

JAVIER  
SERRA  
ARACIL - DNI  
21635429L

Firmado  
digitalmente por **UNB**  
JAVIER SERRA  
ARACIL - DNI  
21635429L  
Fecha: 2020.02.05  
20:59:04 +01'00'

Xavier Serra Aracil  
Coordinador/a del programa de doctorat

*Segell*

Barcelona, 4 de febrer de 2020

Contra aquesta resolució, que no esgota la via administrativa, les persones interessades poden interposar recurs d'alçada davant del Rector Magnífic de la UAB, en el termini d'un mes, a comptar des del dia següent a la recepció d'aquesta notificació o, si s'escau, des del dia següent de la seva publicació, de conformitat amb el que preveu l'article 115 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de Règim Jurídic de les Administracions Públiques i del Procediment Administratiu Comú, modificada per la Llei 4/1999, de 13 de gener, i l'article 76 de la Llei 26/2010, de 3 d'agost, de Règim Jurídic i de Procediment de les Administracions Públiques de Catalunya de la Generalitat de Catalunya.

Passeig de la Vall d'Hebron, 119 - 129 - 08035 Barcelona. Spain  
Tel: 34 - 93 428 56 21 - Fax: 34 - 93 428 32 64  
doctorat.cirurgia@uab.cat  
<http://doctoratcirurgia.uab.cat/>

*A mi madre por ser la luz que ilumina nuestras vidas*

*A mis hijos María y Luis*

*A mi hermano Mica*

*A mis sobrinos Miguel y Olivia*

*A mi Oma y mi hermano Tato*

*A mis compañeros de trabajo de la Fundació Puigvert*

*A mis pacientes*

*Y en especial al Dr. Marco Cosentino*



# Índice

Abreviaturas	13
Introducción	17
Objetivos	35
Material y Métodos	39
Resultados	47
Discusión	67
Conclusiones	93
Figuras	99
Bibliografía	111



## **ABREVIATURAS**



## ABREVIATURAS

ITS	Infección de transmisión sexual
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
HIM	HPV Infection in Men cohort
HSH	Hombre que tiene sexo con hombres
HSM	Hombre que tiene sexo con mujeres
HBS	Hombre bisexual.
CDC	Center for Disease Control and Prevention de EEUU
FDA	Food and Drug Administration de EEUU
VHB	Virus de la hepatitis B
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
AIN	Neoplasia intraepitelial anal
PeIN	Neoplasia intraepitelial de pene
HRA	Anoscopia de alta resolución
TRA	Técnica de reproducción asistida





# **INTRODUCCIÓN**



La infección genital por el virus de papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente de todas, representando aproximadamente un tercio de las consultas en centros especializados. Existen más de 200 tipos de VPH y aproximadamente unos 40 de ellos pueden infectar el área genital incluida la boca y la garganta<sup>1</sup>. El VPH es un patógeno universal que afecta tanto a hombres como a mujeres. Es parte de la condición humana y se adapta bien para infectar el epitelio. A diferencia de otros virus que producen enfermedades poco tiempo después de la infección, el "modus operandi" de la infección por VPH es en primer lugar latente, subclínica y oportunista, lo cual facilita su transmisión. En la mayoría de los casos se trata de una infección asintomática y se resuelve espontáneamente, siendo el propio sistema inmunitario el que elimina el virus de forma natural<sup>2</sup>.

El VPH corresponde a la familia de los papovavirus y tiene la capacidad de infectar tanto tejidos mucosos como tejidos cutáneos. Se han identificado hasta 5 géneros que se clasifican, en función de su capacidad para infectar la mucosa o los tejidos cutáneos, en: alfa, beta, gamma, mu, un. De todos ellos, los más estudiados han sido los del género alfa<sup>3</sup>. El VPH tiene un tamaño de 55 nm, con una cápside icosaédrica que encierra una doble cadena de ADN. El genoma del VPH consiste en unos 7900 pares de bases

que se dividen en 6 genes tempranos (E7, E6, E1, E2, E4, E5) que codifican proteínas involucradas en la replicación, transcripción y proliferación celular y en dos genes tardíos (L1, L2) que codifican proteínas estructurales de la cápside. El VPH es un patógeno exclusivamente intraepitelial cuya característica principal es su capacidad de provocar una infección multifocal<sup>4</sup>.

Los distintos tipos de VPH que infectan la región anogenital se dividen en los genotipos no oncogénicos o de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44), relacionados con la aparición de verrugas genitales, displasias leves que no evolucionan a lesiones de alto grado y la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) y los genotipos oncogénicos o de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,...) asociados a la aparición de displasias que pueden progresar a alto grado o cáncer. De estos, el de cérvix es el más frecuente, aunque no hay que olvidar que también hay otras neoplasias menos frecuentes pero igual de graves como las de ano, pene, vulva, vagina, cabeza y cuello y escroto<sup>5</sup>.

La mayoría de los individuos sexualmente activos se infectan por el VPH al menos una vez en la vida<sup>6</sup>. La infección persistente por un genotipo oncogénico de VPH puede llegar a ser un factor de riesgo determinante para el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer asociado al VPH.

Existen una serie de cofactores que influyen en la persistencia de las infecciones por VPH: comorbilidades como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), estados de inmunosupresión, o hábitos de vida como el consumo de tabaco o alcohol<sup>7</sup>. Por otro lado, la circuncisión masculina se asocia con un riesgo reducido de infección por VPH a nivel genital, así como el uso consistente del preservativo<sup>8-9</sup>.

En general, la prevalencia de la infección genital por VPH en hombres sanos parece ser tan alta o incluso más que en las mujeres. La mayoría de los datos sobre la historia natural de la infección genital y oral por VPH en hombres provienen de la cohorte “HPV Infection in Men” (HIM). Esta cohorte analizó la incidencia de adquisición de la infección por VPH y el aclaramiento de la misma, en una cohorte de más de 1.100 hombres de Brasil, México y EEUU<sup>10-12</sup>. En ella se vio, que el riesgo anual de adquisición de una nueva infección por VPH en general en el área genital en varones mayores de 18 años es de 39,3%, siendo del 27,1% para los genotipos de alto riesgo. Según las estimaciones más recientes del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), un estudio transversal que analiza anualmente muestras de 5000 individuos de todo Estados Unidos, se vio que la prevalencia de VPH en general, en varones entre 18 y 65 años, es del 11,5% en orofaringe y del 45,2% en la región anogenital<sup>13-14</sup>,

mientras que para los VPH de alto riesgo oncogénico es de 6,8% en orofaringe y de 25,1% en la región anogenital. En la cohorte HIM también se estudió la incidencia y persistencia de VPH anal en 156 hombres que tenían sexo con hombres (HSH) comparado con 954 hombres que tenían sexo con mujeres (HSM), viéndose que tanto la incidencia (HSH: 25,9 casos por 1.000 personas año; HSM: 8,1 casos /1.000 personas año), como la persistencia (HSH: 5,1%, HSM: 0% a los 6 meses) de la infección anal por VPH es mayor en HSH, que en los HSM<sup>15</sup>.

A nivel español, recientemente se ha publicado un artículo que estima la carga epidemiológica y económica que suponen los tipos 6/11/16/18/31/33/45/52/58 de VPH incluidos en la vacuna nonavalente en España. Este trabajo utiliza estudios epidemiológicos y registros de cáncer para estimar la implicación que tendría la prevención de estos 9 tipos de VPH en nuestro país<sup>16</sup>. En total se estima que 49.251, 29.406 y 3.411 casos de verrugas genitales, lesiones precancerosas y cáncer respectivamente, se producen anualmente por estos tipos de VPH en España (**Figura 1**). El coste de las enfermedades relacionadas con estos 9 tipos de VPH en España se estima que asciende a 150,9 millones de euros anuales.

El periodo de incubación del VPH es variable, oscilando entre 2 y 8 meses, aunque puede ser mayor y, por lo tanto, determinar el tiempo y la fuente de infección es habitualmente difícil.

Los hombres tienen una pobre respuesta de anticuerpos a la infección natural, en comparación con las mujeres<sup>17</sup> y si a esto le añadimos que el riesgo de adquirir una infección por VPH en varones no difiere con la edad<sup>2</sup>, sugiere que los hombres son más susceptibles a las reinfecciones. Como ya se ha comentado, en la mayoría de los casos la infección es subclínica o irreconocible, siendo mucho más frecuentes que las verrugas genitales tanto en hombres como en mujeres y se resuelve espontáneamente<sup>18</sup>. La mediana de tiempo de aclaramiento de una infección por cualquier tipo de VPH en el área genital en hombres es de 7,5 meses; mientras que para las infecciones por el tipo VPH-16 puede ser de hasta 12,1 meses<sup>2</sup>. En el 44% de los pacientes infectados por VPH, la infección persiste durante al menos un año y entre el 10-13% la infección persiste tras dos años.

El tiempo de aclaramiento de la infección por VPH en el área genital es mayor en los varones más jóvenes<sup>19</sup> y en infecciones por genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico y en el caso del VPH-16 en hombres no varía con la edad.



El tiempo de aclaramiento de la infección por VPH en la cavidad oral suele ser menor de un año<sup>10</sup>, siendo la mediana de tiempo de 6.9 meses para cualquier VPH, 7.3 meses para el VPH-16 y 6.3 meses para los VPH oncogénicos considerados globalmente. Los hombres tienen significativamente menos probabilidades de aclarar la infección oral frente al VPH 16 en comparación con las mujeres<sup>20</sup>. La persistencia de la infección por VPH-16 en cavidad oral es mayor en los pacientes de mayor edad<sup>12</sup>.

En cuanto a la transmisión del virus, lo primero que hay que tener presente es que es más elevada de mujeres a hombres, que de hombres a mujeres. La vía principal de transmisión de la infección genital por el VPH es el contacto sexual penetrativo, sin embargo también está descrita la transmisión por contacto genital de piel con piel. Oriel et al. observaron que el 71% de los hombres y el 54% de las mujeres que tenían parejas con verrugas genitales desarrollaban también verrugas genitales con un periodo de latencia que iba de 3 semanas a más de 8 meses<sup>21</sup>. Hay un estudio que relaciona las prácticas sexuales no penetrativas (frotar los genitales, el sexo oral) y la infección por VPH en mujeres vírgenes<sup>22-23</sup>. La abrasión de la superficie epitelial puede facilitar la diseminación de la infección por VPH en zonas poco comunes como son el pubis y el escroto.

También existen otras vías de transmisión no estrictamente sexuales, como pueden ser la digital o a través de objetos. Hay estudios donde hallan en un 55% de los pacientes con verrugas genitales el mismo VPH en los dedos<sup>24</sup>. Así mismo está descrita la autoinoculación desde el pene, escroto o vulva a la zona perianal sin necesidad de comportamientos sexuales<sup>25</sup>. También puede existir la transmisión perinatal, aunque es muy poco frecuente<sup>26-27</sup>.

En relación a los factores de riesgo de adquirir la infección por VPH en hombres, los estudios son limitados, pero sugieren que la edad y la actividad sexual juegan un papel importante<sup>28</sup>.

Dentro de las distintas manifestaciones clínicas de la infección por VPH, la que nos concierne en este documento son las verrugas genitales que son la manifestación más visible de la infección por el VPH. Habitualmente son unos tumores benignos, autolimitados, que si se dejan evolucionar pueden permanecer igual, aumentar de tamaño o regresar espontáneamente. Pueden aparecer en cualquier parte de la región anogenital, incluyendo vulva, vagina, cerviz, pene, escroto, meato, uretra, pubis, periné, zona perianal, canal anal, labios y cavidad oral<sup>29-30</sup>. Generalmente están causadas por los tipos no oncogénicos de VPH-6 y 11. Excepcionalmente pueden estar causadas por tipos oncogénicos,

especialmente en personas inmunodeprimidas. En la mayoría de los casos son asintomáticas, aunque en ocasiones pueden cursar con picor, ardor, dolor e incluso sangrado. Las verrugas suelen aparecer en grupos de 5 a 15 lesiones, ocupando un área de 0,5 a 1 cm<sup>2</sup>. Como ya se ha comentado, pueden localizarse en distintas zonas, por lo que es fundamental explorar a fondo toda el área genital. Las verrugas suelen aparecer en áreas más traumatizadas por la fricción sexual. En hombres suelen localizarse en frenillo, corona y glande (52%), prepucio (33%), cuerpo del pene (18%), región perianal (8%), meato uretral (5%), y escroto (2%). El hallazgo de verrugas en la uretra, más allá del primer centímetro es poco frecuente. Otras localizaciones menos frecuentes son el pubis, las ingles, los labios y la cavidad oral.

Las cuatro manifestaciones morfológicas más frecuentes de las verrugas genitales son:

- Condiloma acuminado: tiene aspecto de coliflor, representa la manifestación más clásica de la verruga genital y suele aparecer en zonas húmedas, parcialmente queratinizadas (cara interna del prepucio, meato, introito, zona anal) (**Figura 2**).
- Verruga en forma de pápula: está levemente sobreelevada con un diámetro aproximado de 1-4mm, de color carnosos como los condilomas

acuminados y suele localizarse en zonas más queratinizadas (cuerpo del pene, escroto, pubis, labios mayores, zona perianal) (**Figura 3**).

- Verruga queratósica: suelen tener una superficie más gruesa que se parece a la verruga vulgar o a la queratosis seborreica. Al igual que la anterior, suele darse en zonas más queratinizadas (**Figura 4**).
- Pápula plana (o verruga lisa): suele aparecer tanto en el epitelio queratinizado como en el parcialmente queratinizado. Normalmente pasan desapercibidas y sólo se suelen visualizar tras la aplicación de ácido acético al 5% (3) (**Figura 5**).

Las complicaciones físicas de las verrugas genitales son poco frecuentes. En el meato uretral las verrugas pueden causar excepcionalmente uretrorragia, obstrucción y otros síntomas del tracto urinario inferior<sup>32</sup>. En los pacientes inmunodeprimidos puede haber un crecimiento desproporcionado de las lesiones. En raras ocasiones, estas lesiones gigantes pueden volverse localmente invasivas y deformar estructuras normales. Se trata de un tipo de tumor no metastásico, llamado condiloma gigante o tumor de Buschke-Löwenstein (**Figura 6**). Finalmente también está descrita, aunque es extremadamente rara, la transformación de verrugas de larga evolución en un carcinoma escamoso de células invasivas. No obstante, las complicaciones más frecuentes de las verrugas

genitales no son tanto físicas como de tipo psicológico provocando ansiedad, culpa o miedo, relacionados con la duración del tratamiento, la transmisión o la posibilidad de desarrollar cáncer. Estas complicaciones no hay que subestimarlas y, si es necesario, derivar a un especialista<sup>33</sup>.

El diagnóstico de las verrugas genitales suele ser por inspección visual acompañada de una iluminación correcta y de una lente de aumento. Otra prueba es la del ácido acético que consiste en empapar unas gasas con ácido acético al 3-5% y cubrir la zona genital durante 5-10 min. Posteriormente se retiran las gasas y se explora con una lente de aumento. Las lesiones quedarán teñidas de color blanco. Sin embargo, al no ser una prueba específica para VPH, puede dar falsos positivos y por ello no se considera una prueba diagnóstica. Algunos autores defienden su uso para el diagnóstico de las verrugas planas, difícilmente reconocibles.

La biopsia es el método diagnóstico definitivo, pero no se ha de hacer de forma rutinaria y se ha de reservar sólo para aquellos casos en los que se sospeche malignidad, ya sea porque son lesiones hiperpigmentadas, que no responden a la terapia convencional, que están induradas o ulceradas.

En la actualidad disponemos de numerosos métodos de detección del VPH, que en la práctica clínica se utilizan en el cribado del cáncer cervical.

Dentro de estos métodos tenemos desde las **serologías**, los **métodos**

**morfológicos**, los **métodos de detección de proteínas virales** que se basan en la detección inmunohistoquímica de las proteínas de la cápside del VPH, los **métodos de biología molecular** centrados en la detección del ácido nucleico viral (ADN-ARN), como son la hibridación in situ, la captura de híbridos, la PCR y la detección de la expresión de oncogenes E6 y E7 y finalmente, los **métodos de detección de biomarcadores de actividad oncogénica** que se basan en la detección de marcadores biológicos moleculares de infección viral.

La mayoría de estas pruebas se centran en la detección de VPH de alto riesgo. No obstante, en ocasiones también puede ser de utilidad detectar los VPH de bajo riesgo. Actualmente, a pesar de la morbilidad asociada con los condilomas anogenitales y la mortalidad asociada con los cánceres del área anogenital y de cabeza y cuello, como consecuencias directas de la infección por VPH, el Center for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU no recomienda evaluar a los hombres para el VPH<sup>34</sup>. La bibliografía existente respalda esta postura por varios motivos, entre los que destacan la alta prevalencia de la infección, la falta de una prueba aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU para la detección de VPH en hombres y la ausencia de una terapia adecuada para la infección establecida<sup>35</sup>. Aunque la utilización rutinaria de las técnicas de

detección de VPH parecen no ser necesarias para hombres en la población general, los hallazgos de investigaciones recientes en poblaciones de alto riesgo como los HSH y hombres VIH positivos, sugieren que la infección por VPH es incidente y persistente en estos grupos, lo que justificaría la adopción de medidas de detección adicionales.

