

### Introducción

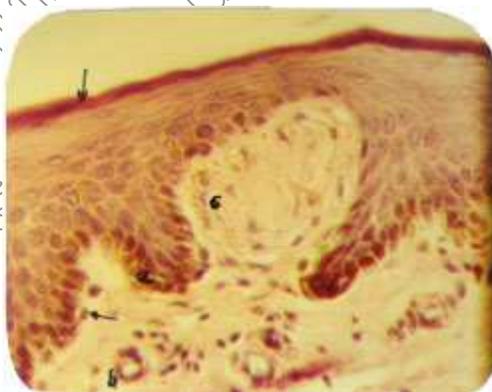
La circuncisión masculina es uno de los procedimientos quirúrgicos más antiguos y constituye una práctica habitual en religiones (judaísmo, Islam) y en algunos grupos étnicos en África subsahariana. A partir del siglo XX comenzó a ser una práctica habitual en los países anglosajones.

El primer informe sobre la asociación entre las infecciones de transmisión sexual (ITS) y la circuncisión fue realizada en 1855 por Hutchinson, quien describió que el 61% de pacientes con sífilis eran no circuncidados, contra un 19% de pacientes circuncidados.<sup>1</sup> Estudios posteriores, como los de Wilson,<sup>2</sup> Hand,<sup>3</sup> Asin<sup>4</sup> y Hammond<sup>5</sup> demostraron la misma asociación con otras ITS como el cancroide, herpes genital y gonorrea. En contrapartida, Moses (1998) realizó una revisión sobre circuncisión y prevención de ITS y demostró que la diferencia entre circuncidados y no circuncidados era mínima.<sup>6</sup>

### Bases Biológicas que Sustentan a la Circuncisión como Barrera contra las ITS

#### Queratinización de la Piel

Se ha sugerido que la capa de queratina interna del prepucio y la capa del glande son más delgadas que las capas externas del prepucio; esta debilidad podría hacer que los hombres no circuncidados sean más vulnerables a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras ITS. En los pacientes circuncidados, la capa de queratina en el glande es de mayor espesor.<sup>7-8</sup>



Glande de adulto. Nótese la epidermis ligeramente queratinizada. Las células del estrato basal están pigmentadas (a), entre ellas hay melanocitos (flecha). En la dermis se observan vasos sanguíneos (b) Coloración: Hematoxilina de Harris-Eosina.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giráldez
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	13/11	27/11



### Células Susceptibles al VIH

La diferencia entre las células inmunitarias internas y externas del prepucio ha sido un tema controvertido. En estudios recientes, se describió que las células de Langerhans y las células CD4 positivas de la parte interna del prepucio eran más susceptibles al VIH en comparación con las externas.<sup>12</sup>

### Flora Bacteriana Peniana

Price y colaboradores examinaron la flora bacteriana en 12 pacientes VIH negativos antes y después de ser circuncidados. La disminución de la flora bacteriana anaeróbica luego de la circuncisión puede incrementar la queratinización del glande, con reducción del recuento de células afines al VIH.<sup>13</sup>

### Higiene Prepucial y Humedad

O' Farrel demostró que la prevalencia de VIH es más elevada en pacientes con mayor humedad peniana (no circuncidados: 66% contra 44%)<sup>14-15</sup>

### Circuncisión y VIH

A pesar de lo expuesto, existe clara evidencia de la menor incidencia de contagio de VIH en pacientes circuncidados y controversias sobre las otras ITS. El prepucio contiene muchas células vulnerables a la infección por VIH (linfocitos T *helpers*, monocitos-macrófagos, células de Langerhans, células dendríticas foliculares). Las células dendríticas foliculares son particularmente importantes, dado que pueden fijar el virus a la superficie de la membrana e internalizarlo, para migrar por los linfáticos a lugares alejados donde se produce la propagación en el tejido linfático submucoso, con diseminación viral por la circulación sanguínea. Por lo tanto, la remoción del tejido vulnerable reduce significativamente el riesgo de infección por VIH. Se dispone de 3 trabajos prospectivos y aleatorizados, realizados en África subsahariana, que compararon la tasa de seroconversión en pacientes VIH negativos circuncidados y no circuncidados.<sup>13,14,15</sup> Estos autores demostraron que la tasa de seroconversión en sólo uno a dos años fue el doble en pacientes no circuncidados, comparados con pacientes circuncidados. Se demostró que la circuncisión reduce un 50% a 60% el riesgo de contagio de VIH en la población estudiada. Sobre este tema, el Dr. Sharlip escribió una editorial muy interesante, en *Journal of Sexual Medicine*. En el texto, se destacó tanto la necesidad de educar al público en general sobre la prevención de las ITS y el VIH como de explicar el papel de la circuncisión como una medida más en la prevención de estas



enfermedades. Asimismo, se ponderó la importancia de las prácticas sexuales seguras. Parece importante enseñar técnicas quirúrgicas de circuncisión e incluso realizar circuncisiones masivas en algunas regiones del mundo con alta incidencia de VIH.

