

Penoscopia y citología uretral en hombres con parejas que presentan lesiones cervicales por virus del papiloma humano

América Alarcón-Herrera,^a Abraham Cervantes-Sánchez,^b Teresa Meneses-Miranda,^c Manuel Castillejos-López,^d Horacio Astudillo-de la Vega^e y Martha Lilia Tena-Suck^{f*}

^aServicio de Ginecoobstetricia, Secretaría de Salud del Estado de Guerrero, México

^bServicio de Urología y ^cClínica de Displasia, Hospital Regional, Instituto de Seguridad y Servicios Social de los Trabajadores del Estado, Chilpancingo, Guerrero, México

^dInvestigación en Tuberculosis, Departamento de Epidemiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, SSA, México D.F., México

^eHospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

^fDepartamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", SSA, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 25 de mayo de 2010

Aceptado: 28 de mayo de 2010

RESUMEN

Objetivo: identificar lesiones por virus del papiloma humano en un grupo de hombres cuyas parejas sexuales presentaban lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociada con el virus del papiloma humano (VPH), con confirmación mediante PCR-ADN. **Métodos:** Se realizó correlación entre la penoscopia, la citología uretral y los resultados del PCR-ADN. Se estudiaron 100 hombres voluntarios con un rango de edad entre 21 y 45 años (media de 30 años), divididos en dos grupos de acuerdo con el virus identificado: de alto y bajo riesgo.

Resultados: Por penoscopia se observó papilomatosis hirsutoide en 40 %, verrugas vulgares en 24 %, papilomatosis en placa en 6 % y aspecto espumoso de la uretra en 47 %. En la citología uretral, coilocitos en 58 %, inflamación en 44 % e infección agregada en 60 %. La infección fue bacteriana inespecífica en 8 %, bacilar en 10 %, infección mixta en 12 %, cambios sugestivos de Gardnerella vaginalis en 24 % y de Chlamydia trachomatis en 6 %; se presentó disqueratosis en 47 %. Sesenta y siete hombres recibieron tratamiento con imiquimod y 33 % tratamiento inespecífico. Se observó mejoría en 67 casos (67 %); 46 presentaron manchas hipocrómicas después del tratamiento con imiquimod. Las lesiones en pene desaparecieron en 65. En relación con el VPH de alto riesgo hubo relación significativa con mal olor ($p = 0.004$, $\phi = 0.004$), secreción uretral ($p = 0.007$), pápulas aperladas en rafe ($p = 0.023$), inflamación, disqueratosis e infección agregada ($p = 0.000$, respectivamente), así como con manchas hipocrómicas o despigmentación de la piel posterior al tratamiento con imiquimod ($p = 0.046$).

Conclusiones: El VPH de alto riesgo se asoció con mayores lesiones peneanas y evidencia franca de coilocitos en la citología uretral, por lo que recomendamos a los compañeros sexuales de mujeres con lesiones cervicales asociadas con VPH realizarse un estudio de control con penoscopia y citología uretral, ya que la mayoría presenta infecciones agregadas y lesiones peneanas que pueden ser diagnosticadas y tratadas a tiempo.

Palabras clave:

Virus del papiloma humano, penoscopia, citología uretral

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to identify human papillomavirus lesions in a group of men whose sexual partners had cervical intraepithelial lesions associated with low-grade HPV confirmed by PCR-DNA. We carried out a correlation between urethral cytology penoscopy data and PCR-DNA results.

Methods: We studied 100 male volunteers with an age range of 21-45 (median 30 years) and divided them into two groups according to the identified virus; two groups were conformed, a high risk and a low risk virus.