Finalmente, en relación a los tratamientos hay que tener presente, que a día de hoy, no hay un tratamiento o cura para la infección por el VPH. El VPH por lo general desaparece solo, sin causar problemas de salud, gracias a la acción del sistema inmunitario. De tal manera que si hoy se detecta una infección por VPH, lo más probable es que dentro de uno o dos años ésta haya desaparecido<sup>36,37</sup>. Por lo tanto, en ausencia de verrugas genitales o de alteraciones histológicas, no hay ningún tratamiento recomendado para la infección genital subclínica por VPH. El objetivo de tratar las verrugas genitales es la desaparición de las mismas y de sus síntomas asociados, incluido los aspectos estéticos<sup>34</sup>.

Los tratamientos no erradican, pero reducen la infección y probablemente también la transmisión del VPH, aunque todavía no hay datos suficientes que avalen esto último. Por otro lado hay que tener presente que, si no se tratan, las verrugas pueden desaparecer por sí solas, quedarse igual o aumentar en número y tamaño<sup>38-39</sup>.

Atendiendo a todo esto, una opción válida es no realizar ningún tratamiento, que por otro lado puede comportar complicaciones y esperar la regresión espontánea de las verrugas.

Los factores que influyen a la hora de seleccionar un tratamiento son el tamaño y número de las verrugas, su localización, la preferencia del paciente, el costo del tratamiento, los efectos adversos que este pueda producir, la disponibilidad de los distintos métodos y, finalmente, la experiencia del clínico.

En la actualidad existen numerosos tratamientos para las verrugas genitales externas, sin embargo muchos de estos tratamientos no están indicados para lesiones uretrales<sup>40</sup>.

Para el tratamiento de las lesiones uretrales se han descrito las siguientes opciones terapéuticas: gel con fluorouracilo al 5% (5-FU), la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico, la aplicación de bacilo Calmette-Guerrin (BCG), la vaporización con láser CO<sub>2</sub>, el YAG laser, la resección quirúrgica o electrocoagulación y finalmente la crioterapia<sup>41-46</sup>.

Dentro del tratamiento con crioterapia existen dos métodos diferentes: uno es la crioterapia por aspersion con nitrógeno líquido (**Figura 7**), que es el más aplicado en todo el mundo y otro la crioterapia de contacto con protoxido nitroso (**Figura 8.9**), mucho menos utilizada que la anterior.



Hasta la fecha, no hay ningún tratamiento que haya demostrado ser más efectivo que otro. La aplicación de algoritmos terapéuticos y su monitorización (respuesta y efectos adversos) se asocia a mejores resultados. Los factores que pueden afectar la respuesta al tratamiento son la inmunosupresión o el mal cumplimiento del mismo.

Las recidivas son frecuentes, sobre todo en los tres primeros meses<sup>47</sup>. Es importante informar al paciente de que éstas no son fallos de tratamiento y de que para poder erradicar las verrugas se va a necesitar más de una sesión de tratamiento.

El tratamiento sólo se ha de cambiar cuando no demuestra ninguna mejoría o produce algún tipo de efecto adverso o complicación. Los efectos adversos más frecuentes son la dermatitis, la hipo- o hiperpigmentación y las cicatrices.

En función de la localización de las verrugas y del tratamiento aplicado, las complicaciones pueden ser mucho más graves en forma de dolor crónico, deposiciones dolorosas, toxicidad sistémica y en la uretra las complicaciones pueden ser desde una estenosis de uretra, a la aparición de fístulas.

Por todo esto, se ha de ser muy prudente a la hora de elegir y aplicar un tratamiento en determinadas localizaciones. Es aconsejable darle al paciente hojas informativas sobre los distintos tratamientos y sus posibles efectos adversos, así como hacerle firmar, una vez informado, un consentimiento para la práctica de cualquier tratamiento, no sólo los quirúrgicos.

Esta tesis pretende contribuir con el primer artículo a mejorar el conocimiento de una entidad poco frecuente como son los **condilomas uretrales** describiendo las características clínicas de estos pacientes, a través de la mayor serie descrita hasta la fecha. Existe una gran controversia a la hora de decidir cuál es el tratamiento de elección para los condilomas uretrales, sobre todo por las complicaciones graves que estos pueden acarrear en esta localización, como son la estenosis de uretra o la aparición de fístulas. Otro aspecto que pretende demostrar este trabajo es que la **crioterapia de contacto (Figura 10)**, diferente a la crioterapia por aspersion utilizada mayoritariamente, es una muy buena opción terapéutica para los condilomas de meato–uretra externamente abordables, fácil de aplicar, con unas tasas de éxito elevadas y lo que es más importante, con muy pocos efectos secundarios. Mientras que en los casos donde no se puedan abordar externamente o haya una afectación

más extensas de la uretra, las instilaciones con gel de fluoracilo al 5% son una buena opción terapéutica.

Disponemos de numerosos métodos de detección del VPH, que en la actualidad sólo han sido validados en mujeres y que en la práctica clínica se utilizan en el cribado del cáncer cervical, así como en el estudio y manejo de pacientes con alteraciones histológicas del tracto genital inferior. Pero a día de hoy, no hay ningún método aceptado para hombres y además existe mucha controversia a la hora de utilizar estos métodos, entre los distintos profesionales que tratan esta patología. Lo que esta tesis pretende con su segundo artículo es contribuir a la mejora en el diagnóstico de la infección por VPH en hombres, haciendo una descripción de las distintas técnicas diagnósticas de VPH que existen en la actualidad y sus posibles indicaciones en hombres, a través de la primera revisión exhaustiva de la literatura hasta la fecha.

## **OBJETIVOS**



## 1. Del primer artículo.

- Analizar las **características clínicas** de los hombres que consultaron por condilomas meatales y uretrales.

Ver la **eficacia**, entendiendo por eficacia la ausencia de lesiones durante más de 1 año, constatado con una uretroscopia de control, sin la necesidad de utilizar tratamientos alternativos:

- de la **crioterapia de contacto** para el tratamiento de las lesiones meatales externamente abordables.
- de las instilaciones con **gel de fluoracilo al 5%** para las lesiones meatales no externamente abordables o afectaciones más extensas de la uretra.

## 2. Del segundo artículo.

Describir los distintos **métodos de detección del VPH** que hay en la actualidad y ver qué **utilidad e indicaciones** puede haber para los **hombres** atendiendo a las siguientes variables:

- Cribado de ITS en general
- Cribado en las parejas masculinas de mujeres con test de VPH positivos
- Verrugas genitales

- Papilomatosis respiratoria recurrente (PRR)
- Cáncer de pene
- Cáncer anal
- Cáncer de cabeza y cuello
- Cáncer de escroto
- Fertilidad

# **MATERIAL Y MÉTODOS**





## **1. URETHRAL CONDYLOMAS IN MEN: EXPERIENCE IN 123 PATIENTS WITHOUT PREVIOUS TREATMENT.**

Entre abril del año 2009 y abril del 2012, 1077 hombres consultaron en nuestro centro por condilomas en el área genital. Los pacientes acudieron a nuestra consulta a través del servicio de urgencias de nuestro centro o bien derivados directamente de otros especialistas.

De los 1077 pacientes que se estudiaron retrospectivamente, 135 presentaban lesiones uretrales. De estos, 123 no habían recibido tratamiento previo, mientras que los doce restantes habían sido ya tratados y por este motivo fueron excluidos del estudio.

De los 123 pacientes seleccionados, a 114 se les practicó el cribado serológico habitual: VIH, Sífilis y VHB, excepto a 9 que eran VIH positivos conocidos.

Como métodos diagnósticos se utilizaron:

1. La exploración física minuciosa de toda el área ano-genital y oral, acompañada de una iluminación correcta y de una lente de aumento.
2. La visualización directa mediante eversión del meato (**Figura 10,11**).

3. La utilización de otoscopio a través de meato uretral con aplicación de ácido acético al 5 % para visualizar las lesiones con mayor exactitud en caso de dudas **(Figura 12)**.
4. En ningún caso se efectuó tipificación viral ni estudio histológico como así aconsejan las guías de ITS<sup>32</sup>.
5. Se realizaron solo doce uretroscopias previas al inicio del tratamiento en aquellos hombres que presentaban ya de entrada, dificultad miccional o síntomas obstructivos.

Como tratamientos se aplicaron:

De los 123 pacientes, a los 111 que tenían verrugas meatales externamente abordables se les aplicó crioterapia de contacto, mientras que a los doce que presentaban afectación más extensa de la uretra, se les aplicó instilaciones de gel de fluoracilo al 5%.

A partir del diagnóstico, los pacientes fueron controlados con una periodicidad de 7 a 14 días, dependiendo del tratamiento aplicado. Tras la desaparición de las lesiones se efectuaron controles cada 30 días durante 3 meses y, en caso de persistir su ausencia, se programaron uretroscopias a los 6 – 12 meses.

Los análisis descriptivos se expresaron como desviaciones medias  $\pm$  estándar para los datos continuos y como porcentajes para los datos categóricos. Las comparaciones entre las características de los pacientes y el número de sesiones de crioterapia se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrado (prueba exacta de Fisher con frecuencias observadas  $<5$ ) para variables categóricas, mientras que las variables continuas se analizaron mediante la prueba de Pearson. Se realizó un modelo paso a paso de regresión lineal multivariante para identificar variables relacionadas con el número de sesiones. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando un paquete de software estadístico (SPSS versión 17.0, IBM, Chicago, IL, EE. UU.). El valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## **2. THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS TEST IN MEN: FIRST EXHAUSTIVE REVIEW OF LITERATURE.**

Se realizó una revisión completa y exhaustiva de la literatura utilizando la base de datos MEDLINE - National Library of Medicine y Google Scholar. Se consideraron todos los artículos que abordaran la detección y el cribado del VPH en hombres. Las palabras clave utilizadas y entrecruzadas fueron: VPH en hombres y prevalencia, epidemiología, incidencia, verrugas,

condiloma, PRR, cáncer de pene, cáncer de ano, cáncer de escroto, fertilidad, hibridación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), oncogén, actividad oncogénica, infección, detección, análisis, cribado, marcadores, biomarcadores, molecular, cultivo, serología y análisis de ácido desoxirribonucleico (ADN). Encontramos más de 200 artículos publicados en la literatura, a los que se les aplicó los siguientes criterios de inclusión:

Solo artículos en inglés, publicados en revistas indexadas entre enero de 1980 y marzo de 2018, que relacionaran la prueba de VPH en hombres con cribado, ITS, verrugas genitales, PRR, fertilidad, cáncer de pene, de ano, de cabeza y cuello y de escroto en el hombre. Sobre todo se tuvieron en cuenta los ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohortes de más de 50 pacientes, quedando seleccionados 121 artículos. Posteriormente se les aplicó a estos artículos los estudios de evaluación de la calidad, clasificándolos en calidad **A**, **B** o **C**. El grado **A** indica un ensayo de alta calidad con una descripción clara de la población, el contexto, las intervenciones y los grupos de comparación, asignando tratamientos y pacientes de manera aleatoria; con tasas bajas de abandono. Un grado **B** indica un ensayo aleatorizado con información incompleta sobre los métodos que podrían ocultar limitaciones importantes. Un grado de **C**

indica un ensayo con defectos evidentes, como una aleatorización inadecuada, que podría implicar un sesgo significativo. Estos últimos fueron rechazados, quedándonos finalmente 69 artículos.



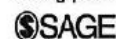
## **RESULTADOS**





**URETHRAL CONDYLOMAS IN MEN:  
EXPERIENCE IN 123 PATIENTS  
WITHOUT PREVIOUS TREATMENT.**





# Urethral condylomas in men: experience in 123 patients without previous treatment

Álvaro Vives<sup>1</sup>, Andrés Vazquez<sup>2</sup>, Oswaldo Rajmil<sup>1</sup> and Marco Cosentino<sup>1</sup>

## Abstract

The most common sexually transmitted infection (STI) is infection by human papillomavirus. There are more than 100 types of human papillomavirus, and over 30 of them involve the genital area. Urethral involvement is uncommon and usually limited to the distal 3 cm of the meatus. There are various treatments for urethral condylomas; as a rule, they are limited by a difficult approach, by recurrences, and by potential complications, the most significant of which is urethral stenosis. The purpose of the treatments is to remove the warts and induce lesion-free periods. Such treatments do not eliminate the infection nor do they prevent continued transmission of the virus. We retrospectively evaluated 123 patients diagnosed and treated for condylomas in the genital area at our Institution between April 2009 and April 2012. The patients' mean age was 28.7 years (range 19–51). Of the 123 patients included, 48 (39%) had a history of previous STIs, most frequently gonococcal urethritis. Three of them had a urethral malformation in the form of hypospadias, and another three reported a previous urologic manipulation (catheterisation). Meatal/urethral condylomas are rare, cryotherapy is simple, easy to apply, and has a very low risk of complications in patients with externally accessible warts.

## Keywords

Sexually transmitted infection, human papillomavirus, HPV, genital warts, men, treatment, Meatal/urethral condyloma, cryotherapy, 5% fluorouracil gel, conservative treatment

## Introduction

The most common sexually transmitted infection (STI) is infection by human papillomavirus (HPV).<sup>1</sup> There are more than 100 types of HPV, and over 30 of them involve the genital area. It is thought that approximately 80% of sexually active people will be infected with HPV at some time during their life.<sup>2</sup>

Most genital infections are asymptomatic, not recognisable, or subclinical, and generally are self-limited. HPV infection is more frequent than visible genital warts.<sup>3</sup> Genital warts are commonly associated with serotypes 6 and 11, whereas other high-grade serotypes such as 16, 18, 31, 33, and 35 are associated with intraepithelial neoplasias<sup>4</sup> (of the cervix, penis, anus, and vulva). Urethral involvement is uncommon and little recognised, and usually limited to the distal 3 cm of the meatus. There are various treatments for urethral condylomas; as a rule, they are limited by a difficult approach, by recurrences, and by potential complications, the most significant of which is urethral stenosis.<sup>5</sup>

The purpose of the treatments is to remove the warts and induce lesion-free periods. Such treatments do not eliminate the infection nor do they prevent continued transmission of the virus. This work describes our experience in the management of patients with urethral condylomas.

## Objectives

To examine clinical presentation and effectiveness of cryotherapy in a group of men who presented meatal and urethral condylomas.

<sup>1</sup>Department of Andrology, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Centro Andrológico Recoleta, Buenos Aires, Argentina

## Corresponding author:

Marco Cosentino, Fundació Puigvert, Carrer Cartagena 340-350, 08025 Barcelona, Spain.

Email: doccosentino@gmail.com

## Materials and methods

One thousand and seventy-seven men presented at our institution between April 2009 and April 2012 because of condylomas in the genital area. The patients came to us either through referral from our Centre's emergency service or via direct referral by other specialists.

Of these 1077 patients, 135 (12.5%) presented with urethral lesions: 123 had received no prior treatment, while 12 had been treated (six with electrocoagulation and six with topical applications of trichloroacetic acid) and for this reason were excluded from the trial.

All patients received the usual serum screening: HIV, syphilis, and HBV (except three who were known to be HIV+). Starting at the time of diagnosis, the patients were reviewed regularly every 7 to 15 days, depending on the treatment prescribed. Following lesion disappearance, reviews were performed after 30 days, and if the lesion-free status persisted, urethroscopy was scheduled at 6 months.

### Diagnostic method

1. Urethroscopy prior to initiation of treatment in men presenting with voiding difficulties as an initial symptom. There were only four such cases; in all of them the presence of warts was verified beyond the navicular fossa (three at the distal penile urethra, and one affecting the whole of the urethra).
2. Direct view by means of meatal eversion (Figure 1).
3. Use of otoscope through the urethral meatus, including application of 5% acetic acid for more accurate lesion viewing in case of doubt.

Neither virus typing nor histology analysis was performed, as per the STI guidelines.<sup>6</sup>

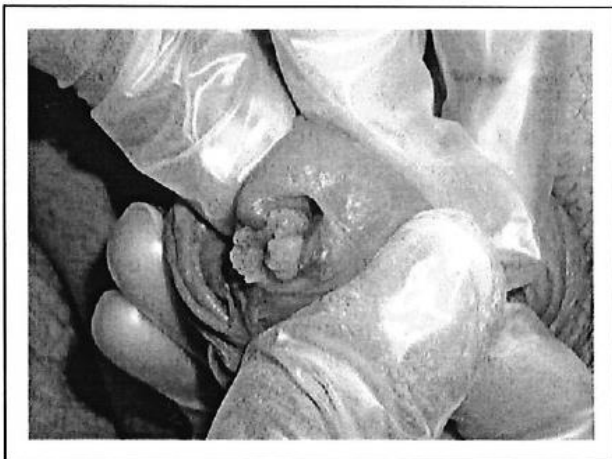


Figure 1. Meatal eversion in case of meatal condyloma.

