



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

**Tesis doctoral:**

**El Rol de la Circuncisión Masculina en la Infección Genital por el Virus del Papiloma Humano**

---

**The Role of Male Circumcision in Genital Human Papillomavirus Infection**

**Doctoranda:**

**Ginesa Albero Abril**

g.albero@iconcologia.net

**Tesis doctoral adscrita al**

*Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva*

*Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)*

*Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública*

**Directores:**

***Mireia Diaz Sanchis***

*Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer*

*Institut Català d'Oncologia (ICO), IDIBELL*

*Departamento de Economía e Història Econòmica*

*Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)*

***Xavier Castellsagué Piqué***

*Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer*

*Institut Català d'Oncologia (ICO), IDIBELL*

**Tutor:**

***Ferran Torres Benítez***

*Bioestadística i Plataforma de Gestió de Dades,*

*Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),*

*Hospital Clinic*

*Unitat de Bioestadística, Facultat de Medicina,*

*Universitat Autònoma de Barcelona*

**Barcelona 2017**

*Cubierta: Pixabay.com*

*A Xavi per donar-me l'oportunitat de fer aquesta tesi*

*A Jose i als meus fills Ferran i Bernat que fan que tot sigui millor*

*A mi madre y a mi familia por su apoyo incondicional*



## AGRADECIMIENTOS Y FINANCIACIÓN

---

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lloc vull agrair a la meua directora Mireia Diaz ja que gràcies a ella he pogut acabar aquesta tesis. Gràcies Mireia per ajudar-me sempre en tot el que he necessitat i per ser una gran professional. Tu em vas presentar al Xavi, el meu director de tesi original, per això també vaig voler que fossis tu la meua directora de tesi, tot quedava lligat.

Gràcies Xavi per ser el millor director de tesi que podia tenir. Tot i que ja no estàs m'has acompanyat en tot moment. Gràcies Xavi pel teu suport, per tenir cura de mi i sempre estar disponible. Tu em vas introduir al VPH i a la circumcisió masculina. Gràcies Xavi per donar-me l'oportunitat de treballar amb tu gairebé 15 anys i per estar sempre al meu costat.

Gràcies als meu companys de feina pel bon ambient i suport durant l'elaboració d'aquesta tesi, i unes gràcies especials per:

Laia B per la teva comprensió i el teu recolzament per poder acabar aquesta tesis.

Silvia per la teva calidesa, el teu interès i recolzament, sobretot en els moments crítics.

Xavier per la teva saviesa, consells i donar-me totes les facilitats per poder fer aquesta tesis.

Cati per estar disposada sempre a donar-me un cop de mà.

Esther per escoltar sempre i ser-hi en el moments bons i en els difícils.

Vane per la teva amistat i les celebracions compartides. Tu has entès molt bé totes les etapes.

Toni A pel teu humor i les grans converses.

Gràcies companys Jesús, Cris, Toni B, Nati, Ion i Angela per tota la vostra ajuda quan l'he necessitat.

Gràcies companys pels bons moments del dinar: Raquel, Laia A, Maria, Mercè, Sara, Bea, Paula, Marisa, Marta i tothom del PREC que en algun moment o altre meu donat el vostre suport: gràcies!

Anna - Thank you for trusting me with your project. I am so grateful to have participated in the HIM study where I have had the opportunity to work with renowned researchers and incredible data.

Thank you the HIM Study teams in the USA, Brazil and Mexico. Also I would like to thank men who provided personal information and biological samples for the study HIM.

Massimo - Thank you for looking out for me and making sure I had the space and resources to work.

A nivel personal quiero agradecer en primer lugar a Jose mi apoyo principal. Mi vida a tu lado es maravillosa, gracias por la familia que tenemos. Ferran i Bernat, gràcies per fer-me apreciar els petits detalls. No sabia que es podia estimar tant, heu trencat l'escala.

También quiero agradecer a las amigas que han estado a mi lado en todo este tiempo: Cris L, Cris C, Mari, Raquel y Maria Ángeles, gracias por vuestra amistad.

