



FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

“Detección y genotipificación de infección genital por Papilomavirus humano
en varones militares voluntarios de Lima, Perú”

Tesis para optar el Título profesional de Licenciado en Biología

AUTOR:

Rivera Serrano, Edwart Rogger

ASESOR:

Mg. Salas Asencios, Ramsés

JURADOS:

Mg. Casaverde Río, Milvio

Mg. Robles Roman, Margarita Elena

Mg. Yupanqui Siccha, Guisela Francisca

Mg. Flores Anchorena, Juan

LIMA – PERÚ
2018

i

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios, que me ha brindado salud y ha apoyado mis decisiones buenas o malas en este largo camino de mi vida para la enseñanza cada uno de las lecciones.

A mi esposa Karina Velásquez e hija Kaori que por su amor y paciencia están conmigo en todo momento apoyándome incondicionalmente cada día y dándome las fuerzas para seguir adelante con ellas.

A mis padres Jaime y Luisa que han formado parte importante de mi desarrollo de vida y profesionalmente, que con amor, esfuerzo y sacrificio me enseñaron que las cosas se consiguen con mucho trabajo y llegar ser una persona de bien.

A mis amados hermanos Edwin y Lizbeth que acompañaron y celebraron de muy de cerca cada logro lección obtenidos en el transcurso de mi vida.

A mis sobrinos, primos, tíos, familiares en general y amigos que me apoyaron incondicionalmente en el desarrollo de este manuscrito.

Edwart R. Rivera Serrano

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi agradecimiento a la Universidad Nacional Federico Villarreal, por haberme formado profesionalmente no solo con conocimientos, sino con valores éticos y morales, a los docentes de esta casa de estudios.

Un agradecimiento al Regimiento de Caballería “Glorioso Húsares de Junín” Número 1- Libertador del Perú, del Ejército Peruano, Lima-Chorrillos a cargo del Tte Crl EP Rodobel Olmos Acevedo.

Un agradecimiento especial al equipo de profesionales Laboratorio de Biotecnología y Fisiología Animal de la Universidad Ricardo Palma por apoyarme en la realización de este trabajo.

A mis amigos Yat Sen, Carlos, Karina, Sofía y José quienes me apoyaron indirectamente en el desarrollo de esta tesis. A Carlos Acosta por brindarme su apoyo y consejos en este trabajo.

Para ellos, muchas gracias y que Dios los bendiga.

Edwart R. Rivera Serrano

ÍNDICE	Pag.
DEDICADO.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
ABREVIATURA.....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. MARCO TEÓRICO.....	03
2.1 Antecedentes.....	03
2.2 Generalidades.....	06
2.2.1. El virus del papiloma humano.....	06
2.2.2. Clasificación de VPH.....	09
2.2.3. Ciclo de vida del VPH.....	11
2.2.4. Factores de riesgo.....	11
2.2.5. Epidemiología.....	12
2.2.6. VPH y hombres.....	13
2.2.7. Síntomas.....	14
2.2.8. Vacunación.....	14
2.2.9. Métodos actuales de detección del VPH en hombres.....	15
2.2.10. Algoritmo de cribado basado en la detección del genotipo del VPH.....	16
2.2.11. Tratamiento.....	17
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
3.1. Diseño y Población.....	18
3.2. Colección de datos.....	18
3.3. Colecta de muestras biológicas.....	18
3.4. Equipos e instrumentos de laboratorio.....	19
3.5. Detección y genotipificación del VPH por métodos moleculares.....	19

	Pag.
3.5.1. Extracción de ADN de las muestras.....	19
3.5.2. Detección y genotipificación del ADN de VPH.....	20
3.6. Análisis estadístico.....	21
IV. RESULTADOS.....	22
4.1. Caracterización de la población analizada	22
4.2. Detección del VPH en la población en estudio.....	27
4.3. Características socio-demográficos y comportamientos sexuales en relación a la presencia del VPH.....	31
4.4. Características socio-demográficos y comportamientos sexuales en relación al tipo de infección simple o múltiple del VPH.....	31
V. DISCUSIÓN.....	34
VI. CONCLUSIONES.....	38
VII. RECOMENDACIONES.....	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
 IX. ÍNDICE DE ANEXOS	
Anexo 1. Hoja de consentimiento informado.....	47
Anexo 2. Hoja de recolección de datos confidenciales.....	48

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AR: Alto riesgo.

ARN: Ácido ribonucleico.

BR: Bajo riesgo.

CI: Control interno.

Ct: Ciclo de umbral del inglés *cycle threshold*.

ITS: Infección de transmisión sexual.

xg: Gravedad.

°C: Grados Celsius.

Genes L: genes de expresión tardía.

Genes E1 hasta E8: genes de expresión temprana.

IARC: Agencia Internacional de Investigación del Cancer, del inglés *International Agency for Research on Cancer*.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

IM: Infección múltiple (contienen al menos dos genotipos de VPH).

IS: Infección simple (contiene cualquier genotipo de VPH).

LCR: Región larga de control, del inglés *Long Control Región*.

nm: Nanómetro.

µL: Microlitro

mL: Mililitro.

OMS: Organización mundial de la salud.

ORF: Zona abierta de lectura, del inglés *open reading frame*.

PBS: tampón fosfato salino, por su siglas en inglés *phosphate buffered saline*.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés *polymerase chain reaction*.

PCR-RT: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, por sus siglas en inglés *polymerase chain reaction- real time*.

RI: Riesgo intermedio.

Tm: temperatura de fusión.

VPH: Virus del papiloma humano.

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo.

VPH-BR: Virus del papiloma humano de bajo riesgo.

VPH-RI: Virus del papiloma humano de riesgo intermedio.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de los genotipos del virus papiloma humano (VPH) y otros factores asociados con su detección en hombres militares de Lima, Perú usando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. El estudio fue de tipo observacional, descriptivo, prospectivo y de corte transversal. Como instrumento de recolección de datos se utilizó encuesta y muestreo genital. El muestreo válido compuesto por 44 varones militares que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Para el procesamiento y análisis se usaron Microsoft Excel v.2013 y SPSS v.23. Encontrando que 20/44 (45,5%) de las muestras válidas, de 18 a 25 años edad, fueron detectados el VPH. La frecuencia de infección por VPH en los participantes fueron de 55% y 45% entre monoinfecciones y coinfecciones totales respectivamente. Entre los casos de coinfecciones se encontró 9 de 14 genotipos del VPH-AR testeados, incluidas los genotipos 16, 66 y 58 que fueron los más frecuentes. El estudio no pudo relacionar factores sociales y comportamientos sexuales con la detección del VPH significativamente (χ^2 , $p < 0,05$). La edad de 20 a 21 años y las relaciones con prostitutas presentaron significancia con 95% de confianza de tener una infección múltiple que simple.

Palabras claves: PCR, hombres, virus papiloma humano y genotipificación.

ABSTRACT

The objective of the study was to determine the frequency of human papilloma virus (HPV) genotypes and other factors associated with their detection in military men from Lima, Peru using the real-time polymerase chain reaction. The study was of observational, descriptive, prospective and cross-sectional type. As a data collection instrument, a survey and genital sampling were used. The valid sampling consisted of 44 military men who met the inclusion and exclusion criteria. For processing and analysis, Microsoft Excel v.2013 and SPSS v.23 were used. Finding that 20/44 (45.5%) of the valid samples, from 18 to 25 years old, were detecting HPV. The frequency of HPV infection in the participants was 55% and 45% between mono-infections and total co-infections respectively. Among cases of co-infections, 9 of 14 HPV-AR genotypes were found, including genotypes 16, 66 and 58, which were the most frequent. The study could not relate social factors and sexual behaviors with HPV detection significantly (χ^2 , $p < 0.05$). The age of 20 to 21 years and relationships with prostitutes showed significance with 95% confidence of having a multiple infection that simple.

Keywords: PCR, men, human papilloma virus and genotyping.

I. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia *Papillomaviridae*, presenta un material genético de tipo ADN que infecta a epitelio estratificado de la piel y/o mucosa tanto en animales como humanos. Existen más de 200 genotipos, divididos por la AIRC como genotipos de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo (Perez, Vergara, Salgado, Vertel, & Blanco, 2016). El VPH causa la infección más común de las ITS en el mundo causando afecciones transitorias u oncológicas en mujeres y hombres.

En los hombres, los VPH causa dos tipos de lesiones: verrugas genitales o cáncer genito-anal. Los genotipos 6 y 11 más frecuentes de bajo riesgo de originar las verrugas, mientras los genotipos 16 son de tipo de alto riesgo y son detectados de cáncer de pene (Sudenga et al., 2017). La prevalencia genital masculino del VPH de alto riesgo pueden llegar hasta 50,7% en hombres VIH negativos (Grennan, 2015); mientras que en una población militar sanos en México se obtuvo una prevalencia de 44,6% del VPH de alto riesgo (Lajous et al., 2005) aunque, hay variaciones en la prevalencia que dependen según el grupo de estudio, área de muestreo y tipo de ensayo de detección usados

La mayoría de las personas pueden infectarse por el VPH en algún momento de su vida sexual (CDC, 2014). La infección por VPH suele ser transitorios, pero su forma latente en las células epiteliales combinadas con los factores de riesgo y la falta de una eficaz respuesta inmune puede que la infección en hombres conlleve ser un vector importante hacia sus parejas sexuales. En relación al Perú, esta enfermedad es la primera que causa muerte en mujeres.

La determinación de la prevalencia y los genotipos del virus del papiloma humano que circulan en un grupo de varones peruanos brindará información importante para diseñar estrategias que puedan mitigar los problemas en el ámbito de la prevención, tratamiento o mitigación de la presencia del virus en un grupo de alto riesgo, además, da conocer los

factores de riesgo más prevalente en una población militar que pueden incidir en la transmisión del VPH en sus parejas sexuales que conlleve el aumento en la incidencia de infecciones benignas y malignas como el cáncer del cuello uterino o anogenitales.

La hipótesis de esta tesis plantea que el diagnóstico del VPH presenta influencia sobre los factores sociales o conductuales.

Para ellos se tomó muestras a una población masculina que pertenecen a un grupo militar y que hayan tenido algún tipo de relación sexual con su pareja en algún momento de su vida, este estudio se propuso determinar la frecuencia de los genotipos del virus papiloma humano (VPH) y otros factores asociados con su detección en hombres militares de Lima, Perú usando reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES.

El virus del papiloma humano genera una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) de importancia a nivel internacional (Wang et al., 2010). La prevalencia mundial de infecciones genitales por VPH en varones varía en 1,3% a 72,9% (Guzmán et al., 2008).

Uno de los primeros trabajos en la detección del VPH en hombres fue realizado por Wikstrom en 1991 que tuvo por objetivo detectar del ADN del papilomavirus humano en diferentes grupos del sexo masculino aparentemente sanos. Usaron la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detectaba los genotipos 6 y 16 del VPH en muestra citológica de pene. Se encontró que en 228 hombres, de una edad promedio de 28 años, un 84% de personas estaban infectadas (Wikström, Lidbrink, Johansson, & von Krogh, 1991).

Trabajos realizados en hombres militares fueron realizados en México entre los años 2000 y 2003, donde se encontró una prevalencia del 44.6% en la infección del virus del papiloma humano de alto riesgo, observándose que el 51,1% tuvieron infecciones múltiples de un total de 1030 participantes. Para estos hallazgos usaron la técnica por sondas de hibridación en nylon detectando los genotipos de alto riesgo como son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 donde los genotipos 59, 51, 53 tuvieron las mayores frecuencias de los genotipos encontrados. Pero, al analizar los genotipos que están implicados en las infecciones múltiples, los genotipos 16, 52, 59 estuvieron mayormente presentes (Lajous et al., 2005).

Personal militar también fue evaluado en Dinamarca, encontrando que los genotipos 16, 51, 66, 53 y 6 fueron los más frecuentes en 2460 hombres entre los 20 a 29 años de edad realizando el análisis por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (Hebnes et al., 2015).

Otros trabajos relacionados a hombres se realizaron en Chile en el 2008 por Pablo Guzmán y col., donde determinaron la prevalencia del VPH en estudiantes hombres, encontrando que los genotipos de alto riesgo fueron encontrados en mayor proporción en el rango de edad promedio de 22.8 años en un total de 61 estudiantes universitarios. Los genotipos 16, 6, 11, 18, 52, 59, 45, 56, 35, 66, 39, 58, 81 fueron encontrados con una prevalencia mayor para los genotipos 16, 6, 11, 18, con porcentajes de 45%, 19.5%, 10.1% y 9.4% respectivamente (Guzmán et al., 2008).