La importancia de la circuncisión en África subsahariana es prevenir 2 millones de nuevas infecciones por VIH en los próximos 10 años, 3.7 millones de nuevas infecciones en los 10 años subsiguientes y 3 millones de muertes innecesarias en los próximos 20 años. Según el *US Census Bureau* (2008), existen 954 millones de habitantes en África; 236 millones son varones entre 15 y 49 años. Existen 76 millones de pacientes VIH negativos no circuncidados en el sur de África, de los cuales 50 millones aceptarían ser circuncidados. Se requieren 4000 cirujanos/asistentes a razón de 10 circuncisiones diarias durante 250 días para realizar 10 millones de circuncisiones en 1 año. Distintos factores económicos y socioculturales atentan contra esta posibilidad. Es importante que los profesionales dedicados a la medicina sexual y al estudio y tratamiento del VIH/sida colaboren con las naciones africanas para llevar a cabo este proyecto.

#### Circuncisión y Riesgo de Contagio Femenino

Existe controversia sobre este tema. Varios estudios muestran resultados disímiles. En un estudio (Baeten y colaboradores), no se observó incremento del riesgo de contagio en las parejas femeninas de pacientes circuncidados. Un 18% de mujeres con parejas no circuncidadas presentaron seroconversión, contra un 12% del grupo circuncidado. El riesgo de seroconversión en mujeres cuyas parejas son seropositivos fue similar que en el grupo no circuncidado.<sup>16</sup>

#### Circuncisión y Riesgo de Contagio Masculino

Buchbinder y colaboradores, en 6 ciudades de EE.UU., demostraron que el riesgo de contagio en pacientes no circuncidados era el doble que en los no circuncidados, con resultados similares a los estudios realizados en África.<sup>17</sup>

#### Circuncisión e ITS Ulcerativas

Un metaanálisis (Weiss, 2006) demostró que la circuncisión reduce el riesgo de contagio de sífilis y cancroide. Existen causas biológicas que explican la protección de la circuncisión sobre las ITS bacterianas. El prepucio promueve un área de calor, humedad y acidez que resultan necesarios para la replicación bacteriana. Además, el riesgo de contagio es mayor debido a la que la capa interna del prepucio y el área perifrenular son



más delgadas, con factibilidad de microlaceraciones durante el acto sexual, promoviendo el ingreso de gérmenes.

Con respecto al virus del herpes (HSV) tipo 2, los datos son contradictorios; se considera que la protección de la circuncisión es leve, similar a los no circuncidados. Estudios previos demostraron la efectividad de la circuncisión para reducir la tasa de seroconversión en pacientes VIH positivos. Esta diferencia entre la infección por HSV y el VIH se explica por la diferencia de los mecanismos de infección de los virus. La capa externa e interna del prepucio está compuesta por queratinocitos y la capa interna está formada además por células de Langerhans, dendríticas foliculadas y linfocitos (CD4+ y T *helper*). El HSV se replica en las células epiteliales y además infecta células de Langerhans y dendríticas foliculadas, estimulando e inhibiendo la respuesta inmune. La circuncisión reduce el área expuesta, pero además disminuye la respuesta inmune contra el HSV. El HSV se dispersa más en los genitales femeninos que el VIH, por lo tanto existen mayores áreas de contagio de mujer a hombre, aparte del prepucio. Por lo tanto, el rol de la circuncisión en la prevención del contagio del HSV es de escasa importancia.<sup>19</sup>

En contraste, el VIH no infecta las células epiteliales, pero sí afecta los linfocitos CD4+, macrófagos, células de Langerhans y dendríticas foliculadas. El VIH se une a las células dendríticas foliculadas, que migran rápidamente a los ganglios linfáticos, con dispersión viral a través de los linfocitos T CD4+. De esta manera la circuncisión reduce el contagio al disminuir el recuento de estas células. Por otra parte, el prepucio promueve un nicho para lesiones ulcerativas y microlaceraciones, lo que facilita el ingreso del VIH a macrófagos y linfocitos.<sup>20</sup>