Results: For the penoscopy data we included the following: type of hirsutoide papillomatosis in 40 (40%) cases, common warts in 24 (24%) cases, papillomatosis in plaque in 6 (6%) and 47% displayed an urethra with a foamy appearance. In urethral cytology we did not find evidence of koilocytes in 58% and 42% showed no koilocytes. Inflammation was observed in 44 cases; an added infection was noted among 60 cases. Depending on the type of infection we found: non-specific bacteria in 8%, bacillary in 10%, mixed infection in 12%, changes suggestive of Gardnerella vs 24%, and Chlamydia treatment in 6%. Dyskeratosis was noted in 47% of study participants. 67 patients were treated with imiquimod cream 5% and 33% received non-specific treatment. Regarding improvement we noted that 67 (67%) cases showed 46/67 hypochromic stains after treatment with imiquimod. Disappearance of the lesions in the penis were observed among 65 cases and only 35 remained with lesions. Regarding high-risk HPV we found a significant difference in odor ($p = .004$, $\phi = .004$), urethral discharge ($p = .007$), pearly papules in raphe ($p = .023$), with inflammation, dyskeratosis and added infection ($p = .000$ respectively). We also noted hypochromic spots or skin discoloration after treatment with imiquimod among 5% of subjects ($p = .046$).

Conclusions: In our study we observed that high-risk HPV is associated with increased penile lesions and frank evidence of koilocytes in urethral cytology. We recommend that sexual partners of women with cervical lesions associated with HPV complete a control study with penoscopy data and urethral cytology, since most have concurrent infections and lesions that can be treated in early stages.

Key words:

Human papillomavirus; penoscopy; urethral cytology

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Martha Lilia Tena-Suck. Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Av. Insurgentes Sur 3788, Col. La Fama, Del. Tlalpan, 14269 México D.F., México. Tel.: (525) 5606 3822, extensión 2008. Correo electrónico: tenasuck@yahoo.com.mx

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es una familia de virus de la cual se conocen más de 100 tipos (genotipos); cerca de 40 son transmitidos sexualmente e infectan el aparato genital masculino y el femenino.¹ El virus está directamente relacionado con el carcinoma epidermoide.² Las infecciones genitales producidas por el VPH son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, por lo que ha sido poco estudiado en ellos.^{2,3} El varón es considerado un reservorio asintomático y el principal vector en la transmisión sexual del VPH.¹⁻³ Aun cuando en el hombre las lesiones por VPH son poco evidentes, las lesiones están presentes hasta en 69 % y se pueden identificar mediante estudios de penoscopia o por otros métodos diagnósticos.³ Se sabe que en parejas monogámicas se llega a observar el mismo tipo de virus tanto en el hombre como en la mujer.²⁻⁵

El objetivo de este trabajo fue estudiar a hombres cuyas parejas presentaban lesión intraepitelial cervical asociada con VPH con confirmación mediante PCR-ADN, e identificar la correlación de los hallazgos por penoscopia y por citología uretral con el resultado de PCR-ADN informado en las mujeres.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de una serie de casos clínicos. Se incluyeron hombres voluntarios aparentemente asintomáticos que bajo consentimiento informado y firmado aceptaron participar en el estudio. Hombres con parejas (esposas) a quienes se les diagnosticó lesión intraepitelial cervical de bajo grado asociado con VPH confirmado mediante biopsia de cérvix y PCR.

Las variables clínicas estudiadas fueron edad, disuria, prurito, dolor, dolor al coito, mal olor, secreción uretral, presencia de lesiones, tendencias sexuales, relaciones heterosexuales y número de parejas sexuales.

Para una mejor visualización de las lesiones en la penoscopia se aplicó localmente ácido acético a 10 %. Las variables macroscópicas estudiadas fueron papilomatosis hirsutoide, papilomatosis en placa, presencia de verrugas vulgares, lesiones sugestivas de herpesvirus (vesículas y fisuras), molusco contagioso (máculas con centros umbilicados) y quistes epidérmicos de inclusión.

Las variables observadas en la uretra fueron aspecto acetoblancos positivo, aspecto esponjoso, eritematoso y presencia de petequias o papilas.

Para la obtención de la citología uretral se utilizó citoescobilla. Se realizó un extendido celular sobre un portaobjetos que se fijó inmediatamente en alcohol de 96° y se coloreó con la tinción de Papanicolaou. Los hallazgos citológicos estudiados fueron presencia de coilocitos, disqueratosis, células inflamatorias y de infección agregada.

El VPH se tipificó mediante la técnica de PCR-ADN en las mujeres (las parejas) y con base en los resultados obtenidos se clasificaron en dos tipos: de bajo y de alto riesgo, de acuerdo con la clasificación propuesta por Núñez y colaboradores.