Los mejores sitios para la toma de muestra para el diagnóstico del VPH fueron evaluados por Aguilar en 2006, quien investigó a soldados varones con un promedio de 24 años de edad; en la muestra genital obtuvo un 43.4% seguido por 20.8% y 12.1% en muestras de uretra y el meato urinario respectivamente (Leite, Federal, & Maria, 2016). Lo recomendable para la detección del VPH es realizar un muestreo en el tronco, glande, prepucio y escroto principalmente, donde se detectaron el 33% de las personas infectadas con VPH, ya que cuando se incrementa el muestreo en diferentes zonas de la genitalia masculina, mejora la detección del VPH (Weaver et al., 2004).

La genotipificación del VPH nos da la información de qué genotipos están presentes en un individuo. La preocupación se centra en encontrar los genotipos denominados de “alto riesgo” y su tratamiento. El tratamiento temprano por VPH en hombres se recibe cuando hay presencia de lesiones malignas o benignas, ya que se ha visto el “*clearing*” (pon la definición en castellano entre paréntesis) del VPH en pacientes con ninguna lesión (Vásquez Zea, 2014). Investigaciones por Giuliano en el año 2011 ha evidenciado el esclarecimiento del VPH genotipo 16 en hombres de rango de 18 a 70 años de edad de nacionalidad brasileña, mexicana y norteamericana. Factores como tener un alto número de parejas sexuales no es favorable, ya que el contagio continuo no ayuda a que un tipo de VPH se elimine. Además, el esclarecimiento se evidencia más cuando la edad de la personas se incrementa (Giuliano et al., 2011).

Por lo descrito es importante determinar en nuestro medio local la detección y genotipificación del Papillomavirus humano en muestras genitales de militares varones obtenidas de forma voluntaria de la ciudad de Lima, Perú.

2.2 GENERALIDADES

2.2.1. El virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano, pertenece a la familia *Papillomaviridae* y al género *Papillomavirus*. Mide entre 45 nm a 55nm de diámetro. Está constituido por una cápside de 72 capsómeros formando una estructura icosaédrica y presenta un genoma de doble cadena de ADN circular y no posee envoltura. El genoma está constituido por aproximadamente 8 000 pares de bases de longitud conteniendo de nueve a diez regiones codificantes con un total de siete a ocho “zona abierto de lectura” (ORF) y que son usados para la generación de los ARNm policistrónicos que son transcritos a partir de una sola hebra de ADN viral. El genoma viral contiene tres grupos de genes: región control (LCR), los tempranos (E) y los tardíos (L). La región LCR tiene la función de potenciar o silenciar secuencias que regulan la replicación del ADN mediante su acción en el ORF (figura 1). Los genes tempranos tienen la función de la replicación del ADN, regulación transcripcional y transformación del ADN de la célula infectada, mientras que los genes tardíos codifican las proteínas de la cápside viral.

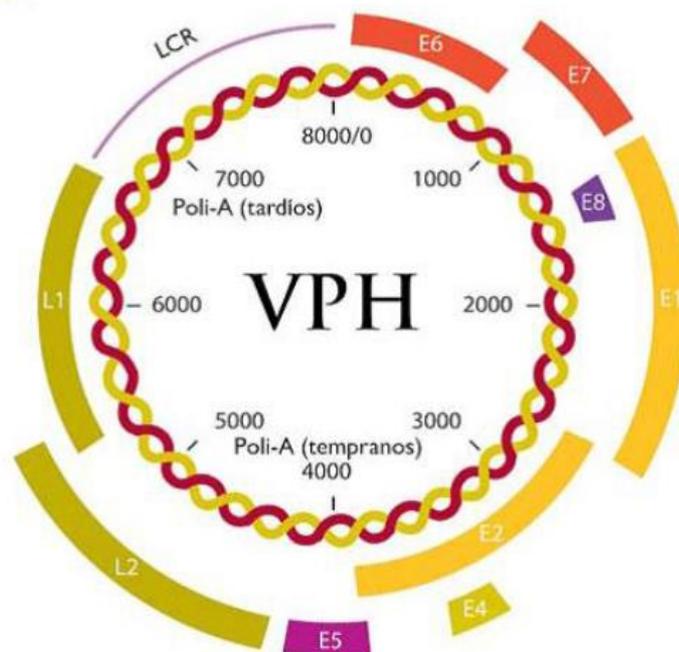


Figura 1. Genoma del VPH. Está dividido en tres regiones E, L y LCR.

Fuente: (Zúñiga Román, Arévalo Jaramillo, & Dalgo Aguilar, 2017)

La región LCR es llamada también como región no codificante ya que no codifica para ninguna proteína, pero contiene elementos necesarios para la regulación de la expresión de los genes (se unen a factores de regulación), la replicación de su genoma (se une a elementos del promotor del ADN) y el ensamblaje vírico. Tiene un tamaño entre 800 hasta 1 000 pares de bases y presenta una variabilidad genética entre tipos de VPH por ejemplo presenta un promotor llamado p97 (en VPH16) o p105 (VPH18). Se divide en tres partes: promotor temprano, el amplificador y la región más alejada al 5'. En algunos de esta familia de virus contiene pequeños ORF integrado en esta región de LCR.

La región temprana (E) son aquellos genes que se expresan antes de la síntesis del ADN destinado a ser ensamblado en la partícula de progenie viral. En virus del papiloma humano presenta de ocho tipos de genes tempranos. Las proteínas E6 y E7 han sido las más estudiadas por su interacción con genes supresores p53, Rb y papel en la transformación celular (tabla 1).

Tabla 1. Resumen de las longitud, tamaño y principales características de las regiones tempranas de los VPH.

Región	Longitud (ADN), Peso (Proteína)	Características
E 1	2 000 pb, 65-85 kDa	<ul style="list-style-type: none"> - Esencial para la replicación ADN viral y control de la transcripción. - Función ATPasa y ADN helicasa (responsable de unir el ADN huésped y viral). - Reconoce y se une al ORF viral formando un complejo con la proteína E2, ciclinas, quinasa dependiente de ciclinas, ADN polimerasa y proteínas del huésped. - Conservada en entre los diferentes tipos de papilomavirus. - Relacionada con la inmortalización del VPH16.
E 2	1 100 pb, 48 kDa	<ul style="list-style-type: none"> - Principal regulador de la transcripción de los genes virales. - Se une al promotor transcripcional viral como un dímero. - Reprime a los promotores p97 (VPH16) y p105(VPH18), encargados de la transcripción de las proteínas E6 y E7. - Interfiere en la síntesis de la proteína p53. - Su función se ven reprimidos por el represor transcripcional E2 y E2/E8.

E 3	300 pb,	<ul style="list-style-type: none"> - No tiene una función conocida. - Sólo está presente en algunos tipos de papilomavirus como son los papilomavirus de alce europeo (EEPV) y bovino (BPV)
E 4	300 pb, 10-44 kDa	<ul style="list-style-type: none"> - Detiene en el ciclo celular en G2 a través de la unión a ciclinas y quinasa dependiente trayendo como consecuencia la alteración de la estructura del citoesqueleto produciendo daño en la mitocondria y apoptosis. - Papel antagónico con E 7 que participa en la proliferación celular. - Regula los niveles de la proteína nuclear E 2 para facilitar la amplificación del genoma viral y la expresión otras proteínas tempranas.
E 5	230-250 pb, 14 kDa	<ul style="list-style-type: none"> - Proteína de membrana que interacciona con los receptores del factor de crecimiento (EGF, PDGF) estimulando la división celular y proliferación de células infectadas. - Inhibe la apoptosis.
E 6	450-500 pb, 16-18 kDa	<ul style="list-style-type: none"> - Presenta una expresión temprana - Induce la síntesis de ADN, activa la telomerasa, interactúa e interfiere con la función de numerosas proteínas celulares. - La unión al p53 conduce a su degradación. - Junto a E7 en VPH16 transforman e inmortalizan a las células escamosas huésped.
E 7	300-320 pb, 10 kDa	<ul style="list-style-type: none"> - Proteína relacionada a la integración del ADN vírico al ADN huésped. - Activa reguladores positivos del ciclo celular como los factores de transcripción familia E2F promoviendo a la fase S del ciclo celular. - Inhibe reguladores negativos y supresores de tumor como la familia Retinoblastoma, principalmente p105RB causando su degradación y activación de genes implicados en la replicación del ADN.
E 8	200 pb	- Proteína análoga al ORF de E 6

Fuente: Vásquez Zea, 2014 (Vásquez Zea, 2014)

La región tardía (L) codifica para las proteínas estructurales y que son sintetizadas después que la síntesis de ADN se haya formado en los estratos superiores del epitelio. Esta región presenta dos genes: L1 y L2 constituyendo la parte estructural del cápside en 95% y 5% respectivamente (tabla 2). El ensamblaje del virión ocurre dentro del

núcleo celular donde la cápside protege al ADN viral durante su trayecto intracelular a través del epitelio. Una vez ensamblados los nuevos virus son por los queratinocitos hasta el estrato córneo donde son eliminados hacia el exterior.

Tabla 2. Resumen de las longitud, tamaño y principales características de las regiones tardía de los VPH.

Región	Longitud (ADN), Peso (Proteína)	Características
L1	1 700 pb, 57 kDa	<ul style="list-style-type: none"> - Función principal es la estructural ya que se encuentra conformando mayoritariamente el cápside. - El extremo carboxi-terminal es el sitio de señales de localización celular interaccionando con receptores celulares.
L2	1 400 pb, 43-53 kDa	<ul style="list-style-type: none"> - Función estructural menor de la cápside. - Facilita el ensamblaje del virión. - Función de interacción virus-célula. - Interacciona con las proteínas citoplasmática de la célula huésped. - Modula el ciclo viral y la persistencia de la infección.

Fuente: Vásquez Zea, 2014 (Vásquez Zea, 2014)

2.2.2. Clasificación de VPH

Hasta el año del 2017, se conocen alrededor de 207 genotipos de HPV donde su clasificación se basa en el grado de homología de su secuencia genómica (Graham, 2017), por ejemplo un genotipo nuevo es descrito cuando la secuencia conservada del gen L1 difieren de otro en al menos el 10% (Huerta Coronol, 2010). Actualmente, el VPH se ha agrupado en cinco grupos (α , β , γ , μ y ν), donde el grupo α es de mayor importancia constituyendo un número de 64 VPH que infectan a epitelio de la mucosa. El grupo β se relaciona con tumores humanos como por ejemplo carcinomas de células escamosas no melanoma. Mientras los grupos γ , μ y ν normalmente ocasionan enfermedades benignas (figura 2).

Otra manera de clasificación de los VPH son los relacionados a manifestaciones clínicas específicas, ósea los que son potencialmente

productores de neoplasia intraepiteliales son conocidos como VPH de alto riesgo (AR); mientras los que productores de lesiones benignas, como los llamados verrugas o condilomas, son conocidos como VPH de Bajo riesgo (BR) (Corpas & David, 2015).

Se conocen alrededor de 60 genotipos AR que infectan las áreas anogenital incluyen genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 se han identificados como causantes de neoplasias por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Los genotipos 23, 53 y 66 se consideran dentro del grupo de probable alto riesgo (Paz-Zulueta et al., 2016). El genotipo 16 de VPH se transmite principalmente por las relaciones sexuales.

Los genotipos de VPH de BR incluyen 6, 11, 30, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 56, 61, 70, 72 y 82 causa principalmente infecciones benignas que pueden presentarse durante meses o años, hasta que el sistema inmune del huésped pueda resolverlo (Cai et al., 2014).

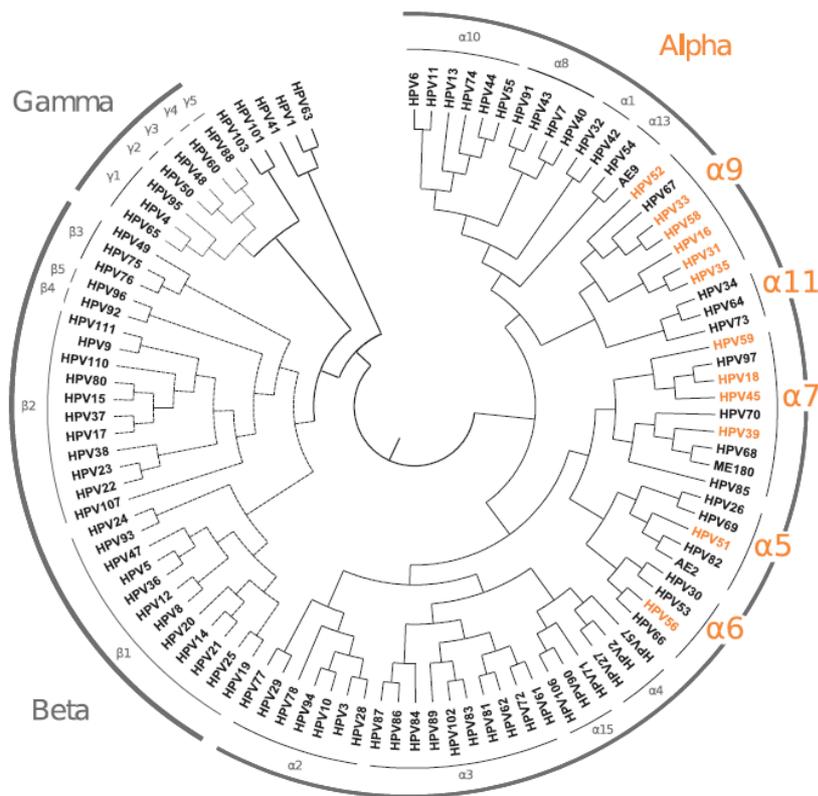


Figura 2. Árbol filogenético basado en la secuencia L1 de los VPH. Genotipo de alto riesgo con color anaranjado.