Y por último quiero dar las gracias a toda mi familia. Sobre todo a mi madre Antonia, a mi hermano Miguel, a mis abuelos Encarna y Salvador y a los hermanos de mi madre, Salvi, Paco, Cristobal, Fina, Antonio, Juana y Encarna y a mis tíos Amparo, Brígida, Alberto, Juanjo, Paco y Cati. Y a mis primos Bruno, Alberto AA, Miguel, Cristobal, Jessi, Dani, Eva, Oscar, Maite, Sonia, Sandra, Alberto B, Carlos y Alberto A. Gracias por ayudarme a crecer, gracias por las quedadas, las comidas y el tiempo juntos. Sin vosotros estaría perdida.



## **FINANCIACIÓN**

El trabajo ha sido parcialmente financiado por becas de la European Community [CI 1-0371-F(CD)], del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) de España (86/753, 87/1513, 88/2049, 90/0901, 95/0955, 01/1237, 01/1236 y BAE 01/5013), del Programa Interministerial de Investigación y Desarrollo de España (SAF 96/0323), del Instituto de Salud Carlos III de España (becas FIS PI030240, FIS PI061246, RCESP C03/09, RTICESP C03/10, RTIC RD06/0020/0095 y CIBERESP), de la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya (AGAUR 2005SGR 00695, 2009SGR1026 y 2009 BE-2 001444), y de la Fundación Marató de TV3 (051530), quienes no tuvieron ningún papel en la recolección, análisis e interpretación de los resultados.

# ÍNDICE GENERAL

---

<b>PORTADA</b>	<b>1</b>
<b>AGRADECIMIENTOS Y FINANCIACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>ÍNDICE GENERAL</b>	<b>9</b>
Índice de figuras	13
Índice de tablas	14
Abreviaturas	15
Publicaciones	16
Publicaciones incluidas en la tesis doctoral	16
Otras publicaciones del doctorando relacionadas con la tesis doctoral	16
Resumen/Abstract/Resum	18
<b>SECCIÓN 1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
<b>1. El virus del papiloma humano en los hombres</b>	<b>22</b>
1.1. El virus del papiloma humano	22
1.2. La transmisión de la infección por el VPH	23
1.3. Factores de riesgo para la incidencia de la infección por el VPH	25
1.4. Factores de riesgo para la infección persistente por el VPH o progresión a cáncer	27
1.5. Técnicas de detección del VPH	28
1.6. Tipos de muestras para la detección del VPH	29
<b>2. Epidemiología de las infecciones por el VPH en los hombres y la     carga de enfermedad asociada</b>	<b>31</b>
2.1. Prevalencia del VPH en el área genital	31
2.2. Incidencia y resolución del VPH en el área genital	33
2.3. Carga de enfermedad asociada a la infección por el VPH	34
2.3.1. VPH en el pene	36
2.3.2. VPH anal	36
2.3.3. VPH en cabeza y cuello	37
2.3.4. VPH y verrugas anogenitales	38
2.3.5. VPH y papilomatosis respiratoria recurrente	39
<b>3. Prevención del VPH</b>	<b>41</b>
3.1. Vacunas del VPH	41