### Statistical analysis

Descriptive analyses were expressed as mean  $\pm$  standard deviations and percentage for continuous and categorical data, respectively. The comparisons between and patients characteristics and number of cryotherapy sessions were performed using the Chi square test (Fisher's exact test with observed frequencies  $<5$ ) for categorical variables whereas continuous variables were tested using Pearson test. A multivariate linear regression backward stepwise model was performed to identify variables related to number of sessions, including the remaining variables with a significant univariate association ( $p < 0.2$ ). All statistical analyses were performed using a statistical software package (SPSS version 17.0, IBM, Chicago, IL, USA).  $p$  Value  $< 0.05$  was considered to be statistically significant.

### Results

The patients' mean age was 28.7 years (range 19–51 years). Of the 123 patients included, 48 (39%) had a history of previous STIs, most frequently gonococcal urethritis (Table 1). Three of them had a urethral malformation in the form of hypospadias, and another three reported a previous urologic manipulation (catheterisation).

### Reason for consultation

Seventy-two patients (58.5%) consulted because of an exophytic formation in the meatus, 33 (26.8%) because of condylomas in the genital area, 12 (9.7%) because of dysuria, three (2.4%) because of urethrorrhagia, and three (2.4%) because of stinging upon voiding (Table 2).

### Toxic habits

Sixty patients (48.78%) were smokers: 18 smoked an average of five cigarettes daily, 30 smoked an average

Table 1. Patients with previous STI (12 patients with more than one STI).

Urethritis	18
Genital warts <sup>a</sup>	15
Genital herpes	12
HIV <sup>+</sup> <sup>b</sup>	9
Molluscum contagiosum	6

<sup>a</sup>Other locations different from actual ones and more than 3 years from last episode.

<sup>b</sup>All on ART, with CD4 counts between 260 and 740, with undetectable viral loads.

**Table 2.** Clinical Manifestations (n = 123).

Exophytic wart in meatus	72 (58.5%)
Penile warts	33 (26.8%)
Voiding problems	12 (9.7%)
Urethrorrhagia	3 (2.4%)
"Burning" while voiding	3 (2.4%)

of 10 cigarettes daily, and 12 smoked more than 30 cigarettes daily.

### Sexual behaviour

Of the patients, 114 (92%) had intercourse with women only, six (4.8%) with men only, and three (2.4%) with men and women. At the time of diagnosis, 102 patients had no stable partner, and this group had a mean of three sexual partners during the 6 months prior to consultation. All of the patients reported using condoms for intercourse with penetration, while none reported using them for oral sex.

### Duration of progression

The duration of progression was variable, from less than 1 month to 18 months. Progression was defined as the time between the first manifestation of genital warts (by the patient) and the first consult with the specialist.

### Treatments performed

The primary treatment performed was cryotherapy. Thirty-three patients (26%) received more than one treatment (Table 3). The access route to condylomas was by simple meatal eversion; in no case did a meatotomy prove necessary.

### Serology studies

All serology studies were negative.

### Number of sessions necessary to eradicate clinically evident lesions

Regardless of the treatment applied, the mean number of sessions per patient required to eradicate clinically evident lesions was 2.2, with a range of 1–5. Of the 123 patients treated for genital warts, 34 needed one session to eradicate completely genital warts, 45 needed two sessions, 28 needed three sessions, 10 needed four sessions and, finally, six needed five sessions. The mean number of cryotherapy sessions was two for non-smokers and three for smokers ( $p = 0.049$ ), but in multivariate analysis tobacco consumption was not related with number of sessions.

**Table 3.** Treatments applied at all locations.

• <b>Contact cryotherapy</b> (2 sessions 10 to 15 sec each wart, each 14 days)	78
• <b>Cryotherapy + electrocoagulation (external lesions)</b> (each 14 days)	15
• <b>Cryotherapy + podophyllin resin 25% (external lesions)</b> (apply, let dry for 1 min, wash after 2–4 hours, each 14 days)	18
• <b>5-Fluorouracil</b> (2g of gel with 5% fluorouracil with urethral applicator, leave inside urethra about 30 min, weekly)	12

Thirty-three of the patients with urethral condylomas (26.8%) had concomitant penile warts. The diagnosis of urethral lesions among these patients was fortuitous, occurring during the course of their physical examination. These patients required a greater number of therapy sessions.

### Recurrence

Since 26% of the patients received more than one treatment, it was not possible to evaluate recurrences as a function of the therapy applied.

### Controls

Control urethroscopies were performed between 6 and 12 months following the last visit. All of them were negative with respect to exophytic lesions.

### Discussion

Urethral condyloma is a rare clinical manifestation of HPV, occurring in just 5% of cases.<sup>7,8</sup> It is more frequent among young, sexually active men. Among patients in the present study, the incidence of urethral condyloma was clearly higher, at 12.5%.

### Clinical presentation

Some studies<sup>9</sup> have reported that most patients with urethral lesions present clinical manifestations such as stinging when voiding, urethrorrhagia, and dysuria. Only 18 (15%) patients in our series presented with these symptoms. In these cases, the primary reason for consultation was dysuria.

Thirty-three (26.8%) patients were not aware of having urethral meatus lesions. Ninety (73.2%) patients had visible lesions only in the meatus, and no other apparent lesion in the genital area; these findings are similar to those of other reference series.<sup>10</sup>

### Diagnostic methods

The use of endoscopic explorations in the course of initial visits is controversial. Some authors systematically explore the urethra early during the diagnostic visit.<sup>11–13</sup> We are not partial to performing these tests early, and this attitude is in agreement with other authors' practice.<sup>14–16</sup> HPV infection is transmitted through contact, and there is a low probability of finding condylomas beyond the first 3 cm of urethra. The danger of endoscopic exploration is the potential for self-inoculation into more proximal areas of the urethra; if there are no symptoms of obstruction, it is convenient to eliminate the visible lesions first.

Extensive urethral lesions may result from immunosuppression.<sup>16</sup> Six of the nine HIV-positive patients, with a greater viral burden and a lower CD4 count, presented with a more extensive involvement of the urethra, as was made obvious by endoscopy. On the other hand, the three patients with meatal malformation (hypospadias) also had involvement of the outer third of the urethra.

The association of HPV 16 and 18 infections with neoplastic lesions of the cervix, penis, anus, and vulva is well-known.<sup>17–19</sup> Genital condylomas are usually produced by different serotypes, 6 and 11. Consequently, it is considered wise neither to obtain specimens for pathologic analysis nor to perform virus typing in a routine fashion, as recommended by the most important guidelines.<sup>20</sup>

### Treatments

A number of treatments have been described for meatal/urethral condylomas.<sup>21–23</sup> The most widely used is electrocoagulation excision, but consideration should be given to its potential to elicit fibrosis, which causes one of the most feared complications: stenosis. Some authors advice CO<sub>2</sub> laser vaporisation, as this method may reduce side-effects.

Our treatment of choice for obvious meatal lesions is cryotherapy, which has a high success rate accompanied by a lower risk of complications. Access for performance of cryotherapy is straightforward: meatal eversion permits access to the warts, which are usually located within the first few centimetres, and requires no anesthesia.

In our 12 patients with urethral involvement, the selected treatment was 5% fluorouracil gel instillation. In each patient an endoscopic examination performed between 6 and 12 months later disclosed no lesions. None of the patients presented with complications. Consequently, we believe that 5% fluorouracil gel instillation is the treatment of choice in cases of urethral involvement.

The probability of recurrence makes it advisable to examine patients regularly for approximately 1 year.

### Conclusions

Meatal/urethral condylomas are rare. However, their incidence is higher when they are routinely and actively investigated as careful analysis ultimately permits their diagnosis. We do not recommend endoscopic manipulation if there are no obstructive symptoms. A relationship appears to be confirmed between more extensive involvement and immunologic status. Previous urologic manipulations and meatal malformations suggest the possibility that the lesions may be more extensive. Cryotherapy is simple, easy to apply, and has a very low risk of complications in patients with externally accessible warts. Five percent fluorouracil gel instillation is recommended as an excellent initial therapeutic option in cases of urethral dissemination.

### Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### References

1. Douglas J and Moreland A. Genital human papillomavirus infections. In: Morse SA, Ballard RC, Holmes K, et al. (eds) *Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS*. Third edition. Edinburgh: Mosby, 2003, pp.261–278.
2. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papilloma viruses. *Virology* 2004; 324: 17–27.
3. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases. treatment guidelines 2006. *MMWR* 2006; 88–98.
4. Winer RL and Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection. In: Holmes K, Sparling PF, Stamm WE, et al. (eds) *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw Hill, 2008, pp.489–508.
5. Graversen PH, Bagi P and Rosenkilde P. Laser treatment of recurrent urethral condylomata acuminata in men. *Scand J Urol Nephrol* 1990; 24: 163–166.
6. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 162–168.
7. Debenedicts TJ, Marmar JL and Pradiss D. Intraurethral condyloma acuminata: Management and review of the literature. *J Urol* 1977; 118: 767–769.

8. Kleiman H and Lancaster Y. Condylomata acuminata of the bladder. *J Urol* 1962; 88: 52–55.
9. Nogueira JL. Tumores de la uretra masculina y femenina. In: Jiménez Cruz JF. and y Rioja Sanz LA (eds) *Tratado de urología*. Barcelona: Poros editores, 1990, p.1239.
10. Huguet J, Errando C, Regalado R, et al. Condilomas uretrales en el varón: experiencia en 48 casos. *Arch Esp De Urol* 1996; 49: 675–680.
11. Zabbo A. Condylomata acuminata. In: Seidmon EJ and Hanno PM (eds) *Current urologic therapy*. Philadelphia: Saunders, 1994, pp.417–420.
12. Kaplinsky RS, Pranikoff K, Chassan S, et al. Indication for urethoscopy in male patients with penile condylomata. *J Urol* 1995; 153: 1120–1121.
13. Pollack HM, DeBenedictis TJ, Marmal JL, et al. Urethrographic manifestations of venereal warts (condyloma acuminata). *Radiology* 1978; 126: 643–646.
14. Masse S, Tosi-Kruse A, Carmel M, et al. Condyloma acuminatum of the bladder. *Urology* 1981; 17: 381–382.
15. Sarkar F, Miles B, Plieth D, et al. Detection of human papillomavirus in squamous neoplasia of the penis. *Prostate* 1993; 22: 171–180.
16. Beutner KR, Richwald GA, Wiley DJ, et al. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 796–806.
17. Culp OS and Kaplan IW. Condylomata acuminata: two hundred cases treated with podophillin. *Ann Surg* 1944; 120: 251–256.
18. Sabaneg ES Jr and Thomson IM. Fulguration of urethral condylomata: modified technic using visual urethrotome. *Urology* 1991; 37: 172.
19. Milam DF, Joseph A and Smith J. Urologic laser surgery. In: Gillenwater J, Grayhack JT, Howards S, et al. (eds) *Adult and pediatric urology*. Third ed. Saint Louis: Mosby, 1996, pp.369–393.
20. Gammon DC, Reed KA, Patel M, et al. Intraurethral fluorouracil and lidocaine for intraurethral condyloma acuminata. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 1830–1833.
21. Dretler SP and Klein LA. The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5% 5-fluorouracil cream. *J Urol* 1975; 113: 195–198.
22. Ge CG, Jiang J, Jiang Q, et al. Holmium:YAG laser ablation combined intraurethral fluorouracil perfusion as treatment option for intraurethral *Condyloma acuminata* in men. *Minerva Urol Nefrol* 2014; 66: 77–81.
23. Huang J, Zeng Q, Zuo C, et al. The combination of CO<sub>2</sub> laser vaporation and photodynamic therapy in treatment of condylomata acuminata. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11: 130–133.





**THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMA  
VIRUS TEST IN MEN:  
FIRST EXHAUSTIVE REVIEW OF  
LITERATURE.**



## REVIEW ARTICLE

# The role of human papilloma virus test in men: First exhaustive review of literature <sup>☆</sup>



A. Vives <sup>a,b</sup>, M. Cosentino <sup>c,\*</sup>, J. Palou <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Andrología, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Unidad de Andrología, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Hospital Universitario Dexeus, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Departamento de Andrología y Urología, Casa di Cura Villa Maria, Padova, Italy

<sup>d</sup> Departamento de Urología, Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Received 13 June 2019; accepted 27 August 2019

Available online 22 February 2020

### KEYWORDS

Human papilloma virus;  
Male detection;  
Warts;  
Screening;  
Sexually transmitted infection

**Abstract** Human papilloma virus infection is the most common sexually transmitted infection worldwide. There is a high detection rate in sexually active young people but the risk, in males, persists over years. Currently, the American Center for Disease Control and Prevention does not recommend the evaluation of men for HPV and, the extant bibliography, backs up this stance for several reasons. Objective of the paper was to evaluate the usefulness of HPV detection methods for men; A comprehensive and exhaustive review of the literature was performed. Many are methods for HPV detection used in cervical cancer screening as well as in the study and management of patients with cytological alterations of the lower genital tract. Need for HPV detection methods in men are numerous: screening for both partner/gender; anogenital warts; recurrent respiratory papillomatosis (RRP); HPV-related cancer in men; fertility. No HPV test for men has been approved by the FDA, nor has any test been approved for detection of the virus in areas other than the cervix. Many are methods for HPV detection that have shown their usefulness in some of the pathologies associated with male HPV but, despite this, none of them has been approved for man.

© 2019 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

<sup>☆</sup> Please cite this article as: Vives A, Cosentino M, Palou J. Evaluación del virus del papiloma humano en varones: primera revisión exhaustiva de la literatura. Actas Urol Esp. 2020;44:86–93.

\* Corresponding author.

E-mail address: [doccosentino@gmail.com](mailto:doccosentino@gmail.com) (M. Cosentino).

**PALABRAS CLAVE**

Virus del papiloma humano;  
 Detección en hombres;  
 Verrugas genitales;  
 Chequeo;  
 Enfermedad transmisión sexual

**Evaluación del virus del papiloma humano en varones: primera revisión exhaustiva de la literatura**

**Resumen** La infección por el virus del papiloma humano es la enfermedad de transmisión sexual más común en todo el mundo. Hay una alta tasa de detección en jóvenes sexualmente activos y además el riesgo en los varones persiste durante años. Actualmente, el Centro Americano para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) no recomienda la evaluación del VPH en hombres, y, por diversas razones, la bibliografía existente respalda esta postura. El objetivo del artículo fue evaluar la utilidad de los métodos de detección del VPH en hombres; se realizó una revisión completa y exhaustiva de la literatura. Muchos son los métodos para la detección del VPH utilizados en el cribado del cáncer cervical, así como en el estudio y manejo de pacientes con alteraciones citológicas del tracto genital inferior. La necesidad de disponer de métodos de detección del VPH en los hombres se debe a diversos motivos: para el cribado por pareja o género; verrugas anogenitales; papilomatosis respiratoria recurrente (PRR); cánceres relacionados con el VPH en hombres y fertilidad. La FDA no ha aprobado ninguna prueba de VPH para hombres, ni ninguna para detectar el virus en otras áreas que no sean el cérvix o cuello uterino. Muchos de estos métodos de detección del VPH han mostrado su utilidad en algunas de las patologías asociadas con VPH masculino, pero a pesar de esto, ninguno de ellos ha sido aprobado para hombres.

© 2019 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Introduction**

Human papilloma virus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection (STI) worldwide.<sup>1–3</sup> Most sexually active individuals become infected by HPV at least once in their lives,<sup>4</sup> and there is a high detection rate in sexually active young people, whose risk factors include an early age at first sexual relationship, number of sexual partners and oral sex. There are 200 types of HPV and at least 40 can infect the anogenital area.<sup>3,5</sup>

HPV types are classified into cutaneous and mucous subtypes. Among the mucous HPVs, which are those that are sexually transmitted, there are both high- and low-risk oncogenic genotypes.<sup>6</sup> The low-risk genotypes, fundamentally 6 and 11, are responsible for the development of genital warts and recurrent respiratory papillomatosis. On the other hand, persistent infection by high-risk oncogenic genotypes, basically genotypes 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58, can become a determining risk factor in the development of precancerous lesions and cancers associated with HPV.<sup>4,7</sup>

Currently, despite the morbidity associated with anogenital condylomata and the mortality associated with anogenital and head and neck cancers as direct consequences of HPV infection, the American Center for Disease Control and Prevention does not recommend the evaluation of men for HPV.<sup>7</sup> The extant bibliography backs up this stance for several reasons, including the high prevalence of infection, the lack of an American Food and Drug Administration (FDA) approved test for the detection of HPV in men and the absence of an adequate therapy for established infection.<sup>8</sup> Although the routine use of HPV detection techniques does not appear necessary in the general male population, recent investigative findings suggest that the incidence and prevalence of HPV infection are higher in the high-risk populations of men who have sex with men (MSM) and HIV-positive men, which justifies the adoption of additional detection measures. The aim of this paper is to review the literature regarding the usefulness of HPV detection methods for men.