Fuente: Corpas, et al, 2015 (Corpas & David, 2015).

2.2.3. Ciclo de vida del VPH

El VPH infecta a células epiteliales como la del cuello uterino, vulva, vagina, ano, pene y cavidad oral donde su objetivo es ingresar su genoma de doble cadena viral hacia el núcleo del hospedero. Para ello el virus tiene que atravesar el epitelio estratificado que recubre el cuello uterino que está compuesto de varios tipos de células (incluyen melanocito, célula de Langerhans y células de Merkel) así como queratinocitos diferenciados en un 85% (Isok-paas, 2017). El VPH infecta a la capa basal inferior del epitelio a través de interacciones entre la parte carboxi terminal de la proteína L1 del VPH con los receptores de proteoglicanos de heparán sulfato y láminina 5 y entra el virus por endocitosis mediada por clatrina (Gutiérrez & López, 2010) donde su material genético viral se libera en la vía endosómica dirigiéndose a la red trans-Golgi hasta llegar al núcleo del hospedero mediada por la proteína L2 del VPH, evadiendo estos proceso al sistema inmunitario del hospedero permaneciendo de forma persistente o latente en estas células (Deshmukh et al., 2017). Aprovechando su proceso de alta renovación del grupo de queratinocitos proliferantes esta capa induce la replicación viral de alto nivel y su expresión génica cuando el VPH haya alcanzado invadir el núcleo del hospedero. Las células basales infectadas se dividen migrando hacia las capas superiores del epitelio donde es allí que se ensamblan los viriones de VPH replicándose en números bajos de copias genómicas virales (promedio de 100 copias por células) en células no diferenciada, pero en células ya diferenciadas o transformadas la replicación aumenta rápidamente (hasta 1000 copias por células) (Hong, 2017).

2.2.4. Factores de riesgo

Los principales factores de generación enfermedades cancerígenos de mujeres y hombres son muy semejantes por ejemplo el estado inmunológico, tabaquismo, uso de anticonceptivos combinados orales, inicio temprano de las relaciones sexuales, alta número de parejas sexuales, comportamiento sexual actual, estado de circuncisión, raza y

la etnia, nivel de educación, otras infecciones de transmisión sexual (Svare et al., 2002)(Nielson, C. M., Harris, R. B., Dunne, 2007), ser portador de VPH y no realizarse el examen de Papanicolaou (PAP) en caso de mujeres.

La actividad sexual precoz contribuye en el desarrollo del VPH, ya que las células epiteliales inmaduras se encuentran en constante cambio dando lugar que el VPH progrese en ese ambiente y tenga el tiempo, menor capacidad de defensa del hospedero para poder hacer los cambios de transformación ya sea de forma benigna o maligna.

En caso de mujeres, el embarazo se ve como un factor de riesgo representado en 80% mayor respecto a las que no son embarazadas. Donde el número de parto va con el aumento de la posibilidad de tener un alto grado de infecciones de VPH. Aun no se ha explicado de manera veraz las hipótesis por el cual se estarían dando esta relación, pero se podría dar porque la etapa de baja inmunidad del periodo del embarazo hace susceptible a infecciones (Jaramillo Vicente, 2017).

2.2.5. Epidemiología

La infección por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente. Se estima que entre el 70 a 80% de la población presentará infección por VPH a lo largo de su vida. Las diferentes variaciones desde 3,5 hasta 45% de la prevalencia del VPH dependería de la población evaluada, sensibilidad del método de diagnóstico, forma de muestreo y la carga viral del lugar de muestreo.

En los hombres el 1% de ellos que tienen actividad sexual en los EEUU tendrán verrugas genitales al menos una vez en su vida. Más del 50% de los hombres activos sexualmente en los EEUU tendrán el VPH en algún momento de su vida. La Sociedad Americana de cáncer estima que en EEUU el cáncer de pene representa casi el 0.2% de todos los tipos de cáncer en el hombre. El riesgo de cáncer en el ano es 44 veces más alto en hombres homosexuales y bisexuales que tienen relaciones entre ellos (Aranda-Flores, 2015).

Cerca del 90% de las infecciones por VPH son transitorias y se resuelven en dos a tres años posteriores a la infección. Si no desaparece se puede manifestarse los síntomas en meses o años. Donde el genotipo de mayor predominancia es el genotipo 16 en la mayoría de estudios en hombres (Brebí M., Hartley B., Ili, Roa S., & Sánchez G., 2013).

En hombres, pueden aparecer verrugas genitales en el glande (piel que recubre el pene y los testículos), pueden ser planas, elevadas o forma de coliflor. Una prueba de ADN del VPH detecta una prevalencia de un 10% y con test serológico aumenta a un 60%.

2.2.6. VPH y hombres

Las infecciones por VPH en mujeres son muy conocidas sus consecuencias fatales ya que podrían causarle la muerte por el cáncer de cuello uterino como agente causal en un 99,7% de los casos (Viscarra A., Brebí M., Andana V., & Sánchez G., 2013), así se definió en la década de 1980 donde se consideraba que el VPH era una infección exclusiva en mujeres, pero ahora se conoce que también atañe a los hombres aunque con muy pocas investigaciones (Olesen, 2009) se han encontrado que tiene implicancia en los cánceres de pene, ano y orofaringe en ellos. Incluso las tasas de cánceres en hombres van en aumento, por ejemplo en EEUU los hombres tienen un 25% más probabilidad que las mujeres de ser víctimas de cánceres asociados al VPH (Jasper, 2014). El hecho que en los hombres no tiene una sintomatología apreciable hace que sea un vector silencioso del VPH hacia sus parejas sexuales ya que solo el 1% de ellos presentan un síntoma (Brebí M. et al., 2013), por ello se les debe educar por igual a ambos sexos de los peligros del VPH y de otras infecciones ITS. No esperar que la falta de educación y conocimiento de VPH haga que se mantenga relaciones sexuales sin protección o cuidado hacia sus parejas sexuales como lo que se encontró en un estudio donde casi el 35% de mujeres tenían el conocimiento que los hombres no podían ser infectado por el VPH (Lambert, 2014).

2.2.7. Síntomas

En la mayoría de varones que tiene la infección del VPH no presentan un síntoma aparente, este periodo se ha denominado como forma subclínica donde la detección de algunos tipos se podría hacer con la colposcopia. El desarrollo hacia la forma clínica se caracteriza por presentar verrugas genitales presentes alrededor del ano, pene, escroto o ingle. Estos cambios van a depender del sitio de infección o el tipo de genotipo del VPH (Zúñiga Román et al., 2017).

2.2.8. Vacunación

Las vacunas no son parte del tratamiento contra infección por el VPH. Las vacunas son medidas de tipo preventivas y no eliminan infecciones por VPH, ni tratan patologías asociadas a ellas.

En año 2006 la vacuna Gardasil® (Merck & Co.,Inc.) fue aprobada en Estados Unidos por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés), como factor protector al cáncer de cuello uterino. Esta vacuna es eficaz contra cuatro genotipos del VPH. Las primeras dos de ellas, 16 y 18, son responsables del 70% de los tumores de cuellos uterino. Y los otros dos, 6 y 11, causan el 90% de las verrugas genitales que son de tipo benignas (Jaramillo Vicente, 2017).

Al siguiente año, en el 2007 el país de Australia la vacuna Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals) fue aprobada para las mujeres entre 10 y 45 años. La vacuna solo esta echa para prevenir únicamente a los genotipos 16 y 18 del VPH.

Desde el año 2011 ambas vacunas son ampliamente comercializadas a nivel internacional en más de 110 países incluidos el Perú hasta el 2020 (Marañón, Mastrapa, Flores, Vaillant, & Landazuri, 2017).

El Gardasil9 ® (Merck & Co.,Inc.) tiene como objetivo inmunizar contra nueve genotipos del VPH: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, fue aprobada por la FDA en el año 2014.

Para administrar la vacuna el comité sobre Prácticas de inmunización de Estados Unidos (ACIP, por sus siglas en inglés) recomienda su uso a hombres y mujeres desde los 11 a 12 años de edad. En el Perú mediante por el Ministerio de Salud para vacunarse deben de cumplir los tres requisitos: i.-mujeres de edad entre los 9 y 13 años de edad, ii.- cursar el quinto grado de primaria de cualquier colegio público o privado y iii.- los padres o responsables firmen un consentimiento informado que se entregará en la escuela. Se le suministra tres dosis con periodos de dos y seis meses después de la primera dosis (Medina Magües, 2015).

2.2.9. Métodos actuales de detección del VPH en hombres

En la actualidad no existe ningún método para detección temprana de cáncer relacionado con el VPH en hombres. Aunque, se pueden realizar ensayos inmunológicos, histológicos, histoquímicas o procedimientos de biología molecular.

Las técnicas de inmunológicas tienen limitada sensibilidad, difícil interpretación y no discrimina un genotipo en particular que podría estar causando una infección, esta técnica tiene un valor para estudios de epidemiológico o de prevalencia del VPH. Las técnicas de tipo histológico e histoquímicas, que sirve para ver algún grado de modificación en la estructura celular, en los hombres tienen limitada utilidad, en cambio en las mujeres son muy recomendadas. Por el contrario, el diagnóstico de biología molecular tiene una sensibilidad muy elevada, que permite detectar niveles bajos de cargas virales; y también son muy específicos permitiendo identificar un genotipo específico o grupos de ellas (Gómez García et al., 2005).

La técnica molecular se realiza actualmente como método de mayor confianza. Utiliza el método de amplificación de señales, como la captura híbrida o el sistema de amplificación de material genético, como la PCR. La captura híbrida (HC2 Digene, Qiagen) que está aprobada por la FDA, se basa en detectar la presencia o ausencia del ADN del VPH,

no se recomienda esta técnica de manera generalizada por su sensibilidad y especificidad de 94,8% y 67,3% respectivamente, pero si es muy útil cuando el estudio citológico presenta alteraciones inespecíficas (Jeffrey M Partridge & Koutsky, 2006; Román Ulloa, 2008). La técnica de PCR incluyen diversos sistemas de cebadores para detección de la región L o E del genoma del VPH, el uso de esta técnica es muy extendido gracias a su muy alta sensibilidad y especificidad llegando su detección desde células hasta tejidos parafinados. Usando el sistema de PCR podemos nombrar a los que usan sondas directas de hibridación Southern blot después de la amplificación del ácido nucleico y al sistema de detección múltiple y diferenciación de diversos genotipo ya sea del grupo de alto riesgo o bajo riesgo como el ensayo de Anyplex HPV14 o 28 donde usan la tecnología de cebadores DPO™ y el método de curva de disociación TOCE™, además cuenta con el sistema de uracil-ADN glicosilada (UDG) que sirve para eliminar uracilos de moléculas de ADN y un control interno (CI) de aislamiento e inhibición de la PCR usando al gen de la beta globina humana (HBB) (Caguana Mayancela, Carreño Calle, & Campoverde Cisneros, 2017).

2.2.10. Algoritmo de cribado basado en la detección del genotipo del VPH

Una vez se haya dado la detección de un genotipo de alto riesgo de VPH. Los genotipos 16 y 18 son aquellos que desarrollan con mayor frecuencia las lesiones pre-malignas por lo que se necesita un estudio de colposcopia en mujeres y en los hombres se podrían hacer un estudio citológico. Mientras, la presencia de otros genotipos de alto riesgo del VPH va a significar un estudio citológico necesariamente en mujeres, si presenta un cambio celular se procede a realizar una colposcopia y si sale negativo se hace un seguimiento de 12 meses. La ausencia de algún genotipo de alto riesgo del VPH se hará un tamizaje de rutina según los factores de riesgo de manera particular (Lindemann, Pérez-Castro, Pérez-Gracia, & Rodríguez-Iglesias, 2016).

2.2.11. Tratamiento

En la actualidad no hay un tratamiento médico para VPH que sea total, sino van dirigidos aquellas personas que ya presentan algún grado de evidencia de la presencia del VPH. Antes del tratamiento primeramente se tiene que diagnosticar e identificar al VPH y saber el estado de patología que presenta el tejido epitelial transformado viendo su morfología y extensión de lesiones si lo presenta.