### **Circuncisión e ITS No Ulcerativas**

Según un estudio multicéntrico realizado por Diseker y colaboradores (Estados Unidos, 2000), existe un 1.5 veces más de posibilidades de contagio de gonorrea en pacientes no circuncidados, pero no hay diferencias con la infección por clamidias.<sup>21</sup>

### **Circuncisión y Virus del Papiloma Humano**

#### **Introducción**

Las infecciones y enfermedades causadas por el virus del papiloma humano (VPH) son un problema común en todo el mundo. Además de los tumores benignos de la piel, puede también ser factor etiológico de neoplasias malignas.



Las primeras vacunas preventivas se han desarrollado y utilizado con éxito clínico a nivel mundial desde 2006, pero sólo dirigidas en un principio a mujeres. En la actualidad se ha sugerido su probable uso en hombres.

El **HPV** es un **ADN** virus, perteneciente a la familia de los parvovirus. Existen 200 serotipos, 34 de los cuales son capaces de infectar el epitelio anogenital. Se disemina por contacto directo con la lesión durante el sexo oral, vaginal o anal. Los serotipos 6 y 11 son de baja potencialidad de producir lesiones malignas y se encuentran en la mayoría de los condilomas anogenitales (verrugas). De todos modos, las lesiones son molestas para el paciente.

Los serotipos 16, 18, 31, 35, 45, 51, 52, 56, 58 y 66 son de alto riesgo y están asociados con displasia y tumores anogenitales. El HPV es un cofactor causal del cáncer de cuello uterino, siendo las cepas 16 y 18 responsables del 70% de estos tumores que provocan la muerte de 250 mil mujeres al año en el mundo. Esto lleva a que sea esta patología sea muy investigada en las mujeres. Dada la baja prevalencia de enfermedades asociadas con el HPV en el hombre, la historia natural de la infección es menos conocida y no existe ningún programa de pesquisa y tratamiento establecido. El mejor conocimiento de esta patología en el hombre será de utilidad para las mujeres, dado que son los portadores y transmisores de esta enfermedad.

Los HPV son genéticamente muy estables; infectan y se multiplican sólo en el epitelio escamoso de los seres humanos (piel, mucosas). No causa viremia. El contagio se produce por infección por un inóculo suficiente y viable (cerca de 8000 partículas virales). Tras su ingreso a la piel, se describe un cambio conformacional de la cubierta proteica del HPV antes de la infección de las células basales. Aproximadamente 40 serotipos pueden invadir mucosas (anogenital, faringea, bucal); estos subtipos tienen diferente potencial oncogénico (bajo o alto riesgo).

La vía de contagio es predominantemente sexual. En personas con penetración anal, el virus actúa de la misma manera que en el cérvix uterino, lo que lleva a un incremento del carcinoma anorrectal en la población homosexual. Lo propio ocurre con el sexo oral, con aumento de la incidencia de carcinoma orofaríngeo. La utilización correcta de preservativos reduce el riesgo de contagio, pero no lo evita.

### Consecuencias Clínicas

El periodo de incubación varía de 3 semanas a 9 meses luego de una relación sexual con una persona infectada. El 14% de los pacientes previamente negativos presentará algún tipo de manifestación clínica durante el transcurso del periodo de incubación.



Un 33% de los infectados presentarán regresión espontánea de la enfermedad en los primeros 6 meses de aparecida la lesión, lo que demuestra que la inmunidad juega un papel importante. El serotipo 6 es el hallado con más frecuencia en lesiones de bajo riesgo, mientras que el serotipo 16 es el más común en lesiones de alto riesgo.

El carcinoma de pene es en general de origen escamoso. Se diferencia el carcinoma *in situ* (enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat) y el carcinoma invasivo. Tiene una incidencia de 1 en 100 mil y el 95% de los casos se asocia con cepas de HPV de alto riesgo. Los serotipos 6 y 11 se encuentran en el carcinoma verrugoso y las variantes 16, 18 y 54 en el carcinoma invasor.

La enfermedad de Bowen es en general de comportamiento benigno, con rara progresión a carcinoma invasor. Es más frecuente en jóvenes. En cambio, la eritroplasia de Queyrat puede progresar a carcinoma invasor en el 30% de los pacientes; es más frecuente en pacientes añosos, no circuncidados. Ante la sospecha clínica o duda diagnóstica es recomendable realizar una biopsia antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento.