**Materials and methods**

A comprehensive and exhaustive review of the literature was performed using the MEDLINE – National Library of Medicine database

and Google Scholar. We considered all papers that addressed HPV detection and screening with emphasis on detection and screening in males. The review included articles published between January 1, 1980, and March 1, 2018. Only articles in English were considered suitable for the study. Key words used and cross-linked were: HPV, prevalence, epidemiology, incidence, warts, anogenital, condyloma, respiratory papillomatosis, cancer, penile cancer, anal cancer, scrotal cancer, fertility, hybridisation, PCR, oncogene, oncogenic activity, infection, detection, analysis, screening, markers, biomarker, molecular, cultivation, protein, serology, morphological model, viral, DNA analysis and man. We found more than 200 articles published in literature, then further selected according to the standard criteria (Fig. 1). Up to date, this is the first exhaustive review of literature on the role of human papilloma virus test in men.

**Results****HPV detection techniques**

Various methods for HPV detection are currently used in cervical cancer screening as well as in the study and management of patients with cytological alterations of the lower genital tract. Most of these tests focus on the detection of high-risk HPV. Nevertheless, they can occasionally be used to detect low-risk HPV. Below we review the most common current methods (Table 1). It is to be noted that HPV cannot be cultivated and that conventional methods of viral cultivation are therefore inapplicable in clinical practice.

**Serological methods:** In general, natural HPV infection provokes a "lower" immune response. It does not always induce an immune response that results in HPV-specific antibodies, and does so even less often in men than in women.<sup>8</sup> Serological detection of antibodies against the structural proteins of HPV is not reliable and is not commonly used in clinical practice. In addition, commercial analyses for the serological diagnosis of HPV infections are unavailable owing to insufficient sensitivity and specificity.<sup>9</sup> Such analyses have only been used in evaluation of the immune response after vaccination against HPV and in sero-epidemiological studies. Nevertheless, currently the detection of antibodies against HPV-16 E6 is

Table 1 HPV detection methods: main characteristics.

Type of detection method	Basis	Sensitivity	Specificity	Clinical indications
Serological	Antibody detection of structural proteins of HPV	Low	Low	Currently none
Morphological	Detection of koilocytosis	Low for high-grade squamous intraepithelial lesion	High for the detection of productive infections	In study: detection of HPV-16 E6 antibodies Limited
Viral protein	Detection by immunohistochemical localisation of HPV capsid proteins	Low for high-grade squamous intraepithelial lesion	High for the detection of productive infections	Limited
Molecular biology (detection of DNA or RNA)	Based on amplification of genomic sequences (PCR, mRNA detection)	Very high	In general low	Screening
				Follow-up for women with abnormal cytology
				Follow-up for women treated for squamous intraepithelial lesions
Oncogenic activity biomarkers	Not based on amplification of genomic sequences (hybrid capture) Detection of molecular markers that reflect HPV interaction with the cell cycle of the host cell	High	High (for mRNA detection techniques) Low	Useful in detection of lesions that are not detected by conventional histological studies

**Table 2** Epidemiological burden of diseases related to HPV in men versus women in Spain.

Pathology	Annual incidence per 100,000 inhabitants	Total number of new cases per year
Genital warts	136.6 men	54,691
	99.6 women	
AIN 2/3	0.57 men	193
	0.27 women	
PIN 2/3	1.32	301
	0.86 men	
Anal cancer	0.68 women	357
	1.91	
Penile cancer	1.64 men	435
Oropharyngeal cancer	0.10 women	397
	1.05 men	
Pharyngeal cancer	0.13 women	272

being studied as a possible diagnostic tool for head and neck cancer related to HPV and as a prognostic and follow-up factor.<sup>10</sup>

**Morphological methods:** Some morphological changes in lesions induced by HPV, such as papillomatosis, acanthosis and hypergranulosis, are typical but not pathognomonic. The most specific lesion is koilocytosis, characterised by perinuclear halos with anisokaryosis.<sup>10</sup> Morphological methods have a high specificity, particularly for the detection of productive infections, but a low sensitivity since most high-grade lesions and cervical cancer do not present koilocytosis. Overall, they therefore offer a subjective but precise analysis that has a relatively low efficiency and requires significant professional experience.<sup>11</sup>

**Detection methods for viral proteins:** These methods are based on immunohistochemical detection of HPV capsid proteins. They have a low sensitivity but a high specificity, especially for the detection of productive infections. Even so, their clinical usefulness is limited.<sup>12</sup>

**Molecular biology methods:** These methods focus on the detection of viral nucleic acid (DNA-RNA) and are based on the amplification of the genomic sequences (PCR, detection of mRNA) or not (capture of hybrids). Those methods based on DNA detection are very sensitive but in general have a low specificity as they detect a high number of people with HPV infection and transient lesions. On the other hand, methods based on mRNA detection are very sensitive and specific, especially when the designed technique has a small and specific amplification target. These methods are the most widely used in clinical practice and are of particular value for the screening of women, for selection of HPV-infected women and in the follow-up of women with altered cytology and women treated for squamous intraepithelial lesions (SIL) or cervical intraepithelial neoplasia.<sup>13</sup>

The methods of viral DNA or RNA detection include:

- **Hybridisation in situ:** This can be carried out in cytological as well as histological samples and offers the advantage of allowing for visualisation of the morphology of HPV-infected cells. It has high specificity but low sensitivity and is not useful in screening for cervical cancer.
- **Hybrid capture:** This was the first accepted method for HPV detection, and is therefore the most widely investigated. It is commonly used in HPV detection as it is quick and reproducible; it has high sensitivity but low specificity.
- **PCR (polymerase chain reaction):** This is a quick and simple technique that can be applied to cytological as well as biopsy specimens. It is a high-sensitivity test. There are two existing methods: (1) PCR in consensus regions and (2) specific PCR. Until recently these tests were used only in research settings, but

over the past few years their use in clinical practice has been validated.

- **Detection of E6 and E7 oncogene expression:** This method is based on the detection of mRNA of oncogenes E6 and E7. It has high sensitivity, similar to that of other tests, but greater specificity, as it not only shows the presence of the virus but also is indicative of viral activity.

**Methods for the detection of biomarkers for oncogenic activity:** These methods are based on the detection of biological molecular markers of viral infection with both diagnostic and prognostic value. Depending upon the biomarker, these methods have high sensitivity and great specificity, in that they imply not only presence of the virus but also alteration of the cell cycle. At a clinical level, they are useful in the histological diagnosis of cervical lesions (high- vs low-grade SIL).<sup>10</sup> Among the available methods, the most widely used is evaluation of the expression of p16INK4a, which is very useful in the detection of lesions that are difficult to identify on conventional histological studies, reducing the number of false negatives. One of the other molecular markers studied is Ki67.

#### Possible indications for HPV detection methods in men

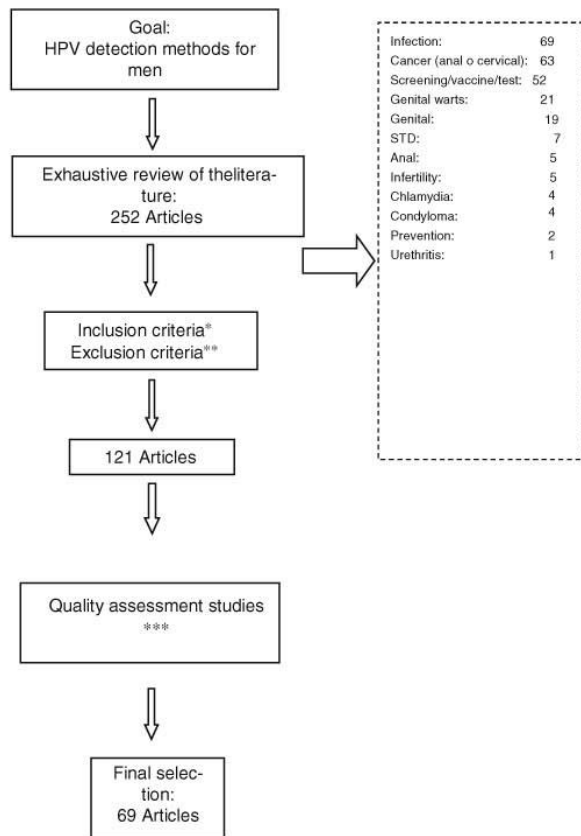
##### As a screening method

General screening: Screening methods for detection of HPV differ from tests for other STIs, in that a positive result does not generally indicate a need for immediate treatment for the patient and sexual partner(s). Performance of a test simply to determine the presence of a prevalent or incipient HPV infection is consequently not very worthwhile and no effective antiviral treatment is available to date. Currently, there is no indication for use of HPV detection methods within the context of STI screening.

Screening method for the male partners of women who test positive for HPV: The male sexual partners of women who test positive for HPV do not need to take the HPV test. It is normal for sexual partners also to have HPV, but this does not mean that they have a higher risk of developing a pathology. The partner does not have any role in the persistence of the virus and therefore the cause of the disease should not be sought in the partner.<sup>15</sup> Moreover, performance of a test to detect HPV in the male partner of a woman with HPV can yield discordant results (test negative or positive for other serotypes), potentially giving rise to completely unjustified doubts and conflicts between partners.

##### Anogenital warts

Anogenital warts or condylomata are currently the most prevalent STI.<sup>1,16</sup> In more than 90% of cases they are produced by low-risk HPVs 6 and 11.<sup>17,18</sup> In Europe, between 376,608 and 427,720 new cases of



**Figure 1** Article selection criteria.

\* Inclusion criteria: Only articles in English, published in indexed journals between January 1980 and March 2018, that relate HPV test with screening, STI, genital warts, RPR, fertility, penile, anal and head and neck cancer in man, randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies with more than 50 patients.

\*\* Exclusion criteria: when they did not meet the inclusion criteria.

\*\*\* Quality assessment studies: We assessed the quality as A, B, or C. Grade of A indicates a high-quality trial that clearly described the population, setting, interventions, and comparison groups; randomly allocated patients to alternative treatments; had low dropout rates; and reported intention-to-treat analysis of outcomes. A grade of B indicates a randomized trial with incomplete information about methods that might mask important limitations. A grade of C indicates that the trial had evident flaws, such as improper randomization, that could introduce significant bias. These articles were rejected.

anogenital warts occur annually.<sup>18</sup> In Spain there are very few up-to-date statistics (Table 2).<sup>1</sup> HPV testing is not recommended for the diagnosis of anogenital warts, as the outcome of such testing is not verifiable and does not impact on treatment of the warts.<sup>19</sup>

#### Recurrent respiratory papillomatosis (RRP)

The main route of HPV transmission to the oral cavity is sexual. In some cases, tests may be carried out to determine the specific subtype of HPV present, since preliminary research suggests that HPV typing can help in predicting the aggressiveness of RRP on an individual basis. HPV-11 appears to be associated with a more serious

stage of disease.<sup>22</sup> HPV tests may be very recommendable in such cases.

#### HPV-related cancer in men

Persistent genital or oral infection by oncogenic HPV types, primarily HPV-16 and -18, is the cause of almost all cervical cancers in women and it is the main aetiological agent in squamous cell carcinoma of the anus, the tonsils and the base of the tongue and is a significant contributor to squamous cell carcinoma of the vulva, vagina, penis, larynx and head and neck. Compared with the general population, HIV+ persons run a greater risk of developing anal and oropharyngeal cancer or premalignant lesions associated with HPV. Nevertheless, the only cancer associated with HPV for which systematic detection is recommended is cervical cancer. Currently, there is no routine evaluation or screening for cancer caused by HPV in men.

**Penile cancer.** Penile cancer is not very common, though it is clearly on the rise.<sup>21</sup> In 40% of cases, penile cancer is associated with HPV, HPV-16 being the most frequently found genotype in both penile cancer and high-grade intraepithelial neoplasm of the penis (PeIN).<sup>20–22</sup>

Currently no method exists for penile cancer screening, whether HPV+ or not. Due to the high prevalence of HPV infection found in the penis and the fact that the infection is generally self-limiting in immunocompetent men,<sup>7</sup> HPV detection in the penis is not recommended. Unlike for anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal cancer, very few data are available on the natural history of HPV infection and the development of penile intraepithelial neoplasia (PIN) or penile cancer in MSM or HIV+ men. Unlike AIN, PIN cannot be diagnosed by cytology; any suspicious lesion of the penis requires a biopsy for pathological study. Generally, HPV-related penile cancer has a better prognosis.<sup>28</sup> Female partners of men diagnosed with HPV+ penile cancer have a greater probability of developing high-grade cervical lesions.<sup>23</sup>

**Anal cancer.** Anal cancer is relatively infrequent within the general population, though its incidence has increased in recent years.<sup>23</sup> Up to 93% of all cases of anal cancer may be related to HPV, and it is currently the second most frequent HPV-related cancer, after cervical cancer. HPV-16 is the most commonly found genotype in anal cancer, as well as in cases of high-grade AIN associated with HPV.<sup>24</sup> Anal cancer rates are almost 44 times higher in MSM, and it is estimated that the incidence in this group is equivalent to that of cervical cancer in a population in which there is no systematic screening.<sup>25</sup> Rates are higher still, at almost 60-fold, for HIV+ MSM.<sup>35</sup>

Currently, anal cytology is indicated to detect anal cancer in high-risk populations such as HIV+ men and women and MSM with a history of receptive anal coitus; subsequently high-resolution anoscopy (HRA) should be carried out in those with abnormal cytological findings. In HIV+ MSM the predictive value of abnormal anal cytology in predicting anal dysplasia is approximately 95%. Anal cytology should only be offered in areas where other complementary diagnostic alternatives, such as HRA, are available and where there is a possibility of effective treatments. Detection methods for HPV are not clinically useful for the detection of anal cancer among MSM owing to the high prevalence of anal HPV infection.<sup>26,27</sup>

**Head and neck cancer.** HPV infection has been associated with the development of specific types of head and neck cancer, especially cancer of the oral cavity (24.2%), oropharyngeal cancer (45.8%) and cancer of the larynx (22.1%). HPV-16 is responsible for most cases of head and neck cancer related to HPV.<sup>15,28</sup> In the United States the number of cases of HPV+ head and neck cancer have now surpass the number of cervical cancer cases, making it the most frequent cancer related to HPV.<sup>29</sup>

Currently no standardised screening method is available for the detection of early stage head and neck cancer. Nevertheless, serological detection of HPV-16 E6 is being studied as a possible tool for the diagnosis of HPV-related oropharyngeal cancer and for

prognosis and monitoring.<sup>10</sup> Currently HPV detection in head and neck cancer is useful only for clinical management, as this type of cancer is more sensitive to radiotherapy and has a high survival rate.<sup>17</sup>

**Scrotal cancer.** Squamous cell carcinoma of the scrotum (SCCS) is an infrequent skin cancer, sometimes related to HPV. Recent evidence shows that, like squamous cell carcinoma of the vulva or penis, the histological subtypes of scrotal basaloid and warty cancer can be due to HPV-16 infection, while the usual histological type has a different aetiology.<sup>22</sup> Around 30%–40% of cases are associated with other high-risk HPV subtypes.<sup>18</sup>

### Fertility

In 1997 the WHO established the role of genital tract infections in human infertility.<sup>30</sup> Relationships have already been observed between the presence of HPV in sperm and both a decrease in the rate of natural pregnancies and assisted reproduction and an increase in the rate of miscarriages.<sup>31,32</sup> Nevertheless, the exact mechanism by which HPV infection may negatively impact on fertility is unknown. It is not advisable to routinely carry out HPV detection methods on infertile couples for various reasons (prevalence of HPV in population; lack of a definitive treatment; couple problems such as fear of infecting, fidelity, etc.).

### Discussion

Most available data on the natural history of genital and oral HPV infection in men derive from the cohort HPV Infection in Men (HIM). Studies of this cohort analysed the incidence of acquisition of HPV infection and its clearance in a cohort of more than 1100 men in Brazil, Mexico and the United States.<sup>9,10</sup> In the HIM cohort, investigation of 156 MSM and 954 MSW revealed the annual incidence of anal HPV to be 29.9 cases per 1000 persons among MSM as compared with 8.1 cases per 1000 persons among MSW, while the persistence of anal HPV in MSM was 5.1% at 6 months post infection, compared with 0% in MSW. Men have a poor antibody response to natural infection in comparison with women<sup>15</sup> and if one also takes into account the fact that the risk of acquisition of an HPV infection in males does not differ with age, this suggests that men are more susceptible to re-infections. In most cases re-infection is asymptomatic and resolves spontaneously.<sup>2</sup> In 44% of HPV-infected patients, the infection persists for at least one year, and in 10%–13% it persists after 2 years.

No HPV test for men has been approved by the FDA, nor has any test been approved for detection of the virus in areas other than the cervix. Although HPV tests may be used in research studies for the detection of HPV in other areas, the appropriate response to positive findings remains to be established. In the case of men, the accuracy of the available test may be affected by various factors, including the validation using cervical samples with much greater cellularity, the way in which samples have been obtained and the site where the sample has been harvested.