El tratamiento tiene que ser consensuado con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente. Actualmente se dispone de una serie de terapias como (Vasquez-Bonilla, Rotela-Fisch, & Ortiz-Martínez, 2017):

- Químico: actúan mediante citotoxicidad químicamente.
- Tópico: usando el ácido tricloroacético.
- Método de destrucción del tejido: usan la crioterapia, electrocoagulación diatérmica, termocuagulación, vaporización con láser de CO₂, asa dérmica y conización con bisturí e histerectomía.
- Inmunomoduladores: se usan como los interferón-alfa, imiquimod y al ácido clirricínico.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño y Población

La presente investigación tiene como componente de diseño:

- Observacional: El factor de estudio como la detección y genotipificación no se modifican solo se identificará a las personas infectados por VPH.
- Descriptivo: Se describe la presencia del VPH con un determinado genotipo.
- Prospectivo: La recolección de datos se realiza a medida que las personas voluntarias con VPH son contactados.

Los individuos elegibles fueron personas voluntarias del sexo masculino militar activo mayores de 18 años de edad y que hayan aceptado el consentimiento informado. Para la recolección de la muestra biológica se excluyeron aquellas participantes que no informaron en el cuestionario antecedentes de encuentros sexuales. El criterio de exclusión de la investigación son personas del sexo femenino y menores de 18 años de edad.

3.2. Colección de datos

Los participantes fueron preseleccionados para la toma de muestra mediante un cuestionario donde se incluyeron preguntas como edad, estado civil, educación, circuncisión, tabaquismo. El cuestionario también evaluó el comportamiento sexual, edad en la primera relación sexual, número de parejas sexuales en los últimos cinco años y en toda su vida, los compañeros sexuales, relaciones sexuales con prostitutas, antecedentes de ITS, el uso de condón.

3.3. Colecta de muestras biológicas

Para la obtención de muestras biológicas, se les indicaron previamente que los voluntarios no deben tener relaciones sexuales por 24 horas

antes y no deben haberse lavado la zona genital. Las muestras para la detección y genotipificación del VPH se obtuvo por los mismos participantes mediante dos hisopos individuales, previamente embebidos con tampón fosfato (PBS) estéril. Cada hisopo humedecido se raspó superficialmente las zonas del órgano genital masculino (glande, surco balano prepucial y tronco) con mucho cuidado. Los dos hisopos con la muestra del participante fueron colocados en un tubo con un mililitro de medio de transporte donde cada tubo se rotuló con códigos que permitan la máxima confidencialidad del participante. Finalmente, cada tubo de todos los participantes fue transportadas al laboratorio de Biotecnología y Fisiología Animal de la Universidad Ricardo Palma para ser almacenados a temperatura menores a -20°C para su procesamiento.

3.4. Equipos e instrumentos de laboratorio

- Cabina de Bioseguridad “LABCONCO”.
- Vortex “Barnstead thermolyne - Maxi mix II”
- Micropipetas “Axygen” de 2, 10, 20, 100 y 1000 μl .
- Eppendorf, rack, tijeras, pinzas, tubos falcón, etc.
- Refrigeradora “Bosch”.
- Microcentrifuga “Labnet”.
- Centrifuga “Eppendorf – B902052”.
- Fluorómetro “Qubit”.
- Campana para trabajar PCR con luz UV “UVP”.
- Termociclador “Biorad – CFX96”

3.5. Detección y genotipificación de VPH por métodos moleculares

3.5.1. Extracción de ADN de las muestras

Cada muestra descongelada se homogenizó por vortex por 2 minutos y se trató de dejar la mayor cantidad de células del hisopo en el tubo con el medio de transporte. Se eliminó el hisopo y se centrifugó a 15 000xg por 5 minutos y luego se lavó dos veces con 1 mL de PBS estéril para finalmente resuspender con 0,2 mL de PBS. Esta muestra sirvió para la extracción de ADN por el método de adsorción en columna de sílice

siguiendo las instrucciones del fabricante que incluyen pasos como la lisis de la membrana celular, membrana nuclear y precipitación del ADN. Finalmente, estas muestras fueron almacenadas a temperaturas menores a -20 °C.

3.5.2. Detección y genotipificación del ADN de VPH

Para cada muestra la prueba se detectó y genotipificó el VPH, de acuerdo las instrucciones del fabricante y usando un termociclador en tiempo real que incluye un software para su análisis. La tecnología se basó en el empleo de cebadores denominados TOCE que tienen la capacidad de detectar los 14 genotipos de alto riesgo de VPH de manera simultánea. Las condiciones de amplificación fueron con la incubación inicial a 58°C durante cuatro minutos para la activación del uracil-ADN glicosilasa (UDG) para prevenir contaminación con uracilos, denaturación a 98°C durante 15 minutos, seguido de 50 ciclos de denaturación (95°C durante 30s), anillamiento (60°C durante 60s) y elongación (72°C durante 30s). El análisis de temperatura de fusión del receptor fue después de los ciclos de PCR en 30, 40 y 50. Las condiciones del análisis de temperatura de fusión fueron: bajar la temperatura a 55°C, mantener a 55°C durante 30 s y calentar de 55°C hasta 85 °C (5s/ 0,5°C). La reacción será realizada en un volumen final de 20 µL que contienen 5 µL de cebadores mix 4x HPV HR TOCE, 5µL master mix 4x Anyplex que contiene uracil-ADN glicosilada y 5 µL agua ultra pura, y finalmente 5 µL de la muestra o controles (control negativo y controles positivos) de cada reacción respectivo (tabla 3).

Este ensayo molecular detecta los siguientes 14 genotipos de alto riesgo del virus de papiloma humano: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Para validar los resultados presenta el control endógeno interno donde la presencia de esta nos indica que la prueba se ha realizado satisfactoriamente.

Tabla 3. Componentes y volúmenes de la mezcla de reacción de PCR.

COMPONENTE	VOLUMEN (μL)
4X HPV HR TOCE	5
4X Anyplex PCR Master Mix (con UDG)	5
Agua ultrapura	5
O muestra o control	5
Volumen total	20

Fuente: Seegene Inc. (Seoul – Korea)

3.6. Análisis estadístico

La población de estudio se hizo el análisis estadístico descriptivo para las variables categóricas mediante tablas y figuras de frecuencia y/o porcentaje, y las variables numéricas fueron descritas con medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) y finalmente, para las variables numéricas discretizadas (en categorías) se presentaron en tablas y figuras de frecuencia y/o porcentaje.

La estadística inferencial se aplicó a las variables de resultado del VPH (negativo y positivo) y tipo de infección (simple y múltiple) con respecto datos descriptivos de la población en estudio agrupadas en variables categóricas y numéricas discretizadas obtenidas por la encuesta. Estos análisis se presentaron en tablas de contingencia aplicando la prueba de independencia o asociación chi-cuadrado Pearson donde aquellos que presentaban un valor de significancia se le calculó el valor de riesgo (*odd ratio*) donde nos indicó el grado de ocurrencia de un evento sobre otro. Se usó los programas SPSS v23 y Microsoft Excel 2010.

IV. RESULTADOS

4.1. Caracterización de la población analizada

Al finalizar el proceso de selección en el año 2017 se seleccionó voluntariamente a un comando del ejército del Perú, donde se obtuvieron 52 muestras, de las cuales se excluyeron de forma definitiva a ocho muestras por no tener la suficiente cantidad y calidad de ADN del control interno que es medido por el software del ensayo de forma automática una vez que el ensayo de PCR haya terminado, analizando finalmente 44 (84,6%) muestras válidas para este trabajo.

Los participantes presentaron una edad promedio de 20 ± 2 años de edad. La edad mínima fue de 18 años y la edad máxima, de 25 años. La mitad de los encuestados (50,0%) estaban entre los 18 y 19 años de edad, seguidos por el grupo de 20 y 21 años con 29.5%, el grupo de 22 a 23 años con 11,4% y finalmente el grupo de 24 y 25 años representa 9,1% de los 44 participantes válidos (tabla 4).

Tabla 4. Distribución de todos participantes válidos por grupo de edad.

Grupos de edad (años)	Frecuencia	Porcentaje (%)
18 – 19	22	50,0
20 – 21	13	29,5
22 – 23	5	11,4
24 – 25	4	9,1
Total	44	100,0
Media \pm Desviación estándar (años)		20 \pm 2

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

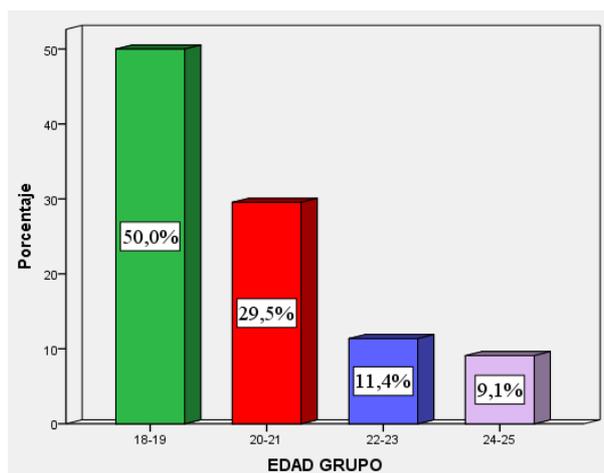


Figura 3. Distribución porcentual de todos participantes válidos por grupo de edad.

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

Solo 37 de los 44 individuos respondieron con respecto a su grado de educación donde solo 28 (75,7%) tenían secundaria completa y 9 individuos (24,3%) no habían culminado su secundaria completa, además ninguno de ellos tenía un estudio técnico o universitario.

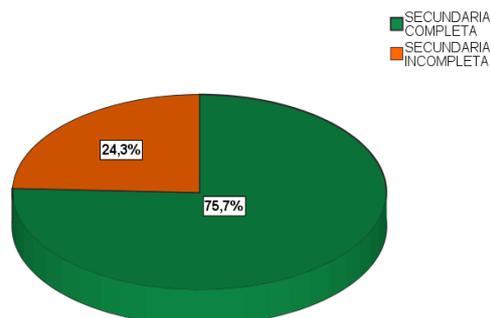


Figura 4. Distribución porcentual del grado de instrucción de los participantes válidos (N=37).

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

Todos los participantes eran solteros. La edad mínima en que empezaron a su vida sexual es a los 10 años de edad. Con respecto al número de parejas sexuales de los 44 participantes en toda su vida, se pudo recolectar que el grupo de 4 a 8 parejas sexuales tuvo un mayor número representando un 43,2%. Seguido por el grupo de 1 a 3 parejas sexuales con un 36,4%, el grupo de 8 a 15 parejas sexuales con 13,6% y finalmente el grupo de mayores de 15 parejas sexuales que representan el 6,8%.

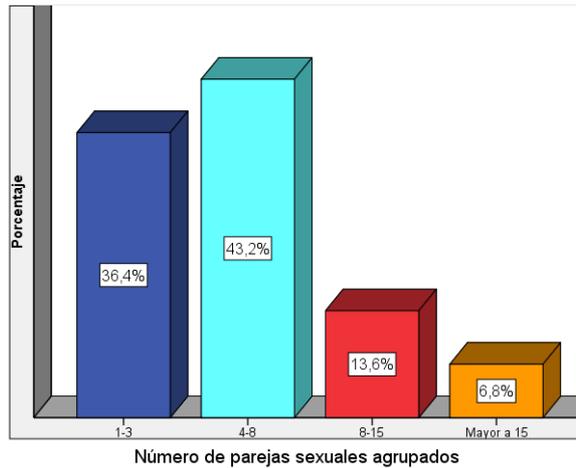


Figura 5. Frecuencia porcentual del número de parejas sexuales que tuvieron los participantes hasta la encuesta (N=44).

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

Por otro lado, si analizamos el número de parejas sexuales en los últimos cinco años podemos ver que el 22,7% tenían una pareja sexual, el 34,1% tuvieron entre dos a tres parejas sexuales, el 29,5% tuvieron de cuatro a cinco parejas sexuales y el 13,6% tuvieron más de cinco parejas sexuales (figura 6).

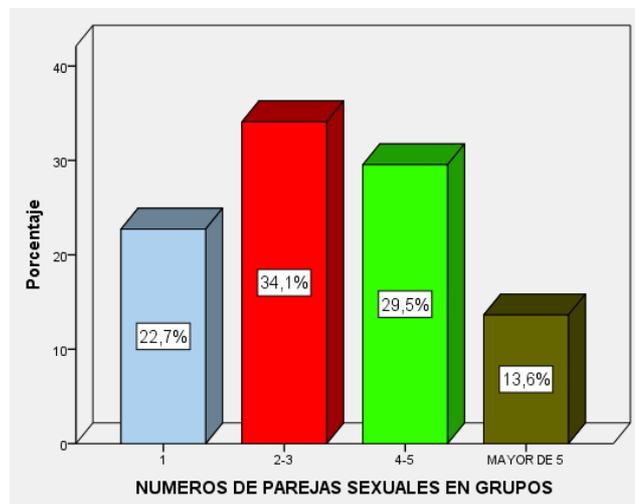


Figura 6. Frecuencia porcentual del número de parejas sexuales que tuvieron los participantes los últimos cinco años hasta la encuesta (N=44). **Fuente:** Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

El 45,2% de los participantes iniciaron su vida sexual a los entre los 13 a 15 años de edad, seguidos con 42,9% entre 13 a 15 años de edad y por ultimo un 11,9% están entre la edad de 10 a 12 años (figura 7). Sólo dos participantes no respondieron y no fueron parte del análisis (tabla 5).