Análisis estadístico

Los datos se capturaron en el programa estadístico SPSS versión 16. Se obtuvo número y porcentaje, mínima, máxima y media de la edad. Los hombres se dividieron en dos grupos: grupo 1, con virus de bajo riesgo y grupo 2, con virus de alto riesgo. Los hallazgos clínicos se correlacionaron con las lesiones macroscópicas y los hallazgos citológicos. Se obtuvo el valor de la p mediante χ^2 y un análisis comparativo mediante correlación de Pearson y Spearman, así como phi para pocos casos incluidos. El valor de p se consideró estadísticamente significativo cuando fue menor de 0.05.

Resultados

En este estudio se incluyeron 100 hombres con edades que oscilaron entre los 21 y 45 años (media de 30 años). La sintomatología principal fue ardor y prurito en 40 %, disuria en 27 %, dolor al coito en 31 %, verrugas en 45 %, sensación de mal olor en 37 % y secreción en 38 %. En el cuadro I se observan las características clínicas y de tratamiento de los pacientes estudiados en relación con los resultados del PCR.

De acuerdo con las tendencias sexuales, 14 fueron heterosexuales. En cuanto al número de parejas sexuales, 29 tuvieron menos de cinco, 12 más de cinco y 59 más de 10.

Por penoscopia (cuadro II) 30 % no mostró lesiones, en 40 % se observó papilomatosis hirsutoide (Figura 1a), en 24 % verrugas vulgares (Figura 1b) y en 6 % papilomatosis en placa (Figura 1c). La uretra tenía aspecto espumoso en 47 % (Figura 1d), aspecto eritematoso en 44 % y petequias y papilas finas en 9 %. También se observaron pápulas aperladas blanquecinas en rafe (Figura 1e), así como material fibrinopurulento en placa (Figura 1f).

En el cuadro III se observan los hallazgos citológicos: evidencia franca de coilocitos en 58 % (Figuras 2a y 2b), no coilocitos en 42 % (Figura 2c), inflamación en 44 % (Figura 2d), infección agregada en 60 %. De acuerdo con el tipo de infección: bacteriana inespecífica en 8 %, bacilar en 10 %, mixta en 12 %, cambios citológicos sugestivos de *Gardnerella* Vs. en 24 % (Figura 2e) y de *Chlamydia trachomatis* en 6 %. La disqueratosis se presentó en 47 % (Figura 2f).

Respecto al tratamiento (cuadro I), 67 pacientes recibieron tratamiento tópico con imiquimod crema a 5 % y 33 con cremas inespecíficas. Cuarenta y seis de los 67 pacientes presentaron manchas hipocrómicas postratamiento (Figuras 3a y 3b) y cicatrices (Figura 3c). Se observó mejoría clínica en 69 (Figura 3d), desaparición de las lesiones en 65 y persistieron las lesiones en 35; a 30/67 hombres tratados se les realizó una segunda citología de control postratamiento: 20 no presentaron coilocitos y 10 pacientes persistieron con infección bacteriana agregada. La mayoría que persistió con coilocitos e infección bacteriana agregada tenía virus de alto riesgo.

En 41 hombres los resultados del PCR fueron positivos para VPH de alto riesgo y 59 para VPH de bajo riesgo (Figura 4).

Estadísticamente hubo relación entre la presencia de coilocitos y el número de parejas sexuales: 9 % tuvo menos

Cuadro I. Correlación entre el tipo de virus mediante PCR de la pareja femenina y los hallazgos observados en los hombres

	VPH		p (χ^2)	CC	Riesgo
	Alto n = 41	Bajo n = 59			
Edad	25-45 años	21-45 años	0.295	0.440	-
Sintomatología			0.647	0.085	-
Ninguna	1	1	-	-	
Dolor	10	13	-	-	
Disuria	17	13	-	-	
Dolor al coito	10	21	-	-	
Prurito	17	23	-	-	
Mal olor	22	15	0.004	0.004	3.3 (1.45-7.9)
Secreción	22	16	0.007	0.269	1.3 (3.10-7.2)
Lesiones	21	24	0.297	0.104	1.5 (0.68-3.4)
Tratamiento					
Imiquimod a 5 %	23	44	0.054	0.190	0.43 (0.18-1.08)
Cremas inespecíficas	18	15			
Evolución					
Sin lesiones	25	44	0.110	0.148	0.53 (0.23-1.2)
Con lesiones	16	15			
Manchas hipocrómicas	20	26	0.216	0.046	1.2 (0.54-2.6)