PCR techniques are the most worldwide used techniques and can be used for multiple applications, including HPV viral detection, quantitative measurement of HPV viral load, HPV DNA sequencing, mutation analysis, etc. Several PCR techniques can allow the detection of more than 37 genotypes, including high risk (HR) and low risk (LR) HPV types. Although PCR-based methodology can detect very small amounts of HPV DNA, false-positive findings are possible.<sup>33</sup> The fact that simultaneous co-infection with different types of HPV is frequent makes it still more difficult to determine which serotype is responsible for the lesion.

Research involving the distribution of HPV infection by anogenital anatomic site in heterosexual men has been conducted and reveals the penile shaft to be the most common site of infection. The method with the most diagnostic sensitivity involves running an emery board across the skin at multiple sites followed by a

wet Dacron swab to collect cells.<sup>34</sup> The advantage of molecular tests in the detection of HPV and genotyping is that they are automatic, though they require a sizeable investment in instruments and infrastructure. Some studies of men have found HPV testing of urine samples to be promising, whereas others report poor specimen adequacy and lack of HPV positivity in urine samples. HPV DNA testing of semen, has shown conflicting results.<sup>36</sup>

Today, no test exists that can determine whether HPV infection will heal or progress.<sup>14</sup> It is worth pointing out that for some cancers related to HPV, identification of the DNA of the HPV in the tumour does not supply sufficient evidence to attribute the cause of the virus. Identification of the HPV DNA combined with the use of markers of viral transcriptional activity, such as mRNA of oncogenes E6 or E7, or markers such as p16, is considered to offer more precise evaluation of oncogenic activity of the virus in the tumour.<sup>33</sup>

There is also no consensus on the role of HPV detection methods in men. Nevertheless, the current absence of accepted and standardised screening methods for RRP, anal cancer, head and neck cancer and penile cancer makes the search for solutions urgent. Therefore, actually the only reliable method to ensure protection against HPV in men is the vaccination. Adding Males to HPV Vaccine Program will result in greater and faster disease reductions and promote equity in prevention.<sup>37</sup>

In view of the usefulness that many of the methods of HPV detection can have in some of these pathologies, the FDA should approve methods for men; subsequently, more studies will be necessary to clarify the role of early detection of HPV infection and the effects of possible treatments on progression of the disease to malignant lesions. On the other hand, routine performance of HPV detection techniques for unapproved reasons would force doctors to waste economic resources and time, while at the same time being unlikely to influence clinical management.

Currently, we have at our disposal a variety of methods for detection of HPV that, although they have not been approved for men, have shown their usefulness in some of the pathologies associated with male HPV. The indications for these methods are summarised below:

- 1 Genital warts and screening: HPV detection methods are not useful for either the diagnosis or the therapeutic management of genital warts, nor are they of any value for screening in men whose partners are HPV+.
- 2 RRP: HPV detection methods are useful, especially for the typing of low-risk HPV, to establish prognosis and treatment strategy.
- 3 Fertility: More studies are needed to confirm the correlation between male HPV infection and fertility. If such a correlation is confirmed, these results could change the clinical and diagnostic approach to infertile couples.
- 4 HPV-related cancers: Identification of HPV DNA in the tumour does not provide sufficient evidence for causal attribution of the virus and therefore the combination of several different methods is advisable, e.g. HPV DNA and other markers of viral replication such as E6 mRNA and p16INK4a.
- 5 Penile cancer: HPV detection methods are not useful in diagnosis or treatment. They might be useful for follow-up of female partners.
- 6 Anal cancer: More studies are needed to determine the role of early detection of AIN and the effects of its treatment on progression of the disease to invasive carcinoma. HPV detection methods are not indicated in MSM owing to the high prevalence of HPV in the anal canal.
- 7 Head and neck cancer: HPV detection methods are useful in the prognosis and follow-up of these patients, though detection of antibodies against E6 of HPV-16 is being studied, not only for follow-up but also as a diagnostic and prognostic tool.



- 8 Scrotal cancer: Currently there is no guideline that advises the systematic use of detection techniques, either for diagnosis or for follow-up.

### Author's contribution

Alvaro Vives: idea, literature.  
 Marco Cosentino: drafting paper, revision.  
 Joan Palou: correction, supervision.

### Conflict of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there are no conflicts of interest or disclosures or funding for this paper.

### References

- Pérez-Morente MÁ, Cano-Romero E, Sánchez-Ocón MT, Castro-López E, Jiménez-Bautista F, Hueso-Montoro C, et al. Sexuality risk factors among people with suspect of sexually transmitted disease. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91.
- McMillan A, Young H, Ogilvie MM, Scott GR. *Clinical practice in sexually transmissible infections*. London: W.B. Saunders/Elsevier Science; 2002.
- Ventimiglia E, Horenblas S, Muneer A, Salonia A. Human papillomavirus infection and vaccination in males. *Eur Urol Focus*. 2016;2:355–62.
- Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human papillomavirus and genital warts: a review of the evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 8: S849–55.
- Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017;40:80–5.
- McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in adults aged 18–69: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2017;1–8.
- Centers for Disease Control and Prevention. HPV and men. CDC Fact Sheet. <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV-and-men.htm>. Accessed September 5, 2009.
- Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006;194:1044–57.
- Melkane AE, Auperin A, Saulnier P, Lacroix L, Vielh P, Casiraghi O, et al. Human papillomavirus prevalence and prognostic implication in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2014;36:257–65.
- Holzinger D, Wichmann G, Baboci L, Michel A, Höfler D, Wiesenfarth M, et al. Sensitivity and specificity of antibodies against HPV16 E6 and other early proteins for the detection of HPV16-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2017;140:2748–57.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–72.
- Chan PK, Picconi MA, Cheung TH, Giovannelli L, Park JS. Laboratory and clinical aspects of human papillomavirus testing. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012;49:117–36.
- Watson AJM, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg*. 2006;76:715–7.
- Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol*. 2006;24: 736–47.
- Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137.
- Castellsagué X, Cohet C, Puig-Tintoré LM, Acebes LO, Salinas J, San Martín M, et al. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health*. 2009;19:106–10.
- Sudenga SL, Ingles DJ, Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp WJ, Messina JL, et al. Genital human papillomavirus infection progression to external genital lesions: the HIM study. *Eur Urol*. 2016;69:166–73.
- Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL, Grundfast KM, Ruben RJ, Price KN, et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. *N Engl J Med*. 1988;319:401–7.
- Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS, et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol*. 2010;2:15.
- Baldur-Felskov B, Hannibal CG, Munk C, Kjaer SK. Increased incidence of penile cancer and high-grade penile intraepithelial neoplasia in Denmark 1978–2008: a nationwide population-based study. *Cancer Causes Control*. 2012;23:273–80.
- Aleman L, Cubilla A, Halec G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E, et al. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. *Eur Urol*. 2016;69:953–61.
- Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009;36:187–200.
- Aleman L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quirós B, Salmeron J, Shin HR, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer*. 2015;136:98–107.
- Lytwyn A, Salit I, Raboud J, Chapman W, Darragh T, Winkler B, et al. Interobserver agreement in the interpretation of anal intraepithelial neoplasia. *Cancer*. 2005;103:1447–56.
- Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS*. 2010;24:1307–13.
- Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for Papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. *J Adolesc Health*. 2008;43 4 Suppl:S41–51, 817.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:487–500.
- Castellsagué X, Mena M, Aleman L. Epidemiology of HPV-positive tumors in Europe and in the world. *Recent Results Cancer Res*. 2017;206:27–35.
- Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers-United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:918–24.
- La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2012;23:e19–24.
- Garolla A, Engl B, Pizzol D, Ghezzi M, Bertoldo A, Bottacin A, et al. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil Steril*. 2016;105:65–72.
- Sinem Caglar G, Pabuccu E, Tasci Y, Tangal S, Haliloglu AH, Yararbas K, et al. Prevalence of human papilloma virus in sperm, Sperm DNA Fragmentation Index (DFI %) and ART suc-

- cess in couples with repeated implantation failure. *Hum Reprod.* 2016;31:80.
33. Venuti A, Paolini F. HPV detection methods in head and neck cancer. *Head Neck Pathol.* 2012;6 Suppl. 1:563e74.
  34. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis.* 2004;189:677–85.
  35. López N, Gil-de-Miguel A, Pascual-García R, Gil-Prieto N. Hospitalizations associated with malignant neoplasia and in situ carcinoma in the anus and penis in men and women during a 5-year period (2009-2013) in Spain: an epidemiological study. *Hum Vaccin Immunother.* 2017.
  36. Astori G, Pipan C, Muffato G, Botta GA. Detection of HPV-DNA in semen, urine and urethral samples by dot blot and PCR. *New Microbiol.* 1995;18:143–9.
  37. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Baussano I. Human Papillomavirus Vaccination of boys and extended catch-up Vaccination: effects on the resilience of programs. *J Infect Dis.* 2016;213:199–205.

## **DISCUSIÓN**



## **URETHRAL CONDYLOMAS IN MEN: EXPERIENCE IN 123 PATIENTS WITHOUT PREVIOUS TREATMENT.**

Los condilomas uretrales son una manifestación clínica del VPH poco frecuente y difícil de manejar, que ocurre en tan solo el 5% de los casos<sup>48,49</sup>. Es más frecuente en hombres jóvenes sexualmente activos. En el presente grupo de pacientes analizados, la incidencia de condilomas uretrales fue claramente superior, del **12,5%**.

### **1- Presentación clínica**

Algunos trabajos<sup>50</sup> comunican que la mayoría de los pacientes con lesiones uretrales presentan manifestaciones clínicas tales como escozor miccional, uretrorragia y disuria. En nuestra serie sólo 18 pacientes (**15%**) presentaban dichos síntomas, siendo de estos la disuria el motivo principal de consulta.

De los 123 pacientes a estudio, 33 (**26,8%**) no eran conscientes de tener lesiones en meato uretral, siendo descubiertas durante la exploración física exhaustiva. En estos 33 casos, el motivo de consulta fue la presencia de verrugas genitales externas en pene. Los 90 (**73,2%**) pacientes restantes, sólo tenían lesiones visibles en meato, sin otras lesiones en el

resto del área genital y oral. Estos hallazgos son similares a los de otras series de referencia<sup>51</sup>.

De los 123 pacientes, 114 eran HSM (92,7%), 6 eran HSH (4,9%) y 3 (2,4%) eran hombres que tenían sexo con mujeres y hombres (HBS).

## 2- Métodos diagnósticos

La utilización de exploraciones endoscópicas en las visitas iniciales constituye un punto de controversia. Hay autores que exploran sistemáticamente la uretra al inicio del diagnóstico<sup>52-54</sup>. Nosotros no somos partidarios de la realización de estas pruebas al inicio, siendo coincidente con la rutina empleada por otros autores<sup>55-57</sup>. La infección por VPH se transmite básicamente por contacto, siendo poco probable que pueda haber condilomas más allá del primer cm de la uretra. Por otro lado, con el estudio endoscópico, sobre todo si hay lesiones evidentes, se corre el riesgo de inocular el VPH a zonas más proximales de la uretra. Nosotros consideramos que es conveniente eliminar las lesiones visibles, aunque la ausencia de lesiones visibles no significa que se haya eliminado el VPH, antes de realizar cualquier prueba endoscópica. Excepcionalmente se pueden indicar pruebas endoscópicas en la primera visita, si ya de entrada el paciente presenta síntomas obstructivos. En nuestra serie fueron 12 pacientes que presentaban síntomas obstructivos: 6 de ellos

eran VIH positivos, otros 3 referían historia previa de manipulaciones endoscópicas y los otros 3 tenían malformaciones del meato uretral, constatándose en todos ellos una afectación uretral más extensa, nueve con afectación de uretra peneana distal y tres de toda la uretra.

La presencia de lesiones en áreas más extensas de la uretra puede estar favorecida por la inmunodeficiencia<sup>57</sup>. Como ya hemos comentado, seis de los nueve pacientes VIH positivos presentaban afectación más extensa de toda la uretra, justamente los que tenían un menor recuento de CD4. Por otro lado parece evidente, aunque faltarían más estudios con series más amplias que lo constataran, que tanto las manipulaciones endoscópicas previas, así como las malformaciones meatales (**Figura 13 y 14**) podrían ser factores de riesgo para la diseminación de las lesiones.

La asociación de infección por los VPH oncogénicos o de alto riesgo y lesiones neoplásicas del área ano-genital y de cabeza y cuello es bien conocida<sup>16</sup>. Sin embargo, los condilomas en la mayoría de los casos están producidos por los genotipos 6 y 11 no oncogénicos o de bajo riesgo y por lo tanto el riesgo de malignización es excepcional. Tal y como recomiendan las principales guías, no consideramos oportuno obtener muestras para estudio histológico, ni la tipificación del virus de forma rutinaria<sup>34</sup>.

### 3- Tratamientos.

Como ya se ha comentado en la introducción, a día de hoy no hay un tratamiento o cura para la infección por el VPH. El objetivo de tratar las verrugas genitales es única y exclusivamente la eliminación de las verrugas y de sus síntomas asociados, incluido los aspectos estéticos<sup>34</sup>. Atendiendo a esto y a las posibles complicaciones que pueden aparecer secundarias a los tratamientos, hay que ser prudente a la hora de escoger el tratamiento de elección, sobretodo en determinadas localizaciones como puede ser el meato y la uretra.

Para el abordaje de los condilomas meatales - uretrales se han descrito multitud de tratamientos<sup>58-64</sup>. El más utilizado es la exéresis por electrocoagulación, pero debe tenerse en cuenta que puede provocar fibrosis, dando lugar a una de las complicaciones más temidas, la estenosis. Algunos autores recomiendan la vaporización con láser de CO<sub>2</sub> con lo que se disminuirían los efectos secundarios. En otros estudios más recientes los autores defienden el uso de la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico, aunque ha demostrado resultados prometedores, es mucho más complicado de aplicar<sup>64</sup>. Nuestro tratamiento de elección para las lesiones meatales externamente abordables fue la **crioterapia de contacto**. Vale la pena insistir en las



diferencias entre la crioterapia de contacto que nosotros aplicamos y la crioterapia por aspersión que utilizan la mayoría de los profesionales. La **crioterapia de contacto** se realiza con protóxido nitroso que alcanza los  $- 89^{\circ}$  C y consiste en apoyar directamente el terminal sobre la lesión, de esta forma se consigue congelar exclusivamente la verruga, sin congelar los tejidos circundantes. Mientras que la **crioterapia por aspersión** se realiza con nitrógeno líquido que alcanza los  $- 196^{\circ}$  C y se realiza mediante pulverizaciones<sup>65</sup>. En estos casos, por muy fino que sea el terminal que se usa, la congelación es menos precisa, lo que se relaciona a su vez con la aparición de más efectos secundarios, como puede ser dolor durante la aplicación. En nuestra serie de 123 pacientes, a 111 se les aplicó únicamente crioterapia de contacto para las lesiones meatales externamente abordables. Fue bien tolerada y no tuvimos ni un caso de estenosis uretral. Excepcionalmente, el paciente pudo presentar, tras la realización de la crioterapia de contacto, un discreto sangrado que cedió a los pocos minutos. El acceso para la crioterapia es fácil, la simple eversión del meato permite el abordaje de las verrugas que suelen localizarse en el primer centímetro de la uretra y no requiere anestesia. En nuestra serie no se practicó ninguna meatotomía para poder abordar los condilomas. Todo este proceso no requiere de ninguna preparación previa, dura

menos de 3 minutos y se hace de forma ambulatoria. La tasa de éxito en estos 111 pacientes a los que se les aplicó únicamente crioterapia de contacto fue del 100%, entendiendo por éxito, como ya se ha explicado anteriormente, la ausencia de lesiones durante más de 1 año, constatado en la uretroscopia de control y sin necesidad de utilizar tratamientos alternativos.

En los 12 pacientes restantes que tenían una afectación más extensa de la uretra, el tratamiento de elección fueron las instilaciones con gel de fluoracilo al 5%, que se aplicó con una sonda pediátrica. Posteriormente, al paciente se le recomendó no orinar durante 2 horas. Ninguno de ellos presento complicaciones graves, a excepción de un cierto escozor uretral las primeras 2 – 3 horas. La frecuencia de aplicación de las sesiones fue de una vez por semana durante 6 semanas. Ninguna de las uretroscopias que se realizaron a los 6-12 meses evidenció la presencia de lesiones, lo que también constató el éxito de este tratamiento.

Por lo expuesto anteriormente, consideramos que las instilaciones con gel de fluoracilo al 5% es una buena opción terapéutica en los casos de afectación uretral extensa, comparado con el resto de técnicas que hay en la actualidad que requieren de un mayor tiempo de aplicación, como por ejemplo la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico y sobretudo

muchas de ellas de anestesia, como por ejemplo la vaporización con láser de CO<sub>2</sub>, el YAG laser, la resección quirúrgica o la electrocoagulación.