Tabla 5. Distribución del inicio de la vida sexual de los participantes por grupo de edad.

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje válido (%)
de 10 a 12 años	5	11,9
de 13 a 15 años	19	45,2
de 16 a 18	18	42,9
sub-total	42	100,0
valores perdidos	2	
Total	44	

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

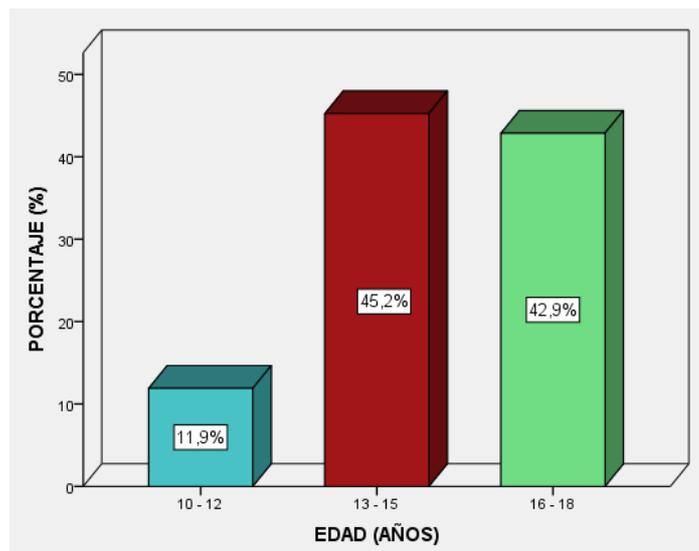


Figura 7. Distribución porcentual del inicio de la vida sexual de los participantes por grupo de edad (N=42).

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

Con respecto al tiempo de relación que presentaban los participantes con sus parejas sexuales se observó que el 59,6% tenían una relación hasta menos de dos años, solo el 14,3% tenían relación mayor a tres años (figura 8), solamente dos personas no contestaron la pregunta (tabla 6).

Tabla 6. Distribución del tiempo de relación con la pareja sexual actual de los participantes.

Tiempo de relación	Frecuencia	Porcentaje válido (%)
<1 año	12	28,6
1 a <2 años	13	31,0
>2 a 3 años	6	14,3
< 3 a más	6	14,3
no presenta actualmente	5	11,9
Sub-total	42	100,0
Datos perdidos	2	4,5
Total	44	100,0

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

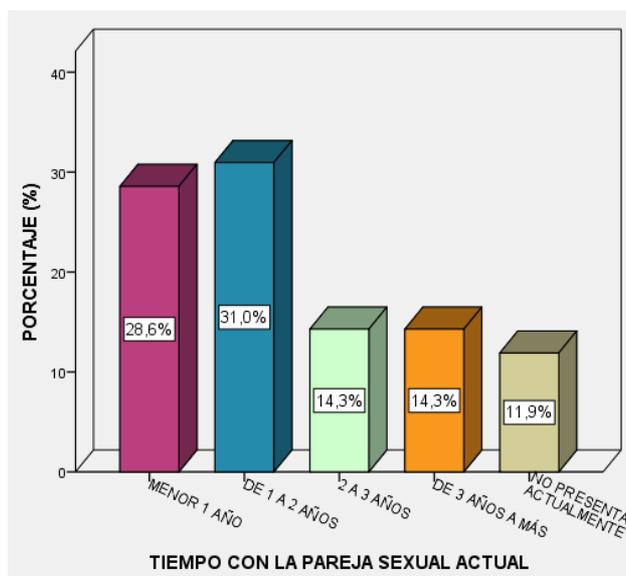


Figura 8. Distribución porcentual del tiempo de relación con la pareja sexual actual de los participantes (N=42).

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

La circuncisión estuvo presente en un 9,3%, mientras los que respondieron no tener este procedimiento fueron 90,7 en 43 datos válidos. El 35,7% de los participantes tienen la costumbre de fumar y el 64,3% no tienen esta costumbre de 42 datos válidos. Un total del 80,9% tuvieron poca o ninguna costumbre de usar condón, mientras las que usa frecuentemente condón son solo el 4,8% de los 42 participantes válidos. Todos los participantes respondieron tener una orientación heterosexual.

4.2. Detección del VPH en la población en estudio

De los 44 participantes del estudio se detectó 20 individuos (45,5%) con resultado positivo y 24 participantes (54,5%) con resultado negativo para el diagnóstico de VPH de alto y mediano riesgo (tabla 7).

Tabla 7. Resultados del ensayo molecular en muestras válidas.

Resultado	Frecuencia	Porcentaje (%)
Negativo	24	54.5
Positivo	20	45.5
Total	44	100.0

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

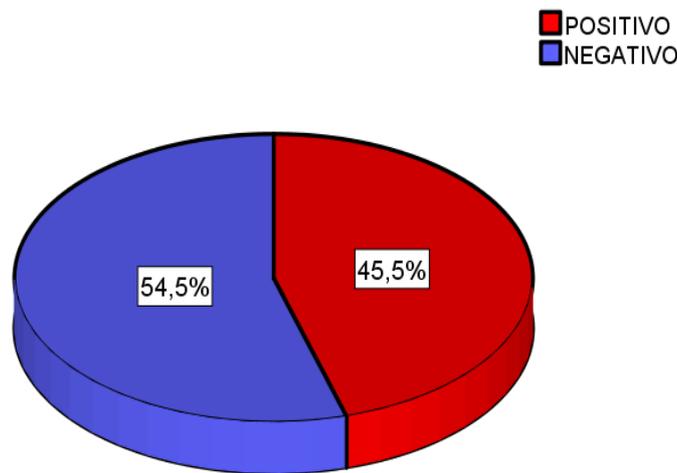


Figura 9. Resultado porcentual del ensayo molecular en muestras válidas (N=44).

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

La frecuencia total de los genotipos hallados de VPH en los 44 individuos positivos ha sido de 33 genotipos de riesgo alto e intermedio. Donde los genotipos más frecuentes son el 16 (AR) y 66 (RI) con una frecuencia de 5 (15,2%), seguidos por el genotipo 58 (AR) con una frecuencia de 4 (12,1%), genotipos 51,56 y 59 (AR) con frecuencias de 3 (9,1%), 18, 31, 33 y 68 (AR) con frecuencia de 2 (6,1%) y por último los genotipos 39 (AR) y 52 (AR) tuvieron una frecuencia de 1 (3%). Los genotipos 35 (AR) y 45 (AR) no fueron detectados (tabla 8 y figura 10).

Tabla 8. Distribución de los genotipos del VPH detectados en los 20 individuos positivos.

Genotipo del VPH	Frecuencia	Porcentaje
Genotipo 16	5	15,2%
Genotipo 66*	5	15,2%
Genotipo 58	4	12,1%
Genotipo 51	3	9,1%
Genotipo 56	3	9,1%
Genotipo 59	3	9,1%
Genotipo 18	2	6,1%
Genotipo 31	2	6,1%
Genotipo 33	2	6,1%
Genotipo 68	2	6,1%
Genotipo 39	1	3,0%
Genotipo 52	1	3,0%
Total	33	100,0%

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

* genotipo de VPH de riesgo intermedio.

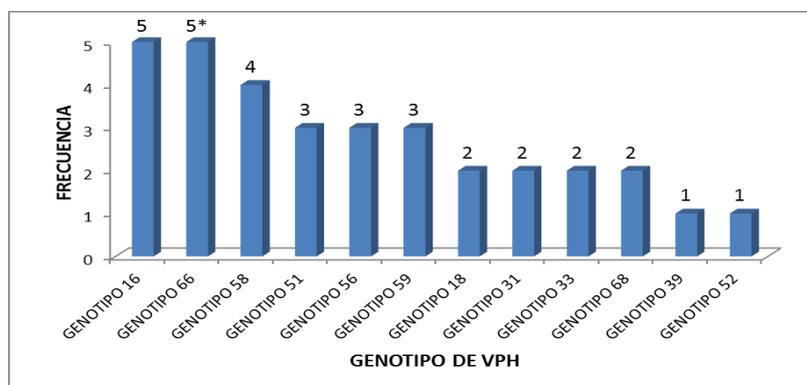


Figura 10. Frecuencia de los genotipos del VPH detectados en los 20 individuos positivos.

* genotipo de VPH de riesgo intermedio.

Fuente: Creación propia del cuestionario (Microsoft Excel v2010).

Con respecto a los resultados positivos del VPH que tuvieron los 20 individuos positivos para el diagnóstico molecular del VPH: 11 (25%) individuos presentaron un genotipo de alto riesgo. Además, 5 (11,4%) individuos presentaron una infección por dos genotipos de alto riesgo. Finalmente, 4 (9,1%) individuos presentaron tres genotipos de alto riesgo.

Tabla 9. Distribución de los genotipos del VPH en función al tipo de infección en individuos positivos.

virus del papiloma humano	Infecciones únicas (IU)	Infección múltiple (IM)	n	Porcentaje
Genotipo 16	2	3	5	15,2%
Genotipo 66	1	4	5	15,2%
Genotipo 58	1	3	4	12,1%
Genotipo 51	1	2	3	9,1%
Genotipo 56	0	3	3	9,1%
Genotipo 59	1	2	3	9,1%
Genotipo 18	2	0	2	6,1%
Genotipo 31	2	0	2	6,1%
Genotipo 33	0	2	2	6,1%
Genotipo 68	0	2	2	6,1%
Genotipo 39	1	0	1	3,0%
Genotipo 52	0	1	1	3,0%
Total	11	22	33	100,0%

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

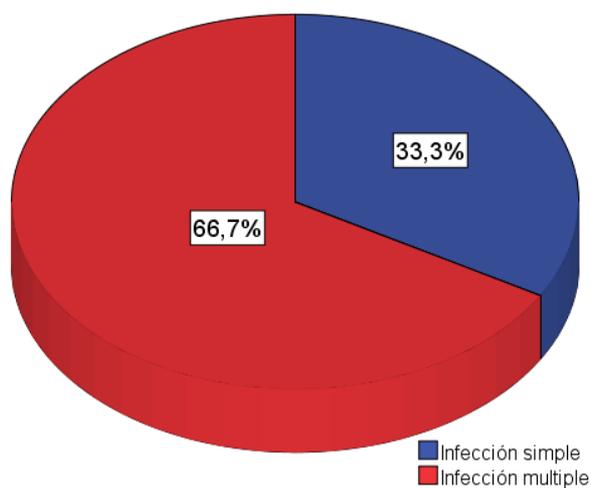


Figura 11. Frecuencia en porcentaje del tipo de infección detectados en los 20 individuos positivos (N=33). * *genotipo de VPH de riesgo intermedio.*

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

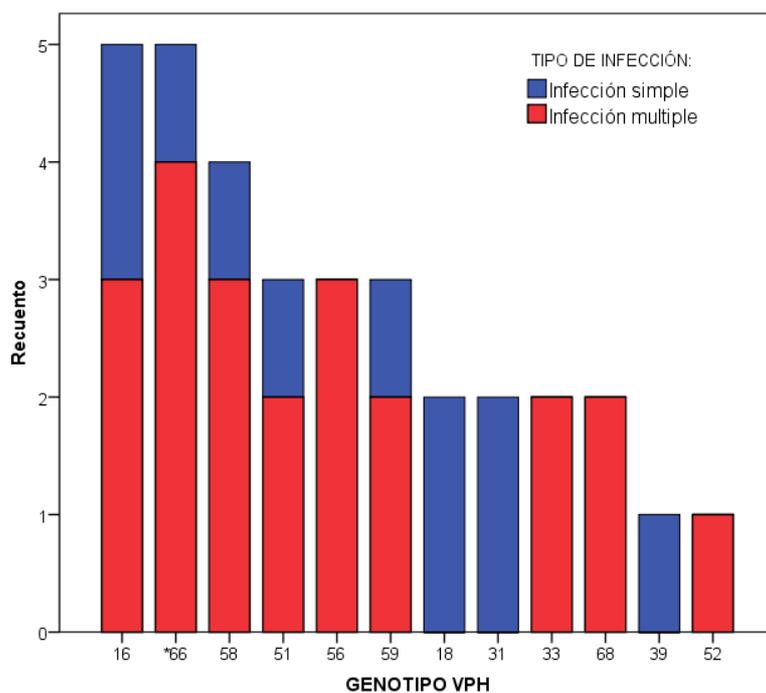


Figura 12. Frecuencia de los genotipos del VPH respecto al tipo de infección detectados en los 20 individuos positivos (N=33). * genotipo de VPH de riesgo intermedio.
Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

Del recuento total (N=33) de los genotipos detectados en casos positivos se observó que 22 (66,7%) genotipos han presentado infecciones múltiples de dos o tres genotipos del VPH y 11 (33,3%) genotipos han presentado infección simple de un solo genotipo de VPH (figura 11). Los genotipos 16, 66, 58, 51, 56, 59, 33, 68 y 52 fueron los que tuvieron al menos un recuento de una infección múltiple abarcando 9 de los 14 genotipos (64.28%) del VPH detectados (figura 12).