3.2.	Cribado de los cánceres asociados al VPH	43
3.3.	Preservativo y circuncisión masculina	44
4.	<b>Circuncisión masculina</b>	<b>45</b>
4.1.	Factores determinantes de la circuncisión masculina	45
4.2.	Prevalencia de la circuncisión masculina	46
4.3.	Circuncisión masculina y VPH	47
4.4.	Circuncisión masculina y otras enfermedades de transmisión sexual	48
4.4.1.	Circuncisión masculina y VIH	48
4.4.2.	Circuncisión masculina y otras ITS	49
4.4.3.	Circuncisión masculina y ITS en la pareja femenina	50
4.5.	Circuncisión masculina, lesiones precancerosas y cáncer	51
4.6.	Circuncisión masculina y otras condiciones	52
<b>SECCIÓN 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>		<b>55</b>
5.	<b>Hipótesis</b>	<b>56</b>
6.	<b>Objetivos</b>	<b>56</b>
<b>SECCIÓN 3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS</b>		<b>59</b>
7.	<b>Metodología</b>	<b>60</b>
7.1.	Revisión sistemática y metanálisis	60
7.1.1.	Extracción de los datos	61
7.1.2.	Análisis estadístico	62
7.2.	El estudio HIM	63
7.2.1.	Análisis de la prevalencia del VPH genital según la CM	66
7.2.2.	Análisis de la incidencia del VPH genital según la CM	67
7.2.3.	Análisis de la resolución del VPH genital según la CM	68
8.	<b>Resultados</b>	<b>70</b>
8.1.	Revisión sistemática y metanálisis	70
8.1.1.	Asociación entre la CM y el VPH genital	70
8.1.2.	Asociación entre la CM y las verrugas genitales	74
8.1.3.	Evaluación del sesgo de publicación	74
8.2.	El estudio HIM	75
8.2.1.	La CM y la prevalencia del VPH genital en el estudio HIM	75
8.2.2.	La CM y la incidencia del VPH genital en el estudio HIM	78
8.2.3.	La CM y la resolución del VPH genital en el estudio HIM	83

<b>SECCIÓN 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b>	<b>87</b>
<b>9. <i>Discusión</i></b>	<b>88</b>
<b>9.1. La circuncisión masculina y la prevalencia del VPH genital</b>	<b>88</b>
9.1.1. La circuncisión masculina y las verrugas genitales	93
<b>9.2. La circuncisión masculina y la incidencia del VPH genital</b>	<b>93</b>
<b>9.3. La circuncisión masculina y la resolución del VPH genital</b>	<b>94</b>
<b>9.4. Cómo la circuncisión masculina reduce la infección por el VPH</b>	<b>96</b>
<b>9.5. Limitaciones</b>	<b>96</b>
<b>9.6. Puntos fuertes</b>	<b>98</b>
<b>10. <i>Conclusiones/Conclusions/Conclusions</i></b>	<b>100</b>
<b>SECCIÓN 5. EPÍLOGO</b>	<b>103</b>
<b>11. <i>Líneas de investigación futuras</i></b>	<b>104</b>
<b>12. <i>Implicaciones en salud pública</i></b>	<b>106</b>
<b>ANEXO</b>	<b>109</b>
<b>Índice de figuras y tablas</b>	<b>110</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>131</b>
<b>ARTÍCULOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	<b>149</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Árbol filogenético de los tipos de virus del papiloma humano.....	22
Figura 2.	Historia natural de la infección por el VPH en los hombres.....	25
Figura 3.	Prevalencia de VPH según la edad y potencial oncogénico en el estudio americano HIM (izquierda) y en Dinamarca (derecha).....	32
Figura 4.	Prevalencia de VPH anal y de VPH16 en hombres y mujeres VIH-negativos.....	37
Figura 5.	Prevalencia de la CM categorizada a nivel de país como <20%, 20-80% y >80% a partir de datos de Encuestas de Demografía y Salud (EDS) y datos publicados en la literatura.....	46
Figura 6.	Metanálisis de los estudios que reportan la asociación de la CM y el VPH genital en los hombres.....	73
Figura 7.	Metanálisis de los estudios que reportan la asociación de la CM y la presencia de verrugas genitales en los hombres.....	74
Figura 8.	Curvas de Kaplan Meier de la incidencia acumulada del VPH global, VPH oncogénicos, VPH no oncogénicos y VPH16 según el estado de la CM: A) Incidencia del VPH global, B) Incidencia de los VPH oncogénicos, C) Incidencia de los VPH no oncogénicos, D) Incidencia del VPH16.....	79
Figura 9.	Curvas de Kaplan Meier del tiempo hasta la resolución de la infección incidente del VPH global, VPH oncogénicos, VPH no oncogénicos y VPH16 según el estado de la CM: A) Resolución del VPH global, B) Resolución de los VPH oncogénicos, C) Resolución de los VPH no oncogénicos, D) Resolución del VPH16.....	83