La posibilidad de recidivas independientemente del tratamiento aplicado, obliga a revisiones regulares hasta completar aproximadamente un año.

**THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS TEST IN MEN: FIRST EXHAUSTIVE REVIEW OF LITERATURE.**

En la actualidad se estima que en torno al 80-85% de los individuos sexualmente activos estarán en contacto con el VPH en algún momento de su vida<sup>66</sup>. Aunque la mayor parte de las infecciones van a ser controladas por el propio sistema inmune del individuo, entre un 10-15% pueden persistir y dar lugar a las enfermedades relacionadas con el VPH como son las verrugas genitales, la papilomatosis respiratoria recurrente y distintos tipos de cáncer<sup>67</sup>.

La estimación actual es que el VPH es el responsable del 5% del cáncer que se produce en humanos<sup>17</sup>. A día de hoy podemos asegurar que, después del tabaco, el VPH es el segundo carcinógeno. Los hombres pueden desarrollar cáncer relacionado con VPH en el ano, pene, en cabeza y cuello y en escroto.

Según los expertos, todos los hombres, independientemente de su orientación sexual, tienen un riesgo significativo de sufrir una enfermedad asociada al VPH y además esta carga se está incrementando en países desarrollados<sup>68</sup>. De hecho, en EEUU en 2010 la tasa de cáncer de orofaringe total superó a la tasa de cáncer cervical en mujeres, y se espera que en 2025, la tasa de cáncer de orofaringe solo en hombres supere la tasa de incidencia de cáncer cervical<sup>69</sup>.

Los cánceres relacionados con el VPH son los principales cánceres prevenibles sobre los que la humanidad puede progresar en su reducción, gracias a la aparición de las vacunas frente al VPH, que permitirán controlar la infección por el VPH, alcanzando así la eliminación y/o drástica reducción de las verrugas genitales y de dichos tipos de cáncer<sup>67</sup>. Sin embargo, mientras no se implementen los programas de vacunación universales, es decir en niñas y niños, y se consiga una alta cobertura, se tendrán que seguir aplicando los programas de cribado. A diferencia de lo que ocurre con las mujeres, la patología producida por el VPH en el varón carece de un programa estandarizado de cribado. Además, los métodos de detección de VPH existentes en la actualidad tienen importantes limitaciones en el varón<sup>70</sup>. De hecho, a día de hoy no hay una prueba de VPH aprobada por la FDA para hombres. Aunque las pruebas de VPH podrían usarse en estudios de investigación para detectar el VPH en otros sitios, no existe una forma comprobada de manejar los hallazgos positivos<sup>71</sup>. Además, en el caso de los hombres, la precisión de la prueba en sí misma puede verse afectada, primero porque han sido validadas utilizando muestras cervicales con mucha más celularidad, segundo por la forma en que se toma la muestra y tercero por el lugar de recogida de la muestra. Se han llevado a cabo investigaciones para determinar la

distribución de la infección por VPH por sitio anatómico anogenital en hombres heterosexuales y se ha visto que el lugar de infección más común es el cuerpo del pene<sup>72</sup>. Por otro lado, la coinfección simultánea con diferentes tipos de VPH es frecuente, lo que dificulta todavía más la interpretación de estas pruebas, para poder determinar cuál de los serotipos es el responsable de la lesión<sup>73</sup>.

Existen numerosas técnicas de detección de VPH. Las técnicas de PCR son las más utilizadas en todo el mundo y pueden realizarse con múltiples aplicaciones, incluyendo la detección viral del VPH, la medición cuantitativa de la carga viral del VPH, la secuenciación del ADN del VPH, el análisis de mutaciones, etc. Varias técnicas de PCR pueden permitir la detección de más de 37 genotipos, incluyendo los tipos de VPH de alto riesgo y de bajo riesgo. Aunque la metodología basada en la PCR puede detectar cantidades muy pequeñas de ADN del VPH, se pueden dar casos de falsos positivos<sup>74</sup>.

La ventaja de estas pruebas moleculares para la detección del VPH y genotipado es que son automáticas, aunque requieren una inversión significativa en instrumentación e infraestructura<sup>75,76</sup>. Hoy en día, no existe ninguna prueba que pueda determinar qué infección por VPH curará o progresará<sup>34</sup>.

Vale la pena señalar, que para algunos de los cánceres relacionados con el VPH, la identificación del ADN del VPH en el tumor no proporciona evidencia suficiente para la atribución causal del virus. La combinación de métodos de identificación del ADN del VPH con marcadores de actividad transcripcional viral, como el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de los oncogenes E6 o E7, o los biomarcadores como el p16, se considera más precisa para la evaluación de la actividad oncogénica del virus en el tumor<sup>74</sup>.

Posibles indicaciones de los métodos de detección de HPV en hombres:

1. Como método de cribado (screening).

Hacer un test para determinar una infección prevalente o incipiente por VPH, tiene poco valor. La mayoría de las infecciones son benignas, asintomáticas, curan sin intervención y tampoco se dispone de un tratamiento antiviral efectivo para estos casos<sup>77</sup>. Además, justo dos de los grupos donde sería más interesante analizar la presencia de VPH como son los adolescentes y los HSH, tienen una alta prevalencia de la infección por VPH<sup>78</sup>. Las infecciones por más de un tipo de VPH son frecuentes<sup>77</sup>, llegando incluso a un 25.7%<sup>10</sup> lo que, como ya hemos comentado, dificultaría todavía más la interpretación de la prueba.

2. Como método de cribado en las parejas masculinas de mujeres con test de VPH positivo.

Las parejas sexuales masculinas de mujeres con test de VPH positivo, no necesitan hacerse la prueba de VPH. Es habitual que las parejas sexuales también tengan VPH, eso no quiere decir que tengan más riesgo de desarrollar algún tipo de patología. Es la persistencia viral y no la presencia del virus el factor que lleva al desarrollo de la enfermedad. La pareja no juega ningún papel en la persistencia del virus y por lo tanto, la causa de la enfermedad no debe buscarse en la pareja<sup>79</sup>. La realización de un test para detectar VPH en la pareja masculina de una mujer con VPH, puede dar lugar a resultados discordantes como por ejemplo, que el varón de negativo o positivo para otros serotipos, lo que puede generar dudas y conflictos en el seno de la pareja, completamente injustificados. La pareja masculina de una mujer con test de VPH positivo se beneficiará más de un buen asesoramiento, que realizando pruebas innecesarias, costosas y que no van a modificar la actitud del profesional.

3. Las verrugas anogenitales.



Como ya se ha comentado con anterioridad, las verrugas anogenitales están producidas en la mayoría de los casos por los genotipos 6 y 11 de bajo riesgo y su transformación maligna es excepcional. Por otro lado, la mera presencia de papilomas en la cavidad oral u orofaringe no supone un incremento en el riesgo de lesiones malignas. Ante la presencia de verrugas atípicas, resistentes al tratamiento, hiperpigmentadas o ulceradas, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, es necesario afinar en el diagnóstico con la realización de una biopsia<sup>34</sup>. No se recomienda el test de VPH para el diagnóstico de las verrugas anogenitales, porque los resultados de estas pruebas no son confirmatorios y no van a variar el tratamiento de dichas verrugas<sup>79</sup>.

#### 4. La papilomatosis respiratoria recurrente del adulto.

La PRR está producida en aproximadamente el 100% de los casos por los genotipos de bajo riesgo de VPH-6 y 11. Investigaciones recientes sugieren que determinar el genotipo de VPH de bajo riesgo responsable, puede ayudar a predecir la agresividad de la PRR en un individuo. El VPH-11 parece estar asociado a una enfermedad más grave, que por lo general requiere más intervenciones quirúrgicas y es más probable que requiera una traqueotomía en comparación a las producidas por el VPH-6<sup>80,81</sup>.

La infección persistente genital u oral por genotipos de VPH oncogénicos, principalmente los VPH-16 y 18, es la causa de la mayoría de los cánceres relacionados con el VPH, tanto en mujeres como en hombres, independientemente de la localización. En las personas VIH positivas se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar un cáncer anal y de orofaringe o lesiones premalignas asociadas al VPH. En España, la proporción de hombres y mujeres VIH positivos es de 8 a 2<sup>79</sup>. Sin embargo, el único cáncer asociado con el VPH para el cual se recomienda la detección sistemática es el cáncer de cuello uterino. En la actualidad, no existe una evaluación o cribado de rutina para los cánceres causados por el VPH en los hombres.

#### 5. Cáncer de pene.

El VPH es responsable de aproximadamente un 40% de los cánceres de pene y por lo general, tiene mejor pronóstico<sup>83</sup>. En contraste con la neoplasia intraepitelial anal (AIN) y el cáncer anal, hay muy pocos datos disponibles sobre la historia natural de la infección por VPH y el desarrollo de neoplasia intraepitelial peneana (PeIN) o cáncer de pene<sup>84</sup>. A diferencia de la AIN, el PeIN no puede ser diagnosticado por citología; cualquier lesión sospechosa del pene requiere una biopsia para estudio patológico. En la actualidad, no existe ningún método de cribado para el cáncer de

pene. Igualmente, debido a la alta prevalencia de infección por VPH que hay en el pene y que además la duración de dicha infección genital es generalmente autolimitada en hombres inmunocompetentes<sup>35</sup>, no se recomienda la detección del VPH. Otra situación diferente serían las parejas femeninas de hombres diagnosticados de cáncer de pene VPH positivos, ya que está demostrado que dichas mujeres tienen más probabilidad de desarrollar lesiones de alto grado a nivel cervical<sup>85</sup>. En estos casos podría ser interesante, añadir la detección de VPH en el diagnóstico de cáncer de pene, no tanto para el seguimiento del paciente, sino de su pareja femenina si la hay.

## 6. Cáncer anal.

El cáncer anal es en la actualidad el segundo cáncer más frecuentemente relacionado con el VPH, después del cáncer de cérvix. Aproximadamente el 93% se relacionan con el VPH<sup>86</sup>, siendo el VPH 16 es el genotipo más frecuentemente encontrado<sup>87</sup>.

El cáncer anal es un cáncer raro, pero la incidencia está aumentando en todo el mundo<sup>88</sup>. Globalmente existe una mayor incidencia de cáncer anal relacionado con VPH en mujeres que en hombres (1,5 vs 1,0 casos/ 100.000 personas x año en EEUU)<sup>86-88</sup>. Sin embargo, en España es más frecuente en hombres (0,3-1,5 vs 0,1-1,0 casos/ 100.000 personas x año).

Las tasas de cáncer anal son más altas en HSH, casi 44 veces más y todavía más altas en HSH VIH positivos, casi 60 veces más<sup>89,90</sup>. La supervivencia a 5 años es menor en hombres que en mujeres, independientemente del estadio del cáncer en el momento del diagnóstico<sup>86</sup>.

En España se ha estudiado la carga de enfermedad hospitalaria relacionada con cáncer anal o carcinoma in situ anal. Entre 2009 y 2013 hubo 2.060 ingresos por cáncer o carcinoma in situ anal en hombres, siendo la tasa de hospitalización mayor en hombres que en mujeres e incrementándose en los grupos de mayor edad. Durante ese periodo hubo 163 muertes por cáncer anal en hombres<sup>91</sup>.

El cáncer anal comparte características con el cáncer de cuello uterino. Ambos son cánceres de células escamosas asociados al VPH, que se producen en una zona de transición del epitelio escamoso-columnar<sup>92,93</sup>. El cáncer anal es de progresión lenta y se cree que surge de lesiones displásicas precancerosas, que son casi idénticas histológicamente a las del cérvix<sup>94,95</sup>. Al igual que en el cuello uterino, a nivel anal estos cambios precancerosos se pueden detectar mediante una citología anal y por una anoscopia de alta resolución (HRA) con biopsia dirigida<sup>96</sup>. En la actualidad, está indicado hacer citología anal para detectar el cáncer anal en poblaciones de alto riesgo como mujeres y hombres VIH positivos y en los

HSH con historial de coito anal receptivo; seguido de la realización de una HRA en aquellas personas con citología anormal. Sin embargo, la citología anal solo debe ofrecerse en áreas donde estén disponibles otras alternativas complementarias de diagnóstico, como por ejemplo la HRA y sobretodo la posibilidad de tratamientos efectivos. Un estudio realizado en una pequeña muestra comunitaria de HSH con una alta prevalencia de infección por VPH y lesiones anales precancerosas, confirmó que el cribado mediante citología anal puede ser el mejor enfoque para identificar AIN en una población en riesgo<sup>97</sup>. En otro estudio en HSH VIH positivos se vio, que el uso directo de la HRA fue la estrategia más coste-efectiva para detectar AIN 2/3<sup>98</sup>.

Existe una alta prevalencia de infección anal por VPH en los HSH<sup>99,100</sup>, siendo en los HSH VIH positivos mayor del 90%<sup>94</sup> y además, en más del 90% de los casos hay una infección múltiple. Por todo esto, los métodos de detección de VPH no son clínicamente útiles para la detección de cáncer anal entre HSH.

En cualquier caso, antes de que se puedan ofrecer directrices definitivas sobre el papel de la citología anal y los métodos de detección de VPH, se necesitan más estudios para dilucidar el papel de la detección temprana

de AIN y los efectos del tratamiento sobre este, en la progresión de la enfermedad a carcinoma invasivo.

## 7. Cáncer de cabeza y cuello.

La infección oral persistente por VPH se puede asociar al desarrollo de tipos específicos de cáncer de cabeza y cuello, especialmente el cáncer de orofaringe, el cáncer de cavidad oral y el cáncer de laringe<sup>101,102</sup>. El VPH-16 es el responsable de la mayoría de los casos de cáncer de cabeza y cuello relacionados con el VPH<sup>102</sup>. El cáncer de cabeza y cuello VPH positivo suele tener mejor pronóstico que el no relacionado con VPH (asociado principalmente al consumo de tabaco). Castellsagué et al investigaron la fracción de casos de cáncer atribuibles a VPH usando ADN de VPH y otros marcadores de replicación viral (ARNm E6 o p16INK4a) en 3680 muestras de pacientes (76,2% varones y 55,7% de países europeos)<sup>103</sup> y obtuvieron un 25% para el cáncer de faringe, un 19,9% para el cáncer de orofaringe, un 10,8% para el cáncer de nasofaringe, un 3,7% para el cáncer de cavidad oral y un 2,4% para el cáncer de laringe e hipofaringe.

Existe una tendencia al incremento de la incidencia del cáncer de cabeza y cuello relacionado con el VPH en los países desarrollados que afectaría especialmente a hombres jóvenes<sup>104</sup>. De hecho, en EEUU el porcentaje de casos de cáncer de cabeza y cuello VPH positivos ha superado ya al de

cérvix y es el cáncer más comúnmente relacionado con VPH<sup>105</sup>. Aunque no hay registros nacionales de cáncer de cabeza y cuello, la red española de registros de cáncer (REDECAN) ofrece unas estimaciones en base a los datos de los registros provinciales, siendo la incidencia del cáncer de orofaringe (excluyendo nasofaringe) de 5,9 casos por cada 100,000 hombres y de 0,7 casos por cada 100,000 mujeres<sup>106</sup>. Se ha evaluado la carga de enfermedad hospitalaria que suponen los cánceres de cabeza y cuello en España, independientemente de si se relacionan con VPH o no y se ha observado que se registran 10 veces más casos de cáncer de cabeza y cuello en hombres que en mujeres<sup>107</sup>.

Se sabe relativamente poco sobre la historia natural de la infección oral por VPH, pero es probable que una infección por HPV subclínica oral que persiste durante décadas preceda al desarrollo de un cáncer de cabeza y cuello relacionado con el VPH. La infección oral por VPH es menos frecuente que la genital y difiere significativamente según el sexo. La prevalencia es considerablemente más alta en hombres que en mujeres<sup>108,109</sup>. Los cánceres de cabeza y cuello VPH positivos tienen distintas características de los VPH negativos entre ellas:

- son 3 veces más frecuentes en hombres
- su incidencia está en aumento

- una menor edad de aparición (<45 años)
- no relacionados con el consumo de tabaco
- están relacionados con el sexo oral y el consumo de marihuana
- son más sensibles a la radioterapia
- tienen una mayor supervivencia.

En la actualidad no se dispone de un método de cribado estandarizado para detectar el cáncer de cabeza y cuello VPH positivo en estadios tempranos. No obstante, se está estudiando la detección serológica contra E6 VPH-16 como posible herramienta diagnóstica de cáncer de orofaringe relacionado con el VPH y como factor pronóstico y de seguimiento<sup>110</sup>. En la actualidad, la detección de VPH en el cáncer de cabeza y cuello es útil sólo para el manejo clínico de estos pacientes, ya que este tipo de cáncer requiere de menos dosis de radioterapia y tiene una mayor supervivencia. El más comúnmente utilizado en el entorno clínico es la tinción de anticuerpos para un marcador de la proteína P16<sup>75</sup>.