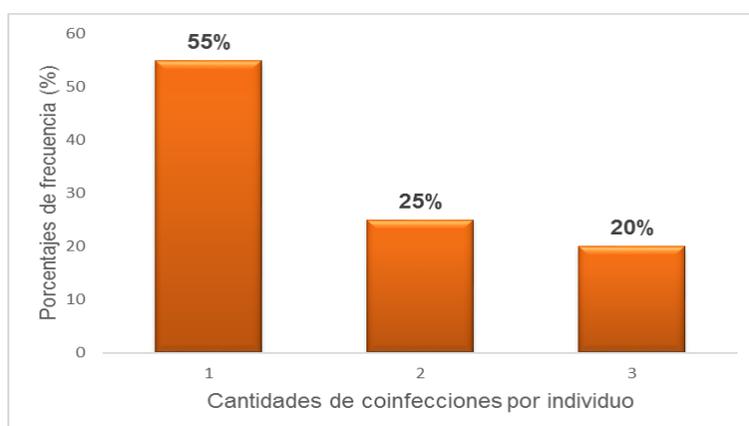


Figura 13. Porcentajes de las infecciones encontradas en cada individuo positivo para VPH (N=20)

Fuente: Creación propia del cuestionario (Excel 2010).

Se encontró que en los 20 individuos positivos tenían una infección un total de 11 (55%) individuos, dos infecciones un total de 5 (25%) individuos y 3 infecciones un total de 4 (20%) individuos que en conjunto de coinfecciones suman 9 (45%) (figura 13).

4.3. Características socio-demográficos y comportamientos sexuales en relación a la presencia del VPH

Las diferentes variables sociodemográficas (edad, educación y fumador) y comportamientos sexuales (edad del inicio sexual, números y tiempo de parejas sexual, uso de condón, relaciones con prostitutas entre otros) con relación a la presencia o ausencia del VPH no llegó a obtener ningún valor significativo cuando se le hizo la prueba de asociación chi-cuadrado (tabla 10).

4.4. Características socio-demográficos y comportamientos sexuales en relación al tipo de infección simple y múltiple del VPH

El análisis de las variable sociodemográficos con tipos de infección del VPH resultó que la variable edad presentó tener un $p=0.004$, valor que indica una alta diferencia significancia por el análisis del chi-cuadrado de Pearson, luego se le calculó el nivel de riesgo (odd ratio) entre las edades discretizadas de cuatro grupos resultando que el grupo de 20 a 21 años de edad con respecto al grupo de 18 a 20 años de edad tiene un riesgo de 2,3 veces (IC 95%, 1,05-3,47) de tener una infección de tipo múltiple. Los otros grupos de edades tenían el valor de 0,8 (IC 95%, -1,09-2,76) presentando valores no significativos de riesgo ya que los intervalos de confianzas contenías a la unidad (tabla 11).

El análisis de asociación o independencia de las variables de comportamientos sexuales con los tipos de infección del VPH presentaban que las relaciones con prostitutas tenían un $p=0,011$ que nos indica un valor de diferencia significativa por el análisis de chi-cuadrado. Posteriormente, el cálculo de nivel de riesgo (odd ratio) dando como resultado que existe un riesgo de 18 veces (IC 95%, 1,5-216) de tener una infección de tipo múltiple cuando se tiene relación sexual con prostitutas (tabla 11).

Tabla 10. Comparación del resultado de VPH con las características sociales y comportamientos sexuales de los participantes.

	VPH Negativo	VPH Positivo	χ^2 (p-valor)
Edad (años)	n=24	n= 20	
18 – 19	11 (45,8%)	11 (55,0%)	0,469
20 – 21	6 (25,0%)	7 (35,0%)	
22 – 23	4 (16,7%)	1 (5,0%)	
24 – 25	3 (12,5%)	1 (5,0%)	
Educación	n=21	n=16	
Primaria	0	0	0,391
Secundaria completa	17 (81,0%)	11 (68,8%)	
Secundaria incompleta	4 (19,0%)	5 (31,3%)	
Técnico	0	0	
Universidad	0	0	
Edad del inicio de la vida sexual (años)	n=23	n=19	
12 a menos	4 (17,4%)	1 (5,3%)	0,344
13 a 15	11 (47,8%)	8 (42,1%)	
16 a más	8 (34,8%)	10 (52,6%)	
Número de parejas sexual	n=24	n=20	
1 a 3	8 (33,3%)	8 (40,0%)	0,730
4 a 8	12 (50,0%)	7 (35,0%)	
8 a 15	3 (12,5%)	3 (15,0%)	
>15	1 (4,2%)	2 (10,0%)	
Pareja sexual últimos 5 años	n=24	n=20	
1	5 (20,8%)	5 (25,0%)	0,510
2 a 3	8 (33,3%)	7 (35,0%)	
4 a 5	9 (37,5%)	4 (20,0%)	
>5	2 (8,3%)	4 (20,0%)	
Tiempo con la Pareja	n=21	n=16	
<1	6 (28,6%)	6 (37,5%)	0.139
1 a 2	6 (28,6%)	7 (43,8%)	
2 a 3	3 (14,3%)	3 (18,8%)	
>3	6 (28,6%)	0	
Verruga en su pareja	n=24	n=20	
Si	1 (4,2%)	0	0,530
No	21 (87,5%)	17 (85,0%)	
no recuerdo	2 (8,3%)	3 (15,0%)	
Usa condón	n=23	n=19	
No	4 (17,4%)	6 (31,6%)	0,336
poco frecuente	16 (69,6%)	8 (42,1%)	
Frecuente	1 (4,3%)	1 (5,3%)	
Siempre	2 (8,7%)	4 (21,1%)	
Infecciones sexuales	n=24	n=20	
No	21 (87,5%)	19 (95,0%)	0,389
Si	3 (12,5%)	1 (5,0%)	
Circuncisión	n=23	n=20	
Si	2 (8,7%)	2 (10,0%)	0,883
No	21 (91,3%)	18 (90,0%)	
Visita al médico	n=24	n=20	
Nunca	18 (75,0%)	16 (80,0%)	0,622
Solo 1 vez	4 (16,7%)	2 (10,0%)	
Paciente sin tratamiento	1 (4,2%)	2 (10,0%)	
Paciente con tratamiento	1 (4,2%)	0	
Revisión sexual	n=24	n=20	
Si	3 (12,5%)	0	0,101
No	21 (87,5%)	20 (100%)	
Relaciones con prostitutas	n=24	n=19	
Si	8 (33,3%)	7 (36,8%)	0,811
No	16 (66,7%)	12 (63,2%)	
Fumador	n=23	n=19	
Si	11 (47,8%)	4 (21,1%)	0,139
No	12 (52,2%)	15 (78,9%)	

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

*** 0,001-0,01: Alta diferencia significativa.

** 0,01-0,05: hay diferencia significativa.

* 0,05-0.1: hay ligera evidencia estadística de que las medias son diferentes.

0,1-1: No hay diferencia significativa.

Tabla 11. Comparación del tipo de infección de VPH con las características sociales y comportamientos sexuales de los participantes positivo.

	TIPO DE INFECCIÓN		χ^2 (p-valor)	ODD RADIO (95%IC)
	IS	IM		
Edad	n=11	n=9		
18 - 19	9 (81,8%)	2 (22,2%)	0,004***	1
20 - 21	0	7 (77,8%)		2,3 (1,05-3,47)
22 - 23	1(9,1%)	0		0,8 (-1,09-2,76)
24 - 25	1 (9,1%)	0		0,8 (-1,09-2,76)
Educación	n=8	n=8		
Primaria	0	0	0,106	
Secundaria completa	7 (87,5%)	4 (50,0%)		
Secundaria incompleta	1 (12,5%)	4 (50,0%)		
Técnico	0	0		
Universidad	0	0		
Edad del inicio de la vida sexual (años)	n=11	n=8	0,481	
12 a menos	0	1 (12,5%)		
13 a 15	5 (45,5%)	3 (37,5%)		
16 a más	6 (54,5%)	4 (50,0%)		
Número de parejas sexual	n=11	n=9		
1 a 3	5 (45,5%)	3 (33,3%)	0,853	
4 a 8	3 (27,3%)	4 (44,4%)		
8 a 15	2 (18,2%)	1 (11,1%)		
>15	1 (9,1%)	1 (11,1%)		
Pareja sexual últimos 5 años	n=11	n=9		
1	3 (27,3%)	2 (22,2%)	0,764	
2 a 3	3 (27,3%)	4 (44,4%)		
4 a 5	3 (27,3%)	1 (11,1%)		
>5	2 (18,2%)	2 (22,2%)		
Tiempo con la Pareja	n=8	n=8		
<1	3 (37,5%)	3 (37,5%)	0,788	
1 a 2	4 (50,0%)	3 (37,5%)		
2 a 3	1 (12,5%)	2 (25,0%)		
>3	0	0		
Verruga en su pareja	n=11	n=9		
Si	0	0	0,660	
No	9 (81,8%)	8 (88,9%)		
no recuerdo	2 (18,2%)	1 (11,1%)		
Usa condón	n=10	n=9		
No	5 (50,0%)	1 (11,1%)	0,163	
poco frecuente	3 (30,0%)	5 (55,6%)		
Frecuente	1 (10,0%)	0		
Siempre	1 (10,0%)	3 (33,3%)		
Infecciones sexuales	n=11	n=9		
No	10 (90,9%)	9 (100,0%)	0,353	
Si	1 (9,1%)	0		
Circuncisión	n=11	n=9		
Si	2 (18,2%)	0	0,178	
No	9 (81,8%)	9 (100,0%)		
Visita al médico	n=11	n=9		
Nunca	10 (90,9%)	5 (66,7%)	0,243	
Solo 1 vez	1 (9,1%)	1 (11,1%)		
Paciente sin tratamiento	0	2 (22,2%)		
Paciente con tratamiento	0	0		
Relaciones con prostitutas	n=10	n=9		
Si	1 (10,0%)	6 (66,7%)	0,011**	18 (1,5-216)
No	9 (90,0%)	3 (33,3%)		
Fumador	n=11	n=8		
Si	1 (9,1%)	3 (37,5%)	0,134	
No	10 (90,9%)	5 (62,5%)		

Fuente: Creación propia del cuestionario (SPSS v23).

*** 0,001-0,01: Alta diferencia significativa.

** 0,01-0,05: hay diferencia significativa.

* 0,05-0,1: hay ligera evidencia estadística de que las medias son diferentes.

0,1-1: No hay diferencia significativa.

V. DISCUSIÓN

En trabajos de Baldwin en 2003 encontró que el 90,1% de las 436 muestras realizadas a una población de varones tenían una suficiente cantidad de ADN para su análisis (Baldwin et al., 2003b). Similarmente nuestros resultados mostraron que el 84,6% fueron aptos para la realización de los posteriores análisis.

Takahashi en 2003, encontró que en personas voluntarias sin infección tenían mayor ADN del VPH que en personas con uretritis. Incluso un individuo sano se le encontró un genotipo de alto riesgo medianamente alto (Takahashi et al., 2003).

Lajous en el 2005 investigó que la prevalencia del VPH de genotipos de alto riesgo en población hombres jóvenes sanos de procedencia militar fue de 45% (Lajous et al., 2005). Estos resultados concuerdan con nuestro resultado hallado de 45% también. Estos valores de prevalencia están dentro de los rangos de prevalencia en hombres que puede variar desde 1,3% hasta el 72,9% donde los factores que influyen son la técnica de diagnóstico, zona anatómica donde se realiza la toma de muestra y población estudiada (Silva et al., 2013). Trabajo de Cardona-Arias en 2011 apoyan el amplio rango de prevalencia en hombres que va entre el 9 y 84%, donde también añade otros factores que podrían afectar estos valores como son los aspectos socioeconómico, clínicos y de comportamiento (Cardona-Arias et al., 2011).

Olesen en 2009 hayo que la prevalencia de cualquier tipo de VPH de hombres de Tanzania fue del 20,5% donde los genotipos de alto riesgo de mayor proporción encontrados fueron 52, 51, 16, 18 y 35 (Olesen, 2009). Valores de prevalencia en coinfecciones de genotipos de alto riesgo del VPH fue del 40% entre una población de mujeres de Francia que estaban dentro de un grupo que ha mostrado en el tiempo valores elevados de infecciones por VPH donde los genotipos 16, 31 y 58 aparecen de importancia clínica (Hamlin-douglas, 2008). En una población universitaria joven chilena del sexo masculino que son aparentemente y sexualmente activos la prevalencia del VPH fue de 84% y se encontró que tienen un infección múltiple del 54% (Guzmán et al., 2008).