VPH = virus del papiloma virus humano, de bajo o alto riesgo de acuerdo con los resultados obtenidos mediante PCR; CC = coeficiente de correlación, correlación de Pearson y Sperman; OR = factor de riesgo e intervalo de confianza de 95 %.

de cinco, 9 % más de cinco y 46 % más de 10 ($p = 0.000$, $\phi = 0.448$).

Respecto al tipo de virus encontramos que hubo diferencia significativa con el mal olor ($p = 0.004$, $\phi = 0.004$), la secreción uretral ($p = 0.007$), las máculas aperladas en rafe ($p = 0.023$) y citológicamente con inflamación, disqueratosis e infección agregada ($p < 0.001$, respectivamente), así como

manchas hipocrómicas o despigmentación de la piel posterior al tratamiento tópico con imiquimod ($p = 0.046$).

En relación con la presencia de coilocitos encontramos una asociación estadísticamente significativa con mal olor y secreción uretral ($p < 0.001$), lesiones macroscópicas ($p = 0.002$), asociación con herpesvirus ($p = 0.020$), molusco contagioso ($p = 0.023$), inflamación e infección

Cuadro II. Hallazgos penoscópicos en la población estudiada

	VPH		p (χ^2)	CC	Riesgo
	Alto n = 41	Bajo n = 59			
Hallazgos en pene			0.664		-
Sin lesión	13	17	0.756	0.080	1.15 (0.49-2.72)
Papilomatosis hirsutoide	17	23	0.887	0.031	-
Papilomatosis en placa	1	5	0.625	0.049	-
Verrugas vulgares	10	14	0.096	0.117	0.38 (0.75-1.9)
Hepesvirus	2	7	0.230	0.031	3.90 (0.72-21.4)
Molusco	5	2	0.090	0.119	0.45 (1.5-5.0)
Quistes epidérmicos de inclusión	6	6	0.457	0.170	-
Glándulas				0.068	
	28	39	0.053	0.023	1.10 (.47-2.5)
Hallazgos en uretra			0.200	.179	-
Aspecto espumoso	15	32			
Eritema	21	23			
Petequias	5	4			

VPH = virus del papiloma virus humano, de bajo o alto riesgo de acuerdo con los resultados obtenidos mediante PCR; CC = coeficiente de correlación, correlación de Pearson y Sperman; OR = factor de riesgo.

Cuadro III. Hallazgos citológicos en relación con el tipo de VPH

	VPH				
	Alto n = 41	Bajo n = 59	P (χ^2)	(CC)	Riesgo (OR)
Inflamación	31	13	<0.001	<0.001	10.9 (4.2-28.1)
Infección inespecífica	35	25	<0.001	<0.001	7.9 (2.8-21.7)
Infección bacteriana	5	3	<0.001	<0.001	-
Infección mixta	16	6	-	-	-
Sugestivo de <i>Gardnerella Vs.</i>	17	7	-	-	-
Sugestivo de Chlamydia	4	2	-	-	3.4 (2.3-5.1)
Coilocitos	41	17	<0.001	<0.001	17.1 (6.1-47.6)
Disqueratosis	34	13	<0.001	<0.001	0.38 (0.75-1.9)
	2	7	0.230	119	

VPH = virus del papiloma virus humano, de bajo o alto riesgo de acuerdo con los resultados obtenidos mediante PCR; CC = coeficiente de correlación, correlación de Pearson y Sperman; OR = factor de riesgo.

agregada ($p < 0.001$, respectivamente) y con las manchas hipocrómicas postratamiento con imiquimod ($p = .046$); y en pacientes que no presentaron lesiones (phi .004), así como con virus de alto riesgo ($p < 0.001$).