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Prevalencia del VPH en el área genital externa en diferentes grupos.....	33
Tabla 2.	Número estimado de casos nuevos de cáncer atribuibles al VPH por localización anatómica, sexo, edad y estado de desarrollo en el 2012.....	35
Tabla 3.	Historia natural del VPH en los hombres participantes en el estudio HIM por localización anatómica de la infección.....	38
Tabla 4.	Asociación entre la circuncisión masculina y la prevalencia del VPH genital en los hombres.....	77
Tabla 5.	Incidencia del VPH según el estado de la circuncisión masculina.....	81
Tabla 6.	Asociación entre la circuncisión masculina y la incidencia de la infección por el VPH genital.....	82
Tabla 7.	Resolución del VPH según el estado de la circuncisión masculina.....	85
Tabla 8.	Asociación entre la circuncisión masculina y la resolución de la infección por el VPH genital.....	86
Tabla 9.	Resumen de los estudios que reportan la asociación entre la circuncisión masculina y la prevalencia del VPH genital en los hombres.....	92

## ABREVIATURAS

a. C.:	Antes del nacimiento de Cristo
AHR:	Hazard ratio ajustada
AR:	Alto riesgo
BR:	Bajo riesgo
CASI:	Computer-Assisted Self-Interviewing o cuestionario autoadministrado con ordenador
CCU:	Cáncer de cuello uterino
CIN:	Neoplasia intraepitelial cervical
CM:	Circuncisión masculina
d. C.:	Después del nacimiento de Cristo
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EDS:	Encuestas de Demografía y Salud
EMA:	European Medicines Agency
EUA:	Estados Unidos de América
FA:	Fracción atribuible
FDA:	Food and Drug Administration
GSK:	GlaxoSmithKline
HIM:	Infección por el VPH en los hombres (HPV in men)
HR:	Hazard ratio o razón de riesgos instantáneos
HSH:	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
HSHM:	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y mujeres
HSM:	Hombres que tienen relaciones sexuales con mujeres
I.C. 95%:	Intervalo de confianza al 95%
IARC:	Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer
Inf.:	infecciones
ITS:	Infección de transmisión sexual
NE:	No estimable
No.:	Número
OMS:	Organización mundial de la salud
OR:	Odds ratio o razón de posibilidades
PA:	Personas-año
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
PeIN:	Neoplasia intraepitelial de pene
PR:	Prevalence ratio o razón de prevalencias
PRR:	Papilomatosis respiratoria recurrente
RIQ:	Rango intercuartil
RR:	Riesgo relativo
STM:	Medio de transporte estándar
VAG:	verrugas anogenitales
VG:	Verrugas genitales
VHS-2:	Virus del herpes simple tipo 2
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH:	Virus del papiloma humano



### PUBLICACIONES

#### Artículos incluidos en la tesis doctoral

1. Bosch FX, **Albero G**, Castellsagué X. Male circumcision, human papillomavirus and cervical cancer: from evidence to intervention. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009 Jan;35(1):5-7.
2. **Albero G**, Castellsagué X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2012 Feb;39(2):104-13.
3. **Albero G**, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Fulp W, Papenfuss MR, Nyitray AG, Lu B, Castellsagué X, Abrahamsen M, Smith D, Bosch FX, Salmerón J, Quiterio M, Giuliano AR. Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 17;13:18.
4. **Albero G**, Castellsagué X, Lin HY, Fulp W, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Papenfuss M, Abrahamsen M, Salmerón J, Quiterio M, Nyitray AG, Lu B, Bosch FX, Giuliano AR. Male circumcision and the incidence and clearance of genital human papillomavirus (HPV) infection in men: the HPV Infection in men (HIM) cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014 Feb 10;14:75.