En una ciudad colombiana se evaluó hombres de entre 20 a 73 años de edad donde se obtuvo una prevalencia del 66% de casos positivos a VPH donde las infecciones simples representan el 71%; infección doble, el 14%; infección triple, el 1,6% e infección múltiples, el 3,4% (Ollangue & Ruiz, 2014). Valores cercanos se obtuvo a lo encontrado en este trabajo donde el mayor porcentaje fue encontrado en los mono infectados con el 55%; seguidos por la infección doble, el 25% e infección triple, el 20% (sumando un valor de 45% en la coinfectados). El valor alto coinfectado de múltiples genotipos de HPV es explicado por el estudio Partridge en 2007, donde encontró una prevalencia hasta 35,6% que en poblaciones de hombres joven universitarios estadounidenses de forma muy frecuente (Jeffrey M Partridge et al., 2007).

El grupo de investigadores peruanos liderados por Sullcahuaman-Allende en el 2015 ha diagnosticaron los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 del VPH en muestras cervicales a mujeres sin diagnósticos de cáncer cervicales, encontrando que el 58/151 (38,4%) de los genotipos del VPH no fueron detectados. El genotipo 6 del VPH que se encontró una frecuencia de 36/151 (23,8) fue el más prevalente en este estudio (Sullcahuaman-Allende et al., 2015). Además, la investigación de Medina en 2016 evaluó muestras genitales femeninos mayores a 30 años de edad de nacionalidad ecuatorianas que presentan una neoplasia intraepitelial cervical con grado 1 a 3, obtuvo que los genotipos 16 y 58 fueron los más prevalentes con porcentajes mayores al 40% evaluadas por el kit Anyplex HPV28 y el estudio de secuenciamiento (Medina Magües, 2015). Estos hallazgos podrían evidenciar la transferencia de los genotipos del VPH entre parejas heterosexuales puesto que en este estudio similarmente los genotipos 16 y 58 de VPH-AR también se han presentado con mayor frecuencia.

Trabajo del Baldwin encontró que el 6,1% tenían múltiples genotipos de VPH donde la mayoría tenían genotipos de alto riesgo como el de bajo riesgo. Entre los genotipos de alto riesgo los más común fueron 16 (2,3%), 52 (1,8%) y 59 (2,3%) (Baldwin et al., 2003a).

Guzmán y colaboradores en 2014 encontró en una población masculina de Chile presentar una infección múltiple de 54%, lo que concuerda con la mayor proporción de infecciones múltiple que simple que ha sido hallado en este trabajo (Guzmán-Fierro, Pedraza, León, Campos, & Mondaca, 2014). Las variables de edad y relaciones con prostitutas fueron encontradas con valores significativos. Como la mayoría de los participantes presentaron una vida sexual temprana la carga viral se vea manifestado de manera tardía, pero acumulativo en estos grupos. El hallazgo de Ollangue en 2014 que encontró que en un grupo etario de sexo masculino de 20 a 30 años edad con resultados positivo de VPH del 87,9% lo que revela el alto índice de personas jóvenes altamente activos que han contraído el virus en edades más temprana a lo encontrado (Ollangue & Ruiz, 2014), ya que el periodo de incubación del VPH es de seis meses hasta dos años aproximadamente (Vásquez Zea, 2014). Pérez en 2016 comenta que las relaciones con prostitutas se relacionan con la infección del VPH y sabiendo que las trabajadoras sexuales son un vector de alta transmisión sexual no ha de sorprenderse que además de contribuir con la infección también contribuye a la infección de diversos tipos de genotipos de VPH incluyendo a los de alto riesgo (Perez Jiménez, 2016).

Para entender la alta prevalencia del VPH en los hombres se debe de estudiar los factores de riesgo que en nuestros resultados tuvieron una ligera diferencia significativa el tiempo con la pareja sexual y los que tuvieron relaciones con prostitutas. Partridge ha reportado similares resultados en un grupo de estudiantes universitarios hombres y mujeres jóvenes donde los sexualmente activos presentaban una alta frecuencia de infecciones por el VPH-AR con un valor de prevalencia cercanos al 35% (J M Partridge & Koutsky, 2006). De la misma manera Jiménez considera que aquellos jóvenes que mantienen una relación más estable tenían un menor riesgo en de adquirir la infección por VPH (Perez Jiménez, 2016). Chuquín explica que este comportamiento sexual se debe a que no todo adolescente con una vida sexual activa usa un método de planificación y muy pocos usan el preservativo en todas sus relaciones, estas situaciones incrementan el riesgo de contraer el VPH y otras infecciones de transmisión sexual (Pozo Chuquín, 2017).

El uso de condones como barrera de infección del VPH ha sido muy cuestionado su uso de protección ya que en nuestro trabajo no se obtuvo una diferencia significativa en la infección del VPH. Trabajo de Brebi, apoya lo encontrado por nosotros, pues no encontró una disminución tan significativa entre los que usa y las que no usa condón, pues tiene una prevalencia de 65,9% versus 71,9% respectivamente (Brebi M. et al., 2013).

En Perú, se conoce la prevalencia del VPH en mujeres (Arévalo & Arévalo, 2017), pero la incidencia del VPH en algún grupo de hombres ha sido muy poco estudiado. La utilidad del estudio contribuye a llenar la carencia de información que hace a los programas contra el VPH sean no integrales y proporcionar la evidencia de la alta frecuencia del VPH entre jóvenes sanos militares de sexo masculino. Estos conocimientos ayudarán adoptar programas a personas sin manifestación clínicas aparentes así como programas de charla o talleres de información y prevención sobre las factores de riesgo más importantes contra el VPH (White, 2013). Además, El estudio se enfoca en estudiar un grupo del sexo masculino ya que en ellos se registra verrugas ano-genitales, tipos de canceres como el de pene o ano y porque son vectores de transmisión del VPH hacia sus parejas sexuales. Por último, el estudio contribuye a la epidemiología molecular para ver que genotipos del VPH podrían circular entre los jóvenes y que factores de riesgo de los jóvenes podrían explicar su diseminación.

VI. CONCLUSIONES

- a.** Se comprobó que las frecuencias de genotipos de alto riesgo son semejantes al de otros estudios, hallándose que 20/44 (45,5%) tuvieron un diagnóstico positivo para el VPH en este grupo de varones entre 18 a 25 años de edad. La frecuencia de infección por VPH en los participantes fueron de 55% y 45% entre monoinfecciones y coinfecciones totales respectivamente. Entre los casos de coinfecciones se encontró 9 de 14 genotipos del VPH de alto riesgo testeados incluidas los genotipos 16, 66 y 58 que presentaban frecuencias mayores del 12%.
- b.** El estudio no pudo relacionar que las características sociales y comportamientos sexuales de este grupo de participantes con la detección o ausencia del VPH de manera significativa $p < 0,05$.
- c.** Tener relaciones con prostitutas y una edad de 19 a 20 años es muy probable detectar una infección de tipo múltiple del VPH con un 95% de confianza.

VII. RECOMENDACIONES

- a.** Implementar pruebas moleculares como la PCR por ser una prueba altamente sensible y específico para tamizajes oportuno en las diferentes poblaciones, contribuyendo a los estudios epidemiológicos, ya que en nuestro país son muy pocos estudios sobre el VPH.

- b.** Dada la elevada frecuencia de detección de genotipos de alto e intermedio riesgo del VPH y su infección múltiple de hasta tres genotipos a la vez a una persona de este grupo masculino es útil implementar medidas para mitigar la incidencia a otros grupos sanos como contenidos educativos y promover la participación activa de prevención de su infección incluyendo patógenos de los grupos de las ITS.

- c.** Se sugiere hacer el diagnóstico de grupos mayores de participantes para virus de papiloma humano como otros patógenos de transmisión sexual que contribuyan a la epidemiología a nivel nacional.

- d.** Se recomienda mejorar la encuesta para que tenga una estructura que incluyan otros factores de riesgo como lugares de procedencia, presencia de condilomas, etc.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aranda-Flores, C. (2015). Infección por el virus del papiloma humano en varones. *Ginecología Y Obstetricia de Mexico*, 83, 697–706. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=03009041&AN=110940062&h=2NdV7JUVXcJ9zJGqKxWCuOCGlaV0zcyj8Olr1Og4TDrlidAhIYdd1bfRm63Twup3Eqyk89ypTIWxQqnwDRG8vA==&crl=c%5Cnhttp://www.medigraphic.com/pdfs/gi>
- Arévalo, M., & Arévalo, R. (2017). *Factores sociodemográficos asociados al nivel de conocimiento sobre el examen de papanicolaou en mujeres de 20 a 40 años que son atendidas en los Centros de Salud de la Red de Salud Lima Norte V Rímac - San Martín de Porres - Los Olivos, 2016*. Universidad Católica Sedes Sapientiae. Retrieved from http://repositorio.ucss.edu.pe/bitstream/handle/UCSS/178/Arevalo_Arevalo_tesis_bachiller_2017.pdf?sequence=7&isAllowed=y
- Baldwin, S. B., Wallace, D. R., Papenfuss, M. R., Abrahamsen, M., Vaught, L. C., Kornegay, J. R., ... Giuliano, A. R. (2003a). Human Papillomavirus Infection in Men Attending a Sexually Transmitted Disease Clinic. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(7), 1064–1070. <https://doi.org/10.1086/368220>
- Baldwin, S. B., Wallace, D. R., Papenfuss, M. R., Abrahamsen, M., Vaught, L. C., Kornegay, J. R., ... Giuliano, A. R. (2003b). Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(7), 1064–70. <https://doi.org/10.1086/368220>
- Brebi M., P., Hartley B., R., Ili, C. G., Roa S., J. C., & Sánchez G., R. (2013). Infección por el virus del papiloma humano en el hombre y su relación con el cáncer: estado actual y prospectivas. *Revista Internacional de Andrología*, 11(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2012.09.001>
- Caguana Mayancela, J. P., Carreño Calle, C. S., & Campoverde Cisneros, M. A. (2017). Diagnóstico De Enfermedades De Transmisión Sexual Mediante PCR Tiempo Real En Mujeres Indígenas Del Ecuador 2016. Retrieved from <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/27407/1/PROYECTO DE INVESTIGACION.pdf>

- Cai, T., Wagenlehner, F. M. E., Mondaini, N., Elia, C. D., Meacci, F., Migno, S., ... Bartoletti, R. (2014). Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms. *BJU International*, 113(2), 281–287. <https://doi.org/10.1111/bju.12244>
- Cardona-Arias, J., Puerta-Suárez, J., Flórez-Duque, J., Cardona Arias, J., Puerta Suarez, J., & Florez Duque, J. (2011). Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres : revisión sistemática. *Infectio*, 15(4), 268–276. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(11\)70741-X](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(11)70741-X)
- CDC. (2014). *El VPH y los hombres - Hoja informativa*. Retrieved from <http://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-and-men-s.htm>
- Corpas, G. D. Y., & David, V. T. E. (2015). *Detección de virus papiloma humano (VPH) en una población de hombres del municipio de Sincelejo – departamento de Sucre*. Universidad De Sucre.
- Deshmukh, A. A., Tanner, R. J., Luetke, M. C., Hong, Y.-R., Sonawane, K., & Mainous, A. G. (2017). Prevalence and Risk of Penile HPV Infection: Evidence from The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-14. *Clinical Infectious Diseases*, (Xx Xxxx), 2013–2014. <https://doi.org/10.1093/cid/cix159>
- Giuliano, A. R., Lee, J., Fulp, W., Villa, L. L., Lazcano, E., Papenfuss, M. R., ... Smith, D. (2011). Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *The Lancet*, 377(9769), 932–940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62342-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62342-2)
- Gómez García, I., Conde Someso, S., Maganto Pavón, E., Navío Niño, S., Allona Almagro, A., & Gómez Mampaso, E. (2005). Infección por Papillomavirus en el hombre. Estado actual. *Actas Urológicas Españolas*, 29, 365–372. [https://doi.org/10.1016/S0210-4806\(05\)73257-5](https://doi.org/10.1016/S0210-4806(05)73257-5)
- Graham, S. V. (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical Science*, 131(17), 2201–2221. <https://doi.org/10.1042/CS20160786>