Discusión

En la población mexicana es muy raro diagnosticar lesiones peneanas y uretrales en el varón debido a tabúes y prejuicios sociales, además, es extremadamente raro que estas lesiones desarrollen carcinomas.² Los virus del papiloma humano tipos 6 y 11 son los más identificados en las lesiones acetoblancas positivas en hombres.⁶⁻⁹

El contagio del VPH es primordialmente por vía sexual, aun cuando se ha señalado que también se puede adquirir por contacto con fómites o productos de uso personal, sin embargo, poco se sabe al respecto y aún es controversial si existen otros mecanismos de transmisión de la infección. El condón disminuye el riesgo de contagio pero es factible contagiarse incluso con el uso del mismo.⁴ Un factor de alto riesgo es el inicio de la vida sexual activa a temprana edad (antes de los 20 años), tanto en los hombres como en las mujeres.¹⁻³ La promiscuidad, la homosexualidad, la infección por VIH, las infecciones agregadas y crónicas que pueden alterar la inmunidad natural de los epitelios que pueden contener la infección^{1-5,10,11} y la infertilidad por hipoespermia también son factores de riesgo para la infección por el VPH.¹²

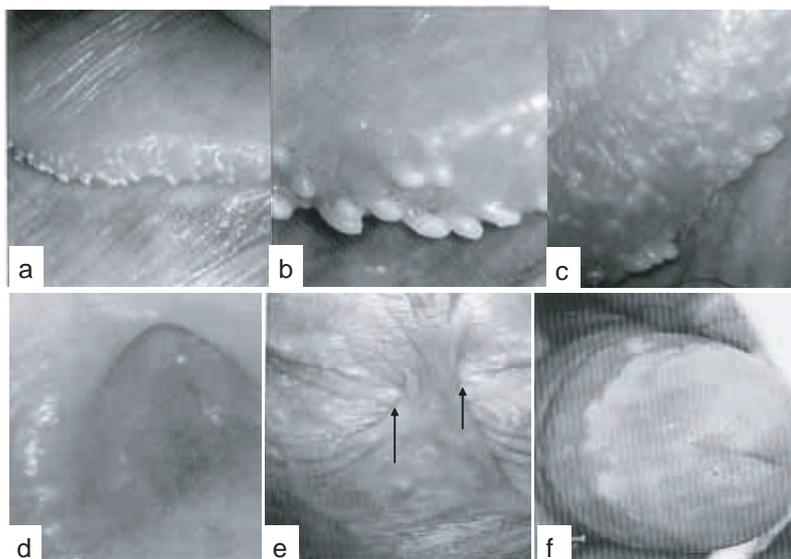


Figura 1. Hallazgos penoscópicos. a) Aspecto característico de papilomatosis hirsutoide. b) Lesiones papilares y formación de verrugas vulgares. c) Papilomatosis en placa. d) Uretra con aspecto espumoso. e) Las fechas muestran pápulas aperladas blanquecinas en rafe. f) Material fibrinopurulento en placa, bien adherido al glande.

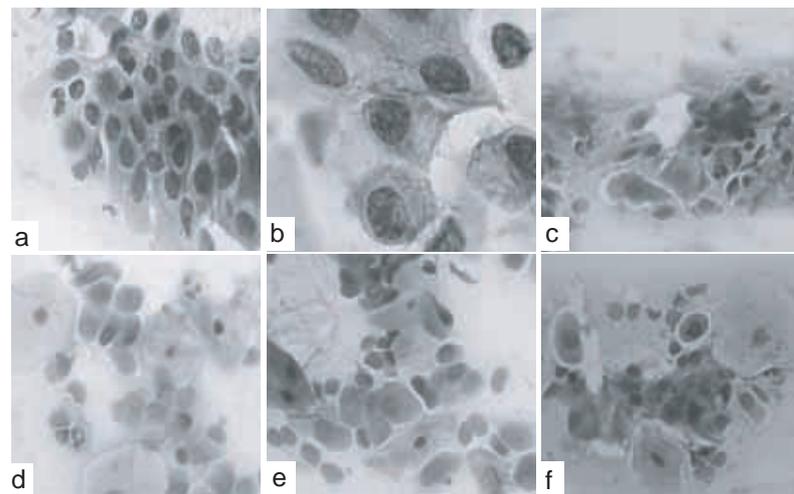


Figura 2. Hallazgos citológicos. a y b) Células con halos claros perinucleares característicos de los coilocitos (tinción de Papanicolaou 40x). c) Frotis sin evidencia de coilocitos con fondo sucio. d) Células inflamatorias en el frotis (tinción de Papanicolaou 40x). e) Cambios sugestivos de *Gardnerella*, denominadas células clabe (tinción de Papanicolaou 40x). f) Cambios de disqueratosis.