#### Artículos relacionados y no incluidos en la tesis doctoral

- Giuliano AR, Nyitray AG, **Albero G**. Male circumcision and HPV transmission to female partners. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):183-4. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62273-8. Epub 2011 Jan 6. PubMed PMID: 21216001.
- Castellsagué X, **Albero G**, Bosch FX. La circuncisión masculina puede reducir el riesgo de contraer algunas enfermedades de transmisión sexual. *UAB Divulga*. 04/2009 - Medicina y Salud.

- Castellsagué X, **Albero G**, Clèries R, Bosch FX. HPV and circumcision: a biased, inaccurate and misleading meta-analysis. *J Infect.* 2007 Jul;55(1):91-3; author reply 93-6. Epub 2007 Apr 11. PubMed PMID: 17433445.
- Castellsagué X, Peeling RW, Franceschi S, de Sanjosé S, Smith JS, **Albero G**, Díaz M, Herrero R, Muñoz N, Bosch FX; IARC Multicenter Cervical Cancer Study Group. Chlamydia trachomatis infection in female partners of circumcised and uncircumcised adult men. *Am J Epidemiol.* 2005 Nov 1;162(9):907-16. Epub 2005 Sep 21. PubMed PMID: 16177149

### RESUMEN/ABSTRACT/RESUM

#### Resumen

Introducción: El efecto protector de la circuncisión masculina (CM) y la infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) y las enfermedades relacionadas no ha sido consistente en todos los estudios.

Objetivo: El objetivo de esta tesis ha sido estudiar el rol de la CM en la infección por el VPH genital en los hombres.

Metodología: En primer lugar, se examinó el efecto de la CM en la infección de VPH en el pene mediante revisiones sistemáticas de la literatura para poder evaluar el efecto de la CM con distintos indicadores de la infección por el VPH. En segundo lugar, se evaluó la asociación entre la CM y la prevalencia, la incidencia y la resolución del VPH genital en los hombres en el estudio prospectivo HIM. Con un total de 4074 hombres entre 18-70 años de Brasil, México y los Estados Unidos de América es uno de los estudios más grandes realizado hasta la fecha que permite explorar estas asociaciones. Para la detección de ADN del VPH, se combinaron en una única muestra células exfoliadas del surco coronal/glande, cuerpo del pene y escroto.

Resultados: Los resultados del metanálisis muestran una prevalencia global de VPH genital menor entre los hombres circuncidados en comparación a los hombres no circuncidados. En cambio, la CM no está asociada con una reducción de la incidencia o un aumento de la resolución del VPH. La CM no está asociada con una reducción en la prevalencia de las verrugas genitales. Los resultados del estudio HIM indican que la prevalencia de VPH genital es menor entre los hombres circuncidados en comparación a los hombres no circuncidados pero sólo con los tipos de VPH no oncogénicos. La CM no está asociada con la incidencia o la resolución del VPH, excepto para ciertos tipos específicos de VPH.

Conclusiones: Esta tesis muestra que no existe una asociación clara entre la CM y las diferentes medidas de la infección por el VPH genital en los hombres. La combinación de diferentes localizaciones del pene y del escroto probablemente limita la capacidad para identificar un efecto de la CM en la infección por el VPH en el pene distal, la zona probablemente más protegida por la eliminación del prepucio.

## **Abstract**

Background: The protective effect of male circumcision (MC) and genital human papillomavirus (HPV) infection and related diseases has not been consistent across all studies.

Objective: The purpose of this thesis was to study the association between MC and genital HPV infection in men.

Methods: First, we examined the effect of MC on HPV infection in the penis by systematic reviews of the literature to be able to evaluate the effect of MC with different indicators of HPV infection. Second, we evaluated the association between MC and the prevalence, incidence and clearance of genital HPV infection in men in the prospective HIM study. A total of 4074 men between 18-70 years were enrolled in a study conducted in Brazil, Mexico and the United States of America. It is one of the largest studies conducted to date to explore these associations. Exfoliated cell specimens from the coronal sulcus/glans, penile shaft, and scrotum were collected and combined into one sample per person for HPV DNA detection.