- Grennan, J. T. (2015). Risk factors for high-risk, oncogenic human papillomavirus (HPV) anal infection in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men (MSM). *ProQuest Dissertations and Theses*, 69. Retrieved from <http://search.proquest.com/docview/1746687102?accountid=12339%5Cnhttp://mcgill.on.worldcat.org/atoztitles/link?sid=ProQ:&issn=&volume=&issue=&title=Risk+factors+for+high-risk%2C+oncogenic+human+papillomavirus+%28HPV%29+anal+infection+in+HIV-positive+and+H>
- Gutiérrez, M., & López, S. (2010). Mecanismos de entrada de virus : una manera de conocer a la célula. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 13(1), 26–34.
- Guzmán-Fierro, V., Pedraza, M., León, C., Campos, V. L., & Mondaca, M.-A. (2014). Transformación de Roxarsona por un consorcio bacteriano aislado desde suelo en condiciones Aeróbicas. *Gayana (Concepción)*, 78(1), 1–9. <https://doi.org/10.4067/S0717-65382014000100001>
- Guzmán, P., Ili, C., Rifo, P., Briceño, G., Araya, J., Villaseca, M., & Roa, J. C. (2008). Prevalencia de la infección genital por virus papiloma humano en hombres universitarios voluntarios de la IX Región, Chile. *Revista Medica de Chile*, 136(11), 1381–1389. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872008001100003>
- Hamlin-douglas, L. (2008). *Prevalence and determinants of human papillomavirus (HPV) infection in Inuit women of Nunavik, Quebec. Occupational Health.*
- Hebnes, J. B., Munk, C., Nøhr, B., Nielsen, A., Jørgensen, H. O., Iftner, T., & Kjaer, S. K. (2015). Human Papillomavirus Infection Among 2460 Men in Denmark. *Sexually Transmitted Diseases*, 42(8), 463–467. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000315>
- Hong, S.-Y. (2017). DNA damage response is hijacked by human papillomaviruses to complete their life cycle. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 18(3), 215–232. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1600306>
- Huerta Coronol, M. D. (2010). *Factores de riesgo socioculturales asociados a genotipo de alto riesgo de virus de Papiloma Humano en pacientes con diagnóstico citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado. Hospital Belén de Trujillo. Universidad Nacional de Trujillo.*

- Isok-paas, H. (2017). *Viral-host interactions in the life cycle of human papillomaviruses*.
- Jaramillo Vicente, M. E. (2017). *Factores de riesgo que predisponen al cáncer de cuello uterino en mujeres que laboran en el mercado Pequeño Productor de Loja*. Universidad Nacional de Loja.
- Jasper, B. R. (2014). *Knowledge and Acceptance of HPV and the HPV Vaccine in Young Men and Their Intention to be Vaccinated*.
- Lajous, M., Mueller, N., Cruz-Valdéz, A., Aguilar, L. V., Franceschi, S., Hernández-Ávila, M., & Lazcano-Ponce, E. (2005). Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 14(7), 1710–1716. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0926>
- Lambert, L. (2014). *Knowledge of HPV, perception of risk , and Intent to obtain HPV vaccination among sampled male university students at Minnesota State University , Mankato*.
- Leite, M., Federal, V. U., & Maria, S. (2016). Detection of infection by human papilloma virus in men . Peniscopy as screening method. *Rev Argent Dermatol*, (September).
- Lindemann, M. L. M., Pérez-Castro, S., Pérez-Gracia, M. T., & Rodríguez-Iglesias, M. (2016). *Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano*. *Cancerología* (Vol. 4). <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.008>
- Marañón, T., Mastrapa, K., Flores, Y., Vaillant, L., & Landazuri, S. (2017). Prevención y control del cáncer de cuello uterino. *Correo Científico Médico*, 21(1), 187–203. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100015
- Medina Magües, L. G. (2015). Genotipificación del Virus del Papiloma Humano mediante secuenciación y PCR cuantitativa en tiempo real y detección de variantes intratípicas por análisis filogenético. *Escuela Superior Politécnica Del Litoral*, (May), 131. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3598.7366>
- Nielson, C. M., Harris, R. B., Dunne, E. F. (2007). Risk Factors for Anogenital Human Papillomavirus Infection in Men. *Journal of Infectious Diseases*, 196(8), 1137–1145. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2250>.Digestion

- Olesen, B. T. (2009). *Human Papillomavirus among men in Tanzania*.
- Ollangue, K. I. ., & Ruiz, J. C. (2014). *Frecuencia del virus del papiloma humano en varones de la ciudad de Guayaquil estudiados en el Hospital de Solca entre abril del 2012 y diciembre del 2013*. Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Retrieved from <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/2109>
- Partridge, J. M., Hughes, J. P., Feng, Q., Winer, R. L., Weaver, B. a, Xi, L.-F., ... Koutsky, L. a. (2007). Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *The Journal of Infectious Diseases*, 196(8), 1128–1136. <https://doi.org/10.1086/521192>
- Partridge, J. M., & Koutsky, L. A. (2006). Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*, 6(January), 21–31. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70323-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70323-6)
- Partridge, J. M., & Koutsky, L. A. (2006). Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infectious Diseases*, 6(1), 21–31. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)70323-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70323-6)
- Paz-Zulueta, M., Fernández-Feito, A., Amparán Ruiz, M., Azofra Olave, A., Martín Seco, Y., Ojugas Zabala, S., ... Santibáñez Margüello, M. (2016). Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de Detección Precoz de Cáncer de Cérvix en Cantabria. *Atencion Primaria*, 48(6), 347–355. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.07.006>
- Perez, J. M., Vergara, E. D., Salgado, J., Vertel, M. L., & Blanco, P. J. (2016). *Prevalencia de infección Virus Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo oncogénico 16 y 18 en hombres del departamento de Sucre. 26º Simposio Internacional de Estadística*.
- Perez Jiménez, J. M. (2016). *Detección y Genotipificación del Virus Papiloma Humano (VPH) en población masculina del departamento de Sucre*. Universidad de Sucre.
- Pozo Chuquín, B. A. (2017). *Conocimientos, Actitudes y Prácticas Sobre Virus del Papiloma Humano en Estudiantes de Primer Semestre de Ingeniería Forestal UTN. Ibarra, Enero – Agosto 2017*. Universidad Técnica Del Norte.

- Román Ulloa, G. (2008). Captura Híbrida de ADN del Virus de Papiloma Humano en la Detección de Tipos de Alto Riesgo para el Cáncer de Cérvix Uterino (Revisión Bibliográfica). *Revista Medica de Costa Rica Y Centroamerica LXX, LXV*(585), 285–290.
- Silva, R., León, D., Brebi, P., Ili, C., Roa, J. C., & Sánchez, R. (2013). Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. *Revista Chilena de Infectología, 30*(2), 186–92. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000200009>
- Sudenga, S. L., Nyitray, A. G., Torres, B. N., Silva, R., Villa, L., Lazcano-Ponce, E., ... Giuliano, A. R. (2017). Comparison of anal HPV natural history among men by country of residence: Brazil, Mexico, and the United States. *Journal of Infection, 75*(1), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.03.010>
- Sullcahuaman-Allende, Y., Castro-Mujica, M. del C., Farro, R. M., Castaneda, C. A., Castillo, M., Dolores-Cerna, K., & Poquioma, E. (2015). Características sociodemográficas de mujeres peruanas con virus papiloma humano detectado por PCR-RFLP. *Revista Peruana de Medicina Experimental Y Salud Publica, 32*(3), 509–514.
- Svare, E. I., Kjaer, S. K., Worm, A. M., Osterlind, A., Meijer, C. J. L. M., & van den Brule, A. J. C. (2002). Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sexually Transmitted Infections, 78*(3), 215–8. <https://doi.org/10.1136/sti.78.3.215>
- Takahashi, S., Shimizu, T., Takeyama, K., Kunishima, Y., Hotta, H., Koroku, M., ... Tsukamoto, T. (2003). Detection of human papillomavirus DNA on the external genitalia of healthy men and male patients with urethritis. *Sexually Transmitted Diseases, 30*(8), 629–633. <https://doi.org/10.1097/01.OLQ.0000085184.68124.B3>
- Vasquez-Bonilla, W., Rotela-Fisch, V., & Ortiz-Martínez, Y. (2017). Virus del papiloma humano: revisión de la literatura. *Ciencia E Investigación Medico Estudiantil Latinoamericana, 22*(1), 72–74. <https://doi.org/10.23961/cimel.2017.221.749>

- Vásquez Zea, A. Z. (2014). *Identificación molecular del Virus del Papiloma Humano y su relación con la presencia de lesiones premalignas y malignas de cavidad oral en pacientes del Servicio de Oncología del Hospital III Goyeneche, Arequipa, 2013*. Universidad Católica de Santa María.
- Viscarra A., T., Brebi M., P., Andana V., A., & Sánchez G., R. (2013). Infecciones de Transmisión Sexual en Semen. El Hombre como Vector de Transmisión. *Sexual Transmission Infections in Semen. Men as Vector Transmission.*, 31(1), 254–263. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022013000100041>
- Wang, X., Zhuang, J., Wu, K., Xu, R., Li, M., & Lu, Y. (2010). Human semen: The biological basis of sexual behaviour to promote human papillomavirus infection and cervical cancer. *Medical Hypotheses*, 74(6), 1015–1016. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.01.009>
- Weaver, B. a, Feng, Q., Holmes, K. K., Kiviat, N., Lee, S.-K., Meyer, C., ... Koutsky, L. a. (2004). Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(4), 677–85. <https://doi.org/10.1086/381395>
- White, L. A. (2013). *Human Papillomavirus and vaccination of males: knowledge, beliefs and perceptions of registered nurses*.
- Wikström, A., Lidbrink, P., Johansson, B., & von Krogh, G. (1991). Penile human papillomavirus carriage among men attending Swedish STD clinics. *International Journal of STD & AIDS*, 2(2), 105–109. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1646035>
- Zúñiga Román, I., Arévalo Jaramillo, A. P., & Dalgo Aguilar, P. X. (2017). *Detección de HPV en muestras parafinadas de las regiones anogenital y orofaríngea mediante PCR tiempo real*. Universidad Técnica Particular de Loja.

IX. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROYECTO DE INVESTIGACION:

“DETECCIÓN Y GENOTIPIFICACIÓN DE INFECCIÓN GENITAL POR PAPILOMAVIRUS HUMANO EN VARONES MILITARES VOLUNTARIOS DE LIMA, PERÚ”

NOMBRE: _____

FECHA: _____

Por medio del presente documento consiento voluntariamente participar en la investigación **“Detección y genotipificación de infección genital por Papilomavirus humano en varones militares voluntarios de Lima, Perú”** y hago constar que se me ha informado claramente en qué consiste el proyecto.

Me queda claro que para mi participación en la investigación se recolectara un muestreo genital externo utilizando un hisopo embebidos con tampón estéril. Soy consciente de las condiciones en que se me toma la muestra, así como, que no interfiere con ningún tratamiento que esté recibiendo en este momento.

.....
Firma del participante

Nombre:.....

DNI:.....

.....
Firma del Testigo

Nombre:.....

DNI:.....

.....
Firma del Investigador

Nombre:.....

DNI:.....

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS CONFIDENCIALES

Responda y marque la respuesta con aspa las siguientes preguntas:

NOMRES			APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO	
FECHA DE NACIMIENTO	EDAD (AÑOS)	EDUCACIÓN (MAYOR GRADO)	OCUPACIÓN	ESTADO CIVIL	SEXO (M/F)
...../...../19.....					
SU EDAD QUE INICIO SU VIDA SEXUAL ACTIVA (AÑOS)		NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES EN TODA SU VIDA		NÚMERO DE PAREJAS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS	
		<input type="checkbox"/> 1 A 3 <input type="checkbox"/> 4 A 8 <input type="checkbox"/> 8 A 15 <input type="checkbox"/> MAYOR DE 15		<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 A 3 <input type="checkbox"/> 4 A 5 <input type="checkbox"/> MAYOR DE 5	

TIEMPO CON LA PAREJA SEXUAL, SI ES QUE TUVIERA (AÑOS/MESES)	¿ALGUNA VEZ OBSERVO VERRUGAS EN EL MIEMBRO DE SU PAREJA?	¿USA CONDÓN COMO MÉTODO ANTICONCEPTIVO?
..... AÑOS /MESES	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO RECUERDO	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> POCO FRECUENTE <input type="checkbox"/> FRECUENTE <input type="checkbox"/> SIEMPRE

¿HA TENIDO INFECCIONES SEXUALES?	OBSERVO VERRUGAS EN SU MIEMBRO	¿HA OBSERVADO ALGUNA LESIÓN O HERIDA EN SU MIEMBRO?	¿HA VISITADO A UN MÉDICO O ESPECIALISTA?
<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI CUAL(ES):	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NUNCA <input type="checkbox"/> SOLO UNA VEZ <input type="checkbox"/> Soy paciente sin tratamiento <input type="checkbox"/> Soy paciente con tratamiento

¿TIENE HIJOS?	¿PRÁCTICAS SEXUALES?	¿RELACIÓN SEXUAL CON PROSTITUTAS?	GUSTO POR	¿ES FUMADOR?
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Si es sí. ¿Cuántos hijos tiene Ud.?:.....	<input type="checkbox"/> SEXO VAGINAL <input type="checkbox"/> SEXO ANAL <input type="checkbox"/> SEXO ORAL	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> MUJERES <input type="checkbox"/> HOMBRE	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No Si es sí. Cuál es la frecuencia:.....