#### HPV Subclínico

Es la presentación más frecuente. Está presente en el 50% a 90% de los pacientes con parejas con HPV, según diferentes autores. Se diagnostica mediante el análisis con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa de tejido genital (ADN de HPV). No tiene ninguna utilidad clínica ni terapéutica, dado a que no existe una zona específica para tratar al tratarse de una enfermedad distribuida todo el epitelio anogenital. De esto surge la escasa utilidad que tiene la penoscopia para el diagnóstico y tratamiento.<sup>23</sup> En cambio, otros autores<sup>26</sup> avalan el uso de la penoscopia con fines diagnósticos. Desde el punto de vista actual, no se realiza en la práctica urológica diaria.

#### Tratamiento

Es importante aclararle al paciente que se trata la lesión visible y que el tratamiento no es curativo y que la enfermedad puede recidivar.

Se puede tratar con tópicos con ácido tricloroacético al 50% a 90%, podofilino al 0.5%, escisión quirúrgica, crioterapia, laserterapia con CO<sub>2</sub> o neodimio-itrio (NYag) o imiquimod.

Con respecto a las vacunas existen 2 tipos: bivalente (Cervarix®: serotipos 16 y 18) y tetravalente (Gardasil®: serotipos 6, 11, 16 y 18) aprobadas para su uso en mujeres jóvenes. Existen controversias sobre su utilidad en varones, aunque ya fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su aplicación.



El mecanismo exacto de acción del imiquimod es desconocido; se presume que activa los receptores tipo *toll* (TLR7) de las células inmunitarias, provocando secreción de interferón alfa, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, así como activación de las células de Langerhans que migran a los ganglios linfáticos para estimular el sistema inmune.

### Circuncisión y HPV

La prevalencia de HPV ha aumentado significativamente en los países en desarrollo. El virus se asocia con cáncer cervical y peniano. Cupp y colaboradores encontraron que el 55% de los pacientes con cáncer peniano habían sido infectados por HPV.<sup>22</sup>

Los tipos de HPV de alto riesgo como los 16 y 18 tienden a ser detectados en lesiones premalignas o malignas y están muy asociados con cánceres de cuello uterino y pene. El papel preventivo de la circuncisión para esta neoplasia es controvertido. En hombres circuncidados, las lesiones asociadas con HPV son tan o más comunes que en los individuos no circuncidados. Por lo tanto, la circuncisión no demostró ser un factor pronóstico significativo en el cáncer de pene. Se señala que Montes de Oca y colaboradores demostraron menor incidencia de lesiones por HPV en pacientes no circuncidados.

Aunque se ha insinuado que el esmegma es carcinogénico, no existe evidencia suficiente que confirme esta sospecha. Algunos autores encontraron que las parejas femeninas de hombres circuncidados tienen un riesgo bajo de cáncer cervical, pero otros autores sostienen lo contrario.

### Vacuna contra el HPV en Hombres

La relación causal entre la infección por HPV de alto riesgo y el cáncer de cuello uterino (su incidencia es 10 veces mayor, en comparación con los carcinomas de pene) explica el motivo por el cual los ensayos de para la vacuna preventiva fueron realizados principalmente en las mujeres. Así, su aplicación se recomendó por primera vez en 2006 sólo para la prevención del cáncer de cuello uterino.

Actualmente podría considerarse una intervención preventiva en ambos sexos contra las verrugas genitales. En 2009, la FDA aprobó la vacuna tetravalente para los hombres a partir de los 9 años. Canadá y Australia la incorporaron al calendario de vacunación en niños en 2012 y 2013, respectivamente. A pesar de los éxitos indiscutibles en todo el mundo de la vacunación preventiva contra el HPV, la controversia sobre su utilidad en varones continúa en algunos países.



### **Conclusiones**

La circuncisión es uno de los procedimientos quirúrgicos más antiguos. En la actualidad es una práctica frecuente, ya sea por motivos religiosos o por indicaciones médicas. Se calcula que 1 de cada 6 hombres se encuentra circuncidado.

Es útil en la prevención del contagio del VIH, reduciendo la tasa de seroconversión en un 50% según algunos trabajos.<sup>13-15</sup> Si bien es poco útil en la prevención del HSV tipo 2, reduce el contagio de sífilis, chancroide y gonococcia, pero no así el de clamidias.