Actualmente se estima que hasta 60 % de la población sexualmente activa podría tener anticuerpos detectables contra algún tipo de VPH, lo que indica que se ha estado expuesto en alguna etapa de la vida.² Los síntomas observados en el hombre son enrojecimiento, ardor, prurito, dispareunia, agrietamiento de la piel, secreción, edema, balanopostitis y adenopatías inguinales.⁶ Es importante destacar que puede haber infección sin lesiones visibles en el pene, de ahí

que la mayoría de los hombres se consideren asintomáticos y, por lo tanto, sean excelentes vectores de transmisión.

La penoscopia es un método con el que se han identificado lesiones o zonas acetoblancas positivas hasta en 43 % de los hombres examinados,¹⁰ las cuales pueden ser lesiones planas o en placa, pápulas, papilas, condiloma acuminado^{2,3} y pápulas aperladas posteriores (hasta en 34 %); sin embargo, estas lesiones no siempre se asocian con infección por

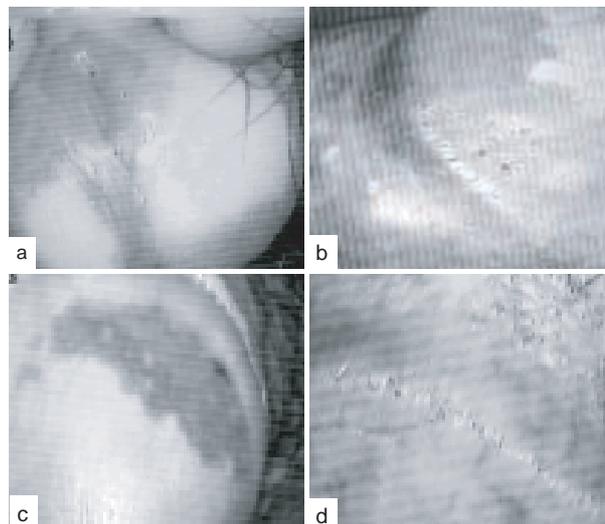


Figura 3. Imágenes de la penoscopia después de tratamiento tópico con imiquimod crema a 5 %. a y b) Manchas hipocrómicas difusas en la piel del surco y del glande. c) Mejoría, sin lesiones aparentes, con una superficie lisa y brillante del surco balanoprepucial. d) Persistencia las lesiones postratamiento.

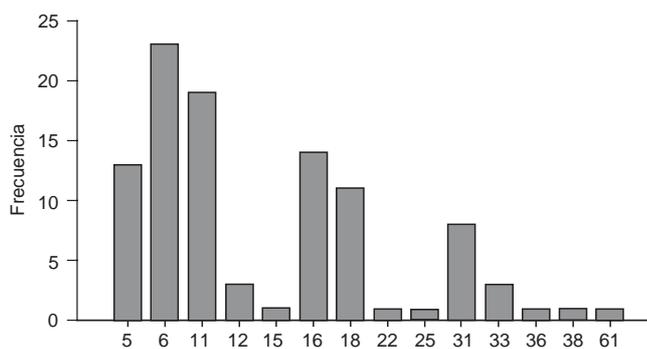


Figura 4. En el histograma observamos la relación con los diferentes tipos de virus del papiloma humano determinados mediante PCR. Los VPH 6 y 11 fueron los más frecuentes seguidos de los tipos 16 y 18.