Results: The meta-analysis results show an overall reduction in the prevalence of genital HPV infection among circumcised men compared to uncircumcised men. In contrast, MC is not associated with the incidence and clearance of genital HPV infection. MC is not associated with a reduction in the prevalence of genital warts. The results of the HIM study indicate that the prevalence of genital HPV is lower among circumcised men compared to uncircumcised men but only with non-oncogenic HPV types. MC is not associated with the incidence and clearance of genital HPV infection, except for certain HPV types.

Conclusions: This thesis shows that the association between MC and different measures of genital HPV infection in men is no clear. The combination of different locations of the penis and scrotum probably limits the ability to identify an effect of MC on HPV infection in the distal penis, the area most likely protected by removal of the foreskin.

### Resum

Introducció: L'efecte protector de la circumcisió masculina (CM) i la infecció genital pel virus del papil·loma humà (VPH) i les malalties relacionades no ha estat consistent en tots els estudis.

Objectiu: L'objectiu d'aquesta tesi ha estat estudiar el paper de la CM en la infecció pel VPH genital en els homes.

Metodologia: En primer lloc, es va examinar l'efecte de la CM en la infecció de VPH en el penis mitjançant revisions sistemàtiques de la literatura per poder avaluar l'efecte de la CM amb diferents indicadors de la infecció pel VPH. En segon lloc, es va avaluar l'associació entre la CM i la prevalença, la incidència i la resolució del VPH genital en els homes en l'estudi prospectiu HIM. Amb un total de 4074 homes entre 18-70 anys de Brasil, Mèxic i els Estats Units d'Amèrica és un dels estudis més grans realitzat fins a la data que permet explorar aquestes associacions. Per a la detecció d'ADN del VPH, es van combinar en una única mostra cèl·lules exfoliades de la corona/gland del penis, cos del penis i escrot.

Resultats: Els resultats de la metanàlisi mostren una prevalença global de VPH genital menor entre els homes circumcidats en comparació als homes no circumcidats. En canvi, la CM no està associada amb una reducció de la incidència o un augment de la resolució del VPH. La CM no està associada amb una reducció en la prevalença de les berrugues genitals. Els resultats de l'estudi HIM indiquen que la prevalença de VPH genital és menor entre els homes circumcidats en comparació als homes no circumcidats però només amb els tipus de VPH no oncogènics. La CM no està associada amb la incidència o la resolució del VPH, excepte per a certs tipus específics de VPH.

Conclusions: Aquesta tesi mostra que no hi ha una associació clara entre la CM i les diferents mesures de la infecció pel VPH genital en els homes. La combinació de diferents localitzacions del penis i l'escrot probablement limita la capacitat per identificar un efecte de la CM en la infecció pel VPH al penis distal, la zona probablement més protegida per l'eliminació del prepuci.