En relación con el HPV, se describe su asociación con los tumores de cuello uterino y región anorrectal. Se define al HPV como la ITS de mayor incidencia; existe controversia sobre la infección por HPV y la circuncisión. Esta afección se aborda con múltiples tratamientos efectivos, si bien no es curable. Las vacunas contra HPV en el hombre podrían representar una opción importante.

### **Bibliografía**

- 1-Hutchinson J. On the influence of circumcision in preventing syphilis. Med Times Gazette 1855;32:542-3.
- 2-Wilson RA. Circumcision and venereal disease. Can Med Assoc J 1947;56:54-6. 4 American Academy
- 3-Hand EA. Circumcision and venereal disease. Arch Dermatol Syphilol 1949;60:341-6.
- 4-Asin J. Chancroid; a report of 1,402 cases. Am J Syph Gonorrhoea Vener Dis 1952;36:483-7.
- 5-Hammond GW, Slutchuk M, Scatliff J, et al. Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. Rev Infect Dis 1980;2:867-79.
- 6- Moses S, Bailey RC, Ronald AR. Male circumcision: assessment of health benefits and risks. Sex Transm Infect 1998;74:368-73.
- 7-Patterson BK, Landy A, Siegel JN et al. Susceptibility to human immunodeficiency virus 1 infection of human foreskin and cervical tissue grown in explant culture. Am.J. Pathol. 2002; 161: 867-73.
- 8-McCoombe SG, Short RV. Potential HIV-1 target cells in the human penis. AIDS 2006; 20: 1491-5.
- 9-Fahrback KM, Barry SM, Anderson MR et al. Enhanced cellular responses and environmental sampling within inner foreskin explants: implications for the foreskin's role in HIV transmission. Mucosal Immunol. 2010; 3:410-14
- 10-Price LB, Liu CM, Johnson KE et al. The effect of circumcision on the penis microbiome. PLoS One 2010; 5: e8422.
- 11-O'Farrell N, Morison L, Moodley P et al. Association between HIV and subpreputial penile wetness in uncircumcised men in South Africa. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2006; 43: 69-77.
- 12-O'Farrell N, Morison L, Chung CK. Low prevalence of penile wetness among male sexually transmitted infection clinic attendees in London. Sex. Transm. Dis. 2007; 34:408-9.



- 13-Auvert B, Taljaard D, Lagarde E et al. Randomized, controlled intervention trial of male Circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med.* 2005; 2 (e298): 1112–22.
- 14-Bailey RC, Moses S, Parker CB et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 643–56.
- 15-Gray RH, Kigozi G, Serwadda D et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomized trial. *Lancet* 2007; 369: 657–66.
- 16-Baeten JM, Donnell D, Kapiga SH et al. Male circumcision and risk of male-to-female HIV-1 transmission: a multinational prospective study in African HIV-1-serodiscordant couples. *AIDS* 2010; 24:737–44.
- 17-Buchbinder SP, Vittinghoff E, Heagerty PJ et al. Sexual risk, nitrite inhalant use, and lack of circumcision associated with HIV seroconversion in men who have sex with men in the United States. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005; 39: 82–9.
- 18-Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK et al. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex. Transm. Infect.* 2006; 82: 101–10.
- 19-Pollara G, Speidel K, Samady L, et al. Herpes simplex virus infection of dendritic cells: balance among activation, inhibition, and immunity. *J Infect Dis* 2003;187:165–78.
- 20-Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, et al. DC-SIGN, a dendritic cells specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000;100:587–97. Male circumcision and STI 109
- 21-Diseker RA, Peterman TA, Kamb ML et al. Circumcision and STD in the United States: cross sectional and cohort analyses. *Sex. Transm. Infect.* 2000; 76: 474–9.
- 22-Cupp MR, Malek RS, Goellner JR et al. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J. Urol.* 1995; 154: 1024–9.
- 23-Montes de Oca, Momesso A, Becher E. y cols. Diagnóstico, tratamiento tópico y evolución del HPV en el hombre. *Rev Arg Urol.* 59:4: 203, 1994
- 24-Lu B, Wu Y, Nielson CM et al. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J. Infect. Dis.* 2009; 199: 362–71.
- 25-Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM et al. The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women. *Int. J. Cancer* 1989; 44: 199–203.
- 26-Del Pazo R, Lukaszuk B, Leite M, Iribas JL. Detección De La Infección Por Virus Papiloma Humano En Hombres. *Penoscopia Como Método De Cribado.* *Rev Argent Dermatol* 2008; 89: 146-152.