VPH.^{5,6} Por lo general la mayoría de las lesiones en el pene suelen ser lisas, en placa y papulares, mientras que las del perineo asemejan a una coliflor y las lesiones uretrales generalmente no se observan a simple vista.^{1-5,10,11} Las lesiones planas asociadas con VPH se observan entre 14 y 60 %, y 25 a 59 % se asocian con VPH tipo 16. Las lesiones planas en pene se asocian con una lesión cervical mayor (CIN).¹

La citología uretral es un método simple, rápido, específico, con sensibilidad, económico y de gran ayuda diagnóstica.¹ Sin embargo, obtener un buen resultado depende de una buena toma de la muestra para el análisis citomorfológico, por lo que se recomienda el uso de la citoescobilla y no del hisopo; además, los resultados pueden variar debido a la cantidad y a la calidad de las células estudiadas y, por supuesto, a la experiencia del examinador. El procedimiento es doloroso (pues la zona está altamente inervada y, por lo tanto, es muy sensible), sin embargo, vale la pena que todo varón cuya pareja presente lesiones cervicales se realice este estudio.¹

En la citología uretral se llega a observar cambios en los patrones debido a infección por transmisión sexual, por ejemplo, por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, por *Gardnerella*, etcétera;^{11,13} así como células gigantes multinucleadas en infección por herpesvirus.⁶ Los resultados de la citología uretral llegan a diferir de los obtenidos en los cultivos bacterianos. Es bien conocido el efecto sinérgico que existe entre la infección por *Chlamydia trachomatis* y el VPH, especialmente en las mujeres;^{7,11,13} 53 % de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* persiste a pesar de tratamiento múltiple, por lo que se sugiere que la infección actúa de manera sinérgica para el desarrollo de la infección por VPH.⁷

En nuestra serie observamos estadísticamente significativa la presencia de coilocitos con lesiones de papilomatosis hirsutoide y de papilomatosis en placa. También se demostró correlación entre la infección por VPH de alto riesgo y la presencia de coilocitos, hallazgo estadísticamente significativo cuando se relacionó con datos clínicos como mal olor, secreción, disqueratosis, inflamación e infecciones agregadas y cambios de pigmentación de la piel posterior al tratamiento con imiquimod.

Determinar el subtipo viral mediante PCR puede ser útil como método preventivo para predecir el potencial maligno o de transformación,^{1,3} sin embargo, debido a su alto costo no es un método diagnóstico popular en nuestra población. Por lo anterior, realizar PCR en lesiones de mujeres puede ser útil para predecir e identificar las lesiones en los hombres.

La especificidad de la penoscopia es de 71 %, y de 72 % en relación con la biopsia + PCR.¹¹ Sin embargo, también se han observado resultados falsos positivos asociados con una mayor respuesta inflamatoria.¹⁰

El tratamiento óptimo para este tipo de lesiones es muy controversial y puede ser muy variado: se ha utilizado la crioterapia, la aplicación tópica de imiquimod crema a 5 %, la administración oral de podofilotoxina, podofilina, acitretina;^{14,15} la aplicación de retinoides, la electrofulguración, el uso de láser y de interferón-alfa de leucocitos humanos, etcétera.

En los pacientes tratados con imiquimod se observaron cambios de coloración o despigmentación de la piel, cambios poco estudiados y controversiales, sin embargo, se asociaron con lesiones penianas mayores y a VPH de alto riesgo.

La aplicación local de imiquimod es la mejor alternativa terapéutica, pues actúa como inmunomodulador y es un potente citotóxico, antiviral y antitumoral que modifica la respuesta inmune a través de células T (CD3+/CD4+), CD8+, y aumenta las células B (CD20+).^{16,17} Tal vez esto explique cómo puede generar una mayor respuesta inflamatoria en estos pacientes y la despigmentación de la piel en la zona tratada.

La vacuna contra el VPH en hombres es tema de debate debido a la baja frecuencia del carcinoma en pene, sin embargo, se ha comprobado que combate la enfermedad y crea resistencia, previene las infecciones por VPH tipos 6, 11, 16 y 18, y tiene una efectividad de 95 %, si bien 90 % de las lesiones por VPH en el hombre se curan sin tratamiento.¹⁸ Lo anterior sugiere, con base en nuestros hallazgos, que el varón también podría ser un buen candidato para recibir la vacuna contra el VPH.