#### 8. Cáncer de escroto.

Evidencias recientes muestran que, al igual que en el carcinoma escamoso de vulva o pene, los subtipos histológicos de cáncer de escroto basaloide y verrugoso pueden deberse a la infección por VPH-16, mientras que el tipo histológico habitual tendría una etiología diferente<sup>111</sup>. De estos



últimos, alrededor de un 30-40% están asociados con otros genotipos de VPH de alto riesgo<sup>112</sup>. A pesar de estos hallazgos recientes, en la actualidad no hay ninguna directriz que aconseje el uso sistemático de las técnicas de detección de VPH en los casos de cáncer de escroto, ni para el diagnóstico, ni para el seguimiento.

## 9. Fertilidad.

La prevalencia de la infección por VPH en el semen en la población general es de 2 al 31%, sin embargo, mientras que en el semen de hombres de parejas infértiles es del 10 al 35,7%<sup>113,114</sup>. El genoma del VPH se puede detectar tanto en las células exfoliadas como en la superficie de los espermatozoides, preferentemente en la región ecuatorial de la cabeza de los espermatozoides.

Se desconoce el mecanismo exacto por el que la infección por VPH podría impactar negativamente en la fertilidad. Se manejan varios mecanismos<sup>115,116</sup>:

- Los viriones del VPH pueden provocar un deterioro de los parámetros espermáticos.
- La infección por VPH se considera un factor de riesgo para el desarrollo de anticuerpos espermáticos.

- La capacidad de los espermatozoides para transportar el VPH exógeno a los ovocitos y el genoma viral a los blastocistos, lo que produce una reducción significativa de la tasa de embarazo espontáneo o tras una técnica de reproducción asistida (TRA) y un aumento significativo en la tasa de aborto espontáneo en parejas con infección seminal por VPH que se someten a una TRA<sup>117,118</sup>.
- Por último, también podría afectar la integridad del ADN espermático.

Además, estos mecanismos son genotipos dependientes, es decir, mientras la exposición al ADN del VPH 16 ó 31 conduce a la fragmentación del ADN en las células espermáticas, no ocurre nada cuando estas células se exponen al ADN de los tipos de VPH 18, 33, 6 ó 11.

Hoy en día, la evidencia existente no recomienda la realización de métodos de detección de VPH de forma rutinaria en parejas infértiles, entre otras cosas por la alta prevalencia de la infección por VPH en las personas sexualmente activas, la falta de un tratamiento eficaz para erradicar la infección por el virus, la generación de dudas sobre la fidelidad de la pareja, el miedo a infectar a la pareja y que afecte a la gestación, la angustia a poder desarrollar patología maligna, las alteraciones en la respuesta sexual producidas por aspectos emocionales y por último, la

disrupción de las relaciones con la pareja. Por todo esto, se necesitan más estudios para confirmar la correlación entre la infección seminal por VPH y la fertilidad, antes de empezar a utilizar de forma rutinaria los métodos de detección de VPH en estos casos. Si finalmente se confirma dicha correlación, estos resultados podrían cambiar el enfoque clínico y diagnóstico de las parejas<sup>119</sup>.

Actualmente, no existe un consenso sobre el papel que han de jugar los métodos de detección de VPH en los hombres. Sin embargo, la contribución de la infección por el VPH al desarrollo de la PRR, del cáncer anal y del cáncer de cabeza y cuello, todas ellas más frecuentes en hombres y en aumento, así como del cáncer de pene, es clínicamente significativa. La ausencia actual de métodos de cribado aceptados y estandarizados para cada una de estas patologías, hace que sea urgente la búsqueda de soluciones. Vista la utilidad que pueden tener muchos de estos métodos de detección de VPH en algunas de estas patologías, lo primero que se requiere es que la FDA apruebe métodos para hombres y luego se necesitan más estudios para dilucidar el papel de la detección temprana de la infección por VPH y los efectos de posibles tratamientos en la progresión de la enfermedad a lesiones malignas. Por otro lado, la realización de técnicas de detección de VPH de forma rutinaria por

razones no aprobadas, hace que los médicos desperdicien recursos económicos y de tiempo, cuando es poco probable que los resultados de las pruebas influyan en el manejo clínico de estos pacientes. Un resultado positivo de la prueba de VPH puede alarmar a los pacientes, que no entienden que la infección es común y generalmente transitoria y puede desencadenar la solicitud de tratamientos inapropiados, causando daños innecesarios.

## **CONCLUSIONES**



### **Del primer artículo:**

- Los condilomas meatales-uretrales son poco frecuentes. Sin embargo, su incidencia es mayor cuando son investigados de forma rutinaria y activa, a través del examen físico minucioso, como en nuestra serie donde la incidencia fue claramente superior a la descrita en la literatura.
- Parecería confirmarse una relación entre afectación más extensa y el estado inmunológico.
- La crioterapia de contacto es el tratamiento de elección para los condilomas meatales externamente abordables, ya que es fácil de aplicar, con pocas complicaciones y una tasa de éxito del 100%.
- La instilación con gel de fluoracilo al 5% se sugiere como tratamiento inicial en los casos de afectación uretral más extensa, sin apenas complicaciones y una tasa de éxito del 100%.

## Del segundo artículo:

- Actualmente disponemos de numerosos métodos de detección de VPH que, aunque no han sido aprobados en hombres, han demostrado su utilidad en algunas de las patologías asociadas a VPH en hombres.
- Tras la revisión exhaustiva de la literatura podemos afirmar que:
  1. La realización de métodos de detección de VPH no es útil ni para el diagnóstico o manejo terapéutico de las **verrugas genitales**, como método de **cribado de ITS** o como método de **cribado en hombres cuyas parejas sean VPH positivos**.
  2. En la **PRR** del adulto los métodos de detección de VPH son útiles, en especial la tipificación del VPH de bajo riesgo, para establecer el pronóstico y seguimiento.
  3. Se necesitan más estudios para confirmar la correlación entre la infección seminal por VPH y la **fertilidad**, antes de poder recomendar de forma rutinaria la detección de VPH en semen de parejas infértiles.
  4. En relación a las **neoplasias asociadas** a VPH, la identificación del ADN del VPH en el tumor no proporciona evidencia suficiente para la atribución causal del virus y por lo tanto, es aconsejable la



combinación de varios métodos diferentes, como por ejemplo usando ADN de VPH y otros marcadores de replicación viral (ARNm E6 o p16INK4a).

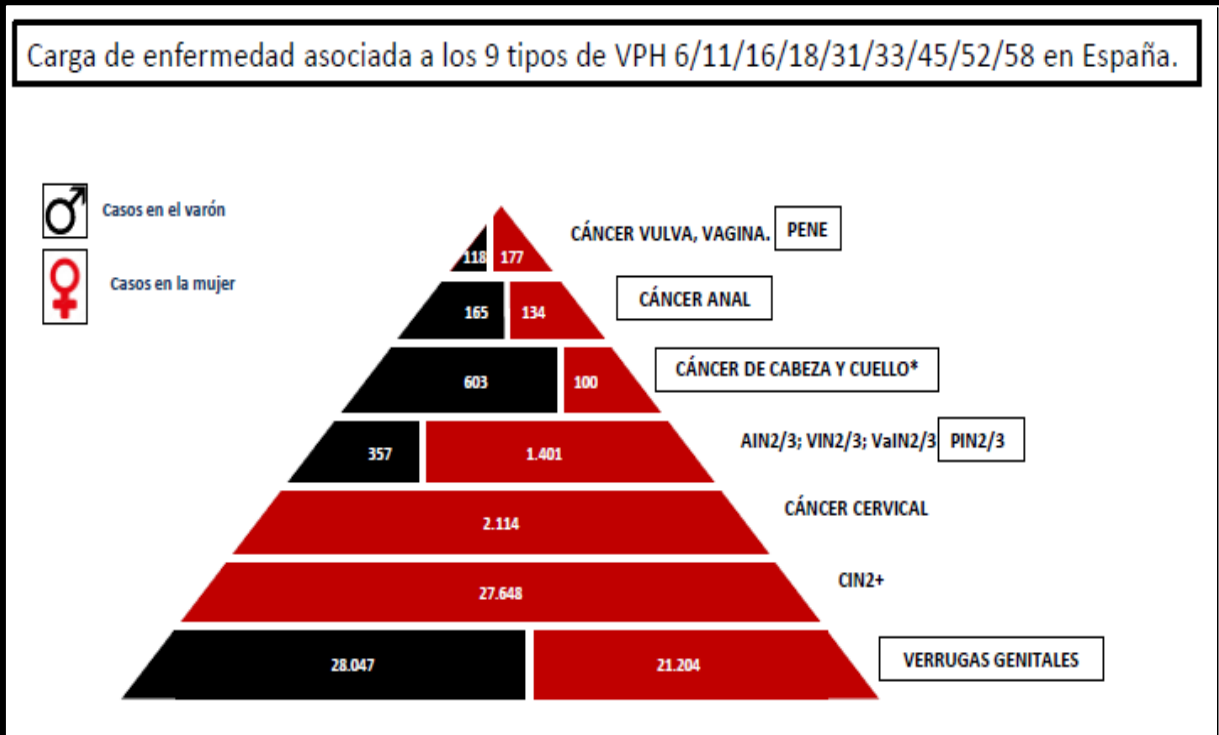
5. Los métodos de detección del VPH no son útiles para el diagnóstico o tratamiento del **cáncer de pene**. Pueden ser útiles para el seguimiento de sus parejas femeninas.
6. En relación con el **cáncer anal**, se necesitan más estudios para determinar el papel de la detección temprana de AIN y los efectos del tratamiento sobre este, en la progresión de la enfermedad a carcinoma invasivo. Los métodos de detección de VPH no están indicados en HSH por la alta prevalencia que tienen de VPH a nivel anal.
7. En relación a los **cánceres de cabeza y cuello**, se recomienda la detección del VPH para determinar el pronóstico y el tratamiento.
8. En relación al **cáncer de escroto**, actualmente no existe ninguna evidencia que aconseje el uso sistemático de las técnicas de detección de VPH ni para el diagnóstico, ni para el seguimiento.



## **FIGURAS**



Figura 1. Creada a partir de los datos obtenidos de: "Lopez et al. Epidemiologic and economic burdeon of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. Infectious Agents and Cancer 2018, 13:15.<sup>16</sup> "



\* Nasofaringe, orofaringe, cavidad oral, laringe y faringe.

Figura 2. Condiloma acuminado.



Figura 3. Verruga en forma de pápula.



Figura 4. Verruga de aspecto queratósica.



Figura 5. Pápula plana.



Figura 6. Tumor de Buschke-Löwenstein





Figura 7. Crioterapia por aspersión con nitrógeno líquido.



Figura 8. Crioterapia de contacto con protoxido nitroso.

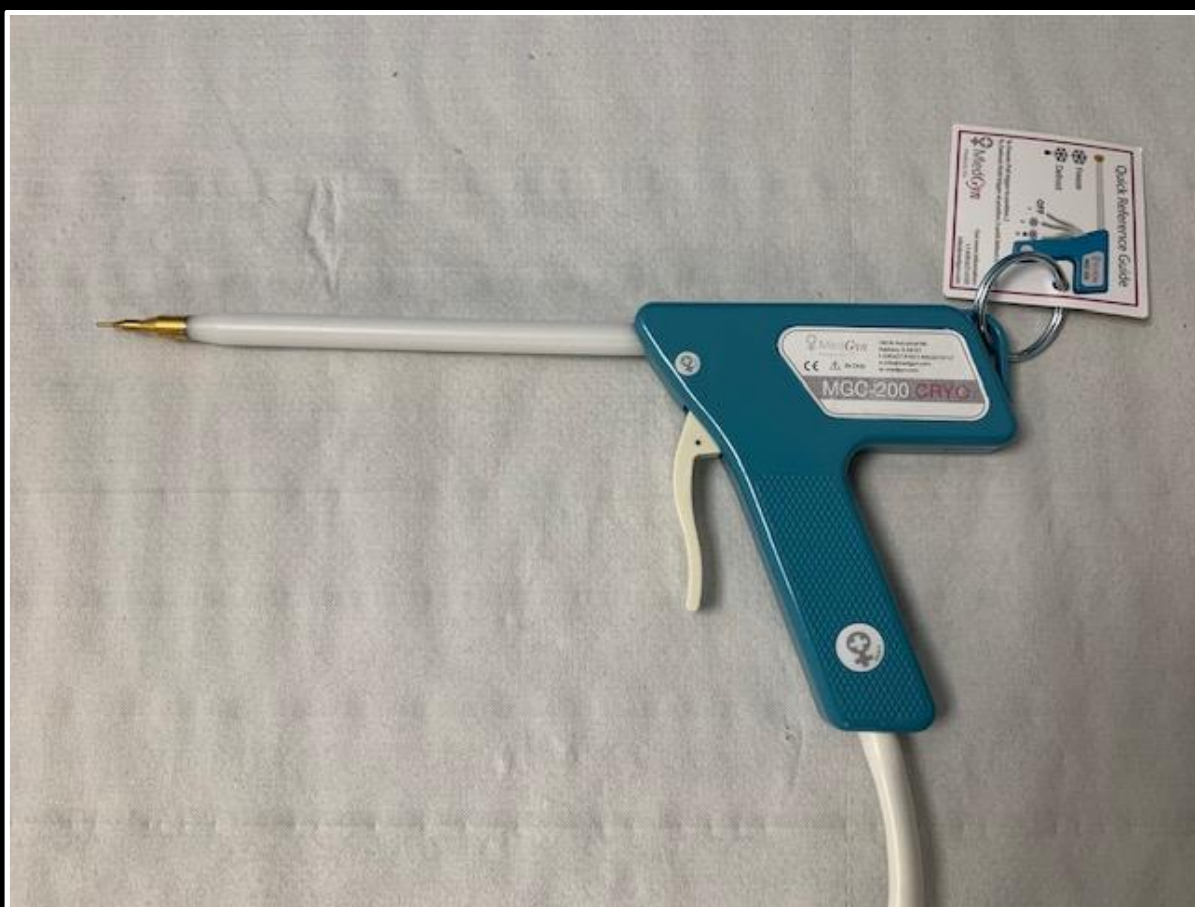


Figura 9. Terminales de distintos tamaños.

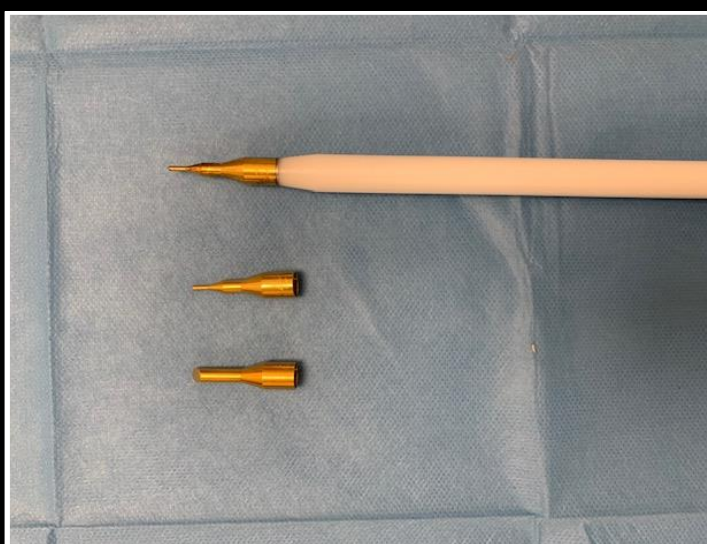


Figura 10. Crioterapia de contacto de lesión en meato uretral.



Figura 10 y 11. Eversión del meato.



Figura 12. Meatoscopia.