## SECCIÓN 1. INTRODUCCIÓN

---

# 1. El virus del papiloma humano en los hombres

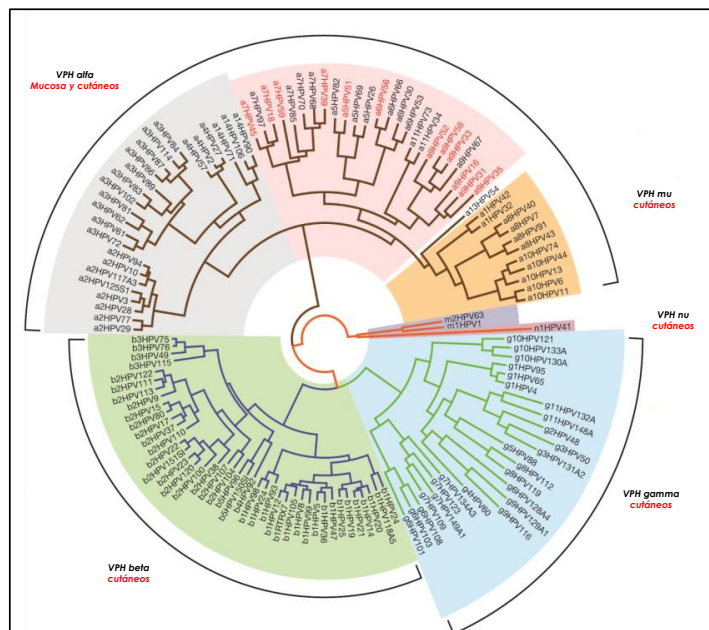
## 1.1. El virus del papiloma humano

El virus del papiloma son grupos diversos de virus ADN pertenecientes a la familia de los Papillomaviridae<sup>1</sup>. Estos virus han evolucionado junto a las especies de aves, mamíferos y reptiles durante más de 300 millones de años actuando como huéspedes<sup>2,3</sup>, pero el virus del papiloma humano (VPH) es el que se ha estudiado de forma más extensa<sup>4</sup>.

Hasta la fecha, se conocen más de 170 tipos virales diferentes<sup>1</sup> que según la similitud de su genoma se dividen en cinco grupos<sup>5</sup> (**Figura 1**): los VPH alfa (aproximadamente 30 tipos de VPH que infectan la mucosa del área genital así como varios tipos de VPH cutáneos); los VPH beta (un gran grupo de VPH cutáneos) y los VPH mu, los nu y los gamma (VPH cutáneos). Los grupos de orden inferior denominados especies, presentan una estrecha relación filogenética y poseen propiedades biológicas similares<sup>6</sup>.

Los VPH también pueden agruparse de acuerdo a las áreas del cuerpo donde se encuentra la infección: la piel externa, el área anogenital y la cavidad oral<sup>7</sup>.

**Figura 1.** Árbol filogenético de los tipos de virus del papiloma humano.



El VPH causa una amplia variedad de enfermedades, desde lesiones benignas hasta tumores invasivos<sup>7</sup>. La primera evidencia de asociación entre el cáncer humano y ciertos tipos de VPH se propuso a mediados de los 70 por zur Hausen y colaboradores<sup>8</sup> quienes empezaron a investigar el posible papel del VPH en el cáncer de cuello uterino (CCU). En el 2009, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificó 12 tipos de VPH (VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) como carcinógenos para los humanos (Grupo 1)<sup>9</sup> por su asociación con el CCU, los llamados VPH de alto riesgo (AR) o tipos oncogénicos. Estos 12 tipos de VPH pertenecen al grupo de especies filogenéticas de AR alfa 5, 6, 7, 9 y 11 (**Figura 2**). El riesgo de cáncer es mayor para el VPH16 en comparación a otros tipos de VPH de AR. El resto de tipos de VPH de AR de las especies filogenéticas alfa (VPH26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97) se clasificaron como posibles cancerígenos (Grupo 2B), a excepción del VPH68, que se clasificó como probablemente carcinógeno en humanos (Group2A). Los tipos de VPH6 y VPH11 que pertenecen a la especie 10 del grupo alfa pueden causar condilomas genitales benignos y son los denominados VPH de bajo riesgo (BR) o tipos no oncogénicos.

Los VPH de AR se consideran la causa necesaria para el desarrollo del CCU y están asociados con otros cánceres anogenitales (vagina, vulva, pene y ano) y cánceres de orofaringe (cánceres de la parte central de la garganta, incluyendo el paladar blando, la base de la lengua y las amígdalas) tanto en mujeres como en hombres. La historia natural de las enfermedades asociadas a la infección por VPH en las mujeres se ha estudiado ampliamente mientras que en los hombres la información es limitada, aunque hay diversos estudios en curso.

## **1.2. La transmisión de la infección por el VPH**

La infección genital por el VPH representa una de las enfermedades de transmisión sexual en ambos sexos más común<sup>10</sup>. La mayoría de estas infecciones son asintomáticas y transitorias, pero el virus puede activarse por la presencia de ciertos factores ambientales, hormonales u otros, meses o años más tarde. Solamente un porcentaje pequeño de las infecciones persisten al