Como conclusiones se puede señalar que la secreción uretral anormal, el mal olor, la inflamación y las infecciones agregadas, así como la presencia de coilocitos en la citología uretral, están asociados directamente con la presencia de lesiones macroscópicas en pene correlacionadas con VPH de alto riesgo. Por lo tanto, la detección del VPH por PCR en la pajera femenina es de gran utilidad para predecir las lesiones en el hombre.

Referencias

- Omar R, Choudhury M, Fischer J, Ezpeleta C. A Pap test for men. Male urethral smears as screening tool for detecting subclinical human papillomavirus infection. *Urology* 1991;37:110-115.
- Rymark P, Forslund O, Hansson BG, Lindholm K. Genital HPV infection not a local but a regional infection: experience from a female teenage group. *Genitourin Med* 1993;69:18-22.
- Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, van Andel RE, Risse EK, et al. Pearly penile papules: still no reason for uneasiness. *Am Acad J Dermatol* 2003;49:50-54.
- Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Berkhof J, Hesselink AT, et al. HPV-associated flat penile lesions in men of a non-STD hospital population: less frequent and smaller in size than in male sexual partners of women with CIN. *Int J Cancer* 2005;113:36-41.

5. **Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, et al.** Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;107:804-810.
6. **Winkler B, Crum CP.** Chlamydia trachomatis infection of the female genital tract. Pathogenetic and clinicopathologic correlations. *Pathol Annu* 1987;22:193-223.
7. **Syrjänen K, Mäntyjärvi R, Väyrynen M, Parkkinen S, Holopainen H, Syrjänen S, et al.** Coexistent chlamydial infections related to natural history of human papillomavirus lesions in uterine cervix. *Genitourin Med* 1986;62:345-351.
8. **Wikström A, Hedblad MA, Johansson B, Kalantari M, Syrjänen S, Lindberg M, et al.** The acetic acid test in evaluation of subclinical genital papillomavirus infection: a comparative study on penoscopy, histopathology, virology and scanning electron microscopy findings. *Genitourin Med* 1992;68:90-99.
9. **Kataoka A, Claesson U, Hansson BG, Eriksson M, Lindh E.** Human papillomavirus infection of the male diagnosed by Southern-blot hybridization and polymerase chain reaction: comparison between urethra samples and penile biopsy samples. *J Med Virol* 1991;33:159-164.
10. **Leyva-López AG, Aranda-Flores CE, Conde-González C, Lazcano-Ponce EC.** Low yield of HPV DNA determination in the distal region of the male urethra. *Salud Publica Mex* 2003;45(Suppl 5):S589-S593.
11. **Wikström A, von Krogh G, Hedblad MA, Syrjänen S.** Papillomavirus-associated balanoposthitis. *Genitourin Med* 1994;70:175-181.
12. **Pakendorf UW, Bornman MS, Du Plessis DJ.** Prevalence of human papilloma virus in men attending the infertility clinic. *Andrologia* 1998;30:11-14.
13. **Saxena SB, Feriozi D.** An evaluation of urethral smear by Papanicolaou stains in men with urethritis. *J Adolesc Health Care* 1988;9:76-81.
14. **Syed TA, Cheema KM, Khayyami M, Ahmad SA, Ahmad SH, Ahmad S, et al.** Human leukocyte interferon-alpha versus podophyllotoxin in cream for the treatment of genital warts in males. A placebo-controlled, double-blind, comparative study. *Dermatology* 1995;191:129-132.
15. **Erkek E, Basar H, Bozdogan O, Emeksiz MC.** Giant condyloma acuminata of Buschke-Löwenstein: successful treatment with a combination of surgical excision, oral acitretin and topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:366-368.
16. **De Giorgi V, Salvini C, Chiarugi A, Paglierani M, Maio V, Nicoletti P, et al.** In vivo characterization of the inflammatory infiltrate and apoptotic status in imiquimod-treated basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2009;48:312-321.
17. **Hsueh PR.** Human papillomavirus, genital warts, and vaccines. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:101-106.
18. **D'Hauwers KW, Tjalma WA.** HPV in men. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:338-340.