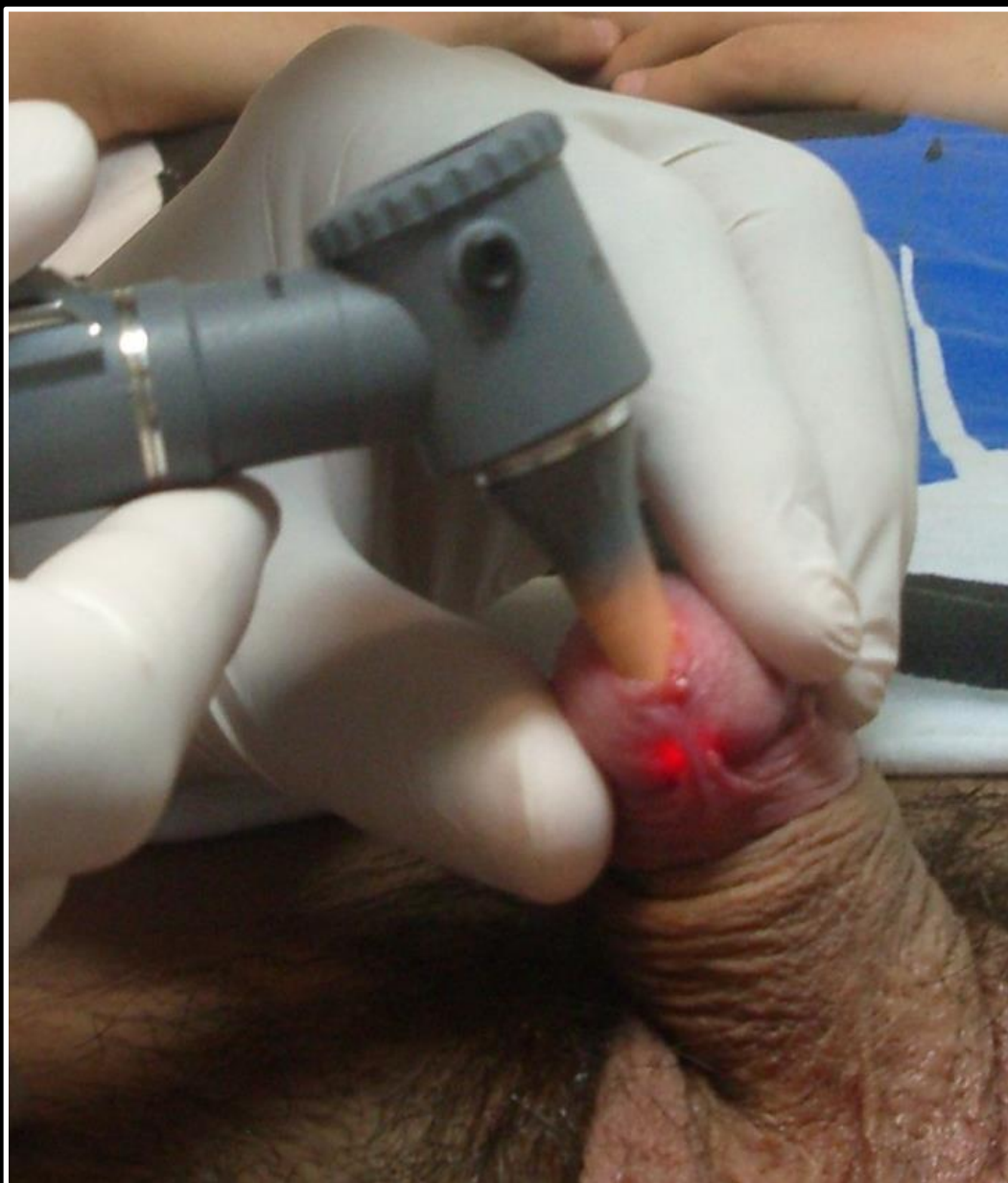


Figura 13 y 14. Malformaciones meatales y condilomas.



## **BIBLIOGRAFIA**





1. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17-27.
2. Giuliano AR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; 377:932–40.
3. Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 20-11-2012;30 Suppl 5:F55-F70.
4. Phelps WC, Barnes JÁ, Lobe DC. Molecular targets for human papillomaviruses: prospects for antiviral therapy. *Antivir Chem Chemother* 1998; 9:359-377.
5. Winer RL, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection. En: Holmes K, Sparling PF, Stamm WE, et al., editors. *Sexually Transmitted diseases*. New York: McGraw Hill, 2008: 489-508.
6. Park IU, et al. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2015;61 Suppl 8:S849-855.
7. Zitkute V, et al. Risk factors affecting HPV infection, persistence and lesion progression in women and men. *Clin Res Infect Dis* 3(2): 1026.
8. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis* 2004; 31(10): 601-607.
9. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346(15): 1105-1112.
10. Kreimer AR, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet Lond Engl* 2013;382(9895):877-87.
11. Schabath MB, et al. Racial differences in the incidence and clearance of human papilloma virus (HPV): the HPV in men (HIM) study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev P* 2013;22(10):1762-70.
12. Pierce Campbell CM, et al. Long-term persistence of oral human papillomavirus type 16: the HPV Infection in Men (HIM) study. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2015;8(3):190-6.
13. McMillan A, Young H, Ogilvie MM, Scott GR. *Clinical practice in Sexually Transmissible Infections*. First edition 2002.
14. NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey Homepage [Internet]. 2017[citado 2017 sep 24]; Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>

15. Nyitray AG, et al. Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: the HPV in men study. *J Infect Dis* 2011;204(11):1711-22.
16. Lopez et al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. *Infectious Agents and Cancer* 2018, 13:15.
17. Margaret Stanley. HPV vaccination in boys and men. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. Julio 2014 10:7, 2109–2111
18. Pérez-Morente MÁ, et al. Sexuality Risk Factors among People with Suspect of Sexually Transmitted Disease. *Rev Esp Salud Publica* 2017;91.
19. Cai T, et al. Natural history of human papillomavirus infection in non-vaccinated young males: low clearance probability in high-risk genotypes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(3):463-9.
20. D'Souza et al. Gender differences in risk factors and natural history of oral HPV infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 2016
21. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971;47:1-13.
22. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157:218-26.
23. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis* 2007; 196:1128-36
24. Sonnex C, Strauss S, Gray JJ. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 317-319.
25. Nyitray A, Nelson CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Dunne EF, Giuliano AR. Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Heterosexual Men. *J Infect Dis* 2008; 197: 1676-84.
26. Obalek S, Misiewicz J, Jablonska S, Favre M, Orth G. Childhood condyloma acuminatum: Association with genital and cutaneous human papillomaviruses. *Pediatr Dermatol* 1993; 10(2): 101-106.
27. Tang CK, Shermeta DW, Wood C. Congenital condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131(8): 912-913.

28. Burk RD, Ho GYF, Beardsley et al. Sexual behaviour and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis* 1996; 174: 679-689.
29. Jablonska S, Majewski S, Obalek S, Orth G. Cutaneous warts. *Clin Dermatol* 1997; 15(3): 309-319.
30. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: A pooled analysis, *Lancet* 2005; 366(9490): 991-998.
31. Beutner KR, Richwald GA, Wiley DJ, Reitano MV, AMA Expert Panel on external Genital Warts. External genital Warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 796-806.
32. Von Krogh, G, Lacey CJ, Gross G et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76:162-168.
33. Clarke P, Ebel C, Catotti DN, Sterwart S. The psychosocial impact of human papillomavirus infection: implications for health care providers. *Int J STD AIDS* 1996; 7:197-200.
34. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2015. *MMWR* 2006; 88-98.
35. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006;194(8):1044-1057.
36. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical papillomavirus infection in women from high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 23.
37. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection measured by repeated DNA testing in adolescent and young woman. *J Pediatr* 1998;132: 277-283.
38. Lipke MM, MPAS, PA-C. An Armamentarium of Warts treatments. *Cli Med & Research* 2006; 4:273-293.
39. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001; 144: 4-11.
40. Gormley, R.H., Kovarik, C.L. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part II. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012b; 66 (6), 883 e1-17.

41. Dretler, S.P., Klein, L.A. The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5 per cent 5-fluorouracil cream. *J. Urol.* 1975; 113 (2), 195–198.
42. Sun, Y., Ma, Y.P., Wu, Y., et al. Topical photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid for condylomata acuminata on the distal urethra. *Clin. Exp. Dermatol.* 2012; 37 (3), 302–303.
43. Böhle, A., Doehn, C., Kausch, I, Jocham, D. Treatment of recurrent penile condylomata acuminata with external application and intraurethral instillation of bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.* 1998; 160 (2), 394–396.
44. Gormley, R.H., Kovarik, C.L. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. *J. AM. Acad. Dermatol.* 2012 a; 66, 867 e1.
45. Stein, B.S., 1986. Laser treatment of condylomata acuminata. *J. Urol.* 136 (3), 593–594.
46. Kilciler, M., Bedir, S., Erdemir, F., et al. Condylomata acuminata of external urethral meatus causing infravesical obstruction. *Int. Urol. Nephrol.* , 2007; 39 (1), 107–109.
47. Douglas J, Moreland A. Genital Human Papillomavirus Infections. En: Morse Sa, Ballard RC, Holmes K, Moreland A, editors. *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS.* Mosby: 2004: 261-278.
48. DeBenedictis TJ, Marmar JL and Pradiss D. Intraurethral condyloma acuminata: Management and review of the literature. *J Urol* 1977; 118: 767-769.
49. Kleiman H and Lancaster Y. Condylomata acuminata of the bladder. *J Urol* 1962; 88: 52-55.
50. Nogueira JL. Tumores de la uretra masculina y femenina. In: Jimenez Cruz JF. y Rioja Sanz LA (eds) *Tratado de urologia.* Barcelona: Poros editores, 1990, p.1239.
51. Huguet J, Errando C, Regalado R, et al. Condilomas uretrales en el varon: experiencia en 48 casos. *Arch Esp De Urol* 1996; 49: 675-680.
52. Zabbo A. Condylomata acuminata In: Seidrnnon EJ and Hanno PM (eds) *Current urologic therapy.* Philadelphia: Saunders, 1994, pp.417-420.
53. Kaplinsky RS,Pranikoff K, Chassan S, et al. Indication for urethoscopy in male patients wit penile condylo mata. *J Uro*1995; 153: 1120-1121.
54. Pollack HM, DeBenedictis TJ, Marmal JL, et al. Urethrographic manifestations of venereal warts (condyloma acuminata). *Radiology* 1978; 126: 643-646.
55. Masse S, Tosi-Kruse A, Carmel M, et al. Condyloma acuminatum of the bladder. *Urology* 1981; 17: 381-382.
56. Sarkar F, Miles B, Plieth D, et al. Detection of human papilloma virus in squamous neoplasia of the penis. *Prostate* 1993; 22: 171-180.

57. Beutner KR, Richwald GA, Wiley DJ, et al. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 796-806.
58. Culp OS and Kaplan IW. Condylomata acuminata: two hundred cases treated with podophillin. *Ann Surg* 1944; 120: 251-256.
59. Sabaneg ES Jr and Thomson IM. Fulguration of urethral condylomata: modified technic using visual urethrotome. *Urology* 1991; 37: 172.
60. Milam OF, Joseph A and Smith J. Urologic laser surgery. In: Gillenwater J, Grayhack JT, Howards S, et al. (eds) *Adult and pediatric urology*. Third ed. Saint Louis: Mosby, 1996, pp.369-393.
61. Gammon DC, Reed KA, Patel M, et al. Intraurethral fluorouracil and lidocaine for intraurethral condyloma acuminata. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65:1830-1833
62. Ge CG, Jiang J, Jiang Q, et al. Holmium:YAG laser ablation combined intra urethral fluorouracil perfusion as treatment option for intraurethral Condyloma acuminata in men. *Minerva Urol Nefrol* 2014; 66: 77-81.
63. Huang J, Zeng Q, Zuo C, et al. The combination of CO2 laser vaporation and photodynamic therapy in treatment of condylomata acuminata. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; II: 130-133.
64. Jiajia X, Chunping A, Junpeng L, Lifen J, Hui L & Kang Z. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for condyloma acuminatum of urethral meatus. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019, Vol. 30, No. 7, 714–717.
65. Menéndez C, Gamarra T, Fernández R, Núñez C, Pérez M y Bujan S. Crioterapia con óxido nitroso en atención primaria. *Aten Primaria* 2003;31(2):87-92.
66. Weaver B. Epidemiology and Natural History of Genital Papillomavirus Infection. *JAOA*. 2006;106(3):5258.
67. Bosch et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 31S (2013) I1–I31
68. Newman PA, Lacombe-Duncan A. Human papillomavirus vaccination for men: advancing policy and practice. *Future Virology*. 2014;9(12):1033–1047.
69. Chaturvedi AK. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol* 29. 2011.
70. Giuliano a. R, Kreimer a. R, de Sanjose S. The Beginning of the End: Vaccine Prevention of HPV-Driven Cancers *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2015, 107. p. 1–2.
71. HPV and HPV Testing - American Cancer Society.

72. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis.* 2004;189(4):677-685.
73. Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *Journal Infection Diseases* 2001; 184(12): 1508-1517.
74. Venuti A, Paolini F. HPV detection methods in head and neck cancer. *Head Neck Pathol.* 2012; 6 Suppl. 1:S63e74.
75. ZI-XUAN (ZOE) WANG | STEPHEN C. PEIPER. HPV Detection Techniques. Chapter 38.
76. Flores R, Abalos A T, Nielson C M, Abrahamsen M, Harris R B, Giuliano A R. Reliability of sample collection and laboratory testing for HPV Detection in Men. *Journal of Virological Methods* 149 (2008) 136–143
77. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* **1998**; 338:423–8.
78. Palefsky JM, Holly EA, Efirdc JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS.* 2005;19(13):1407-1414.
79. Guía de Infecciones de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Carlos III.
80. Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL et al. Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis with Human Leukocyte Interferon. *N Engl J Med* 1988; 319:401-407.
81. Craig Derkay. Recurrent Respiratory Papillomatosis. National Organization for Rare Disorders.
82. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006;194(8):1044-1057.
83. Alemany L, et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol* 2016;69(5):953-61.
84. Kreuter A, Wieland U. Human papillomavirus associated diseases in HIV-infected men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(2):109-114.
85. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. Sexually transmitted diseases. 4th edition.
86. Joseph DA, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer* 2008;113(10 Suppl):2892-900.
87. Alemany L, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* 2015;136(1):98-107.

88. Palefsky JM, et al. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36(1):187-200.
89. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 5):F168-74
90. Yanik EL, Tamburro K, Eron JJ, Damania B, Napravnik S, Dittmer DP. Recent cancer incidence trends in an observational clinical cohort of HIV-infected patients in the US, 2000 to 2011. *Infect Agent Cancer* 2013;8:18.
91. López N, Gil-de-Miguel A, Pascual-García R, Gil-Prieto N. Hospitalizations associated with malignant neoplasia and in situ carcinoma in the anus and penis in men and women during a 5-year period (2009-2013) in Spain: An epidemiological study, *Hum Vaccin Immunother* 2017 (Jul).
92. De Ruiter A, Mindel A. Anal intraepithelial neoplasia. *Eur J Cancer* 1991; 27:1343–1345.
93. Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, Mork J, Gislefoss RE, Jellum E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2002; 87:61–64.
94. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, Botts R, et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV positive and HIV negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17:314–319.
95. Watson AJM, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surgery* 2006; 76:715–717.
96. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:919–928.
97. Chin-Hong PV, Berry M, Cheng SC, Catania JA, Da Costa M, Darragh TM, et al. Comparison of patient- and clinician-collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men. *Ann Int Med* 2008;149:300–6.
98. Lam J.M.C., Hoch JS, Tinmouth J, Raboud J, Sano J, Salit I. Cost-effectiveness of anal cancer screening in HIV-positive men. Presented at the 25th International Papillomavirus Conference. 2009 May 8–14; Malmö, Sweden. Abstract P-27-14.
99. Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. *J Adolesc Health* 2008;43(4 Suppl):S41–51. 817.

100. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:487–500.
101. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol* 2012;6 Suppl 1:S16-24.
102. Saulle R, et al. Human papillomavirus and cancerous diseases of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2015;21(4):417-31.
103. Castellsagué X, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv403.
104. Hartwig S, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer* 2017;12:19.
105. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus associated Cancers in the United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:918--24.
106. REDECAN. <http://redecn.org/es/index.cfm>
107. Gil-Prieto R, et al. The burden of hospitalizations for head and neck neoplasm in Spain (1997-2008): an epidemiologic study. *Hum Vaccines Immunother* 2012;8(6):788-98.
108. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO/IARC information Centre on papillomavirus and cancer (HPV information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. *Summ Rep* April 2017;19 [Internet]. [Cited 2017 July 20].
109. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015 Jun 15;136(12):2752e60.
110. Holzinger D, Wichmann G, Baboci L, Michel A, Höfler D, Wiesenfarth M, Schroeder L, Boscolo-Rizzo P, et al. Sensitivity and specificity of antibodies against HPV16 E6 and other early proteins for the detection of HPV16-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2017 Jun 15;140(12):2748-2757.
111. Guimerà N, Alemany L, Halc G, Pawlita M, Wain GV, Vailén JSS, et al. Human papillomavirus 16 is an aetiological factor of scrotal cancer. *Br J Cancer* 2017;116(9):1218-22.
112. Lepe M., Quddus M.R., Manna P., Epstein J.I., Matoso A. Prevalence, distribution, and viral loads of 15 high-risk HPV types in squamous cell carcinoma of the scrotum. *Lab Invest*. 2016;96



113. Foresta C, et al. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology* 2015;3(2):163-73.
114. Pereira N, et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. *J Pathog* 2015;2015:578423.
115. Souho T et al. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. *PLOS ONE* 2015
116. Luttmer R et al . Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. *Human Reproduction* 2016
117. Garolla A., Engl B., Pizzol D., et al. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: New evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil Steril.* 2016;105(1):65–72
118. Sinem Caglar G., Pabuccu E., Tasci Y., et al. Prevalence of human papilloma virus in sperm, Sperm DNA Fragmentation Index (DFI %) and ART success in couples with repeated implantation failure. *Hum Reprod.* 2016;31:i80
119. Laprise C, et al. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2014;29(4):640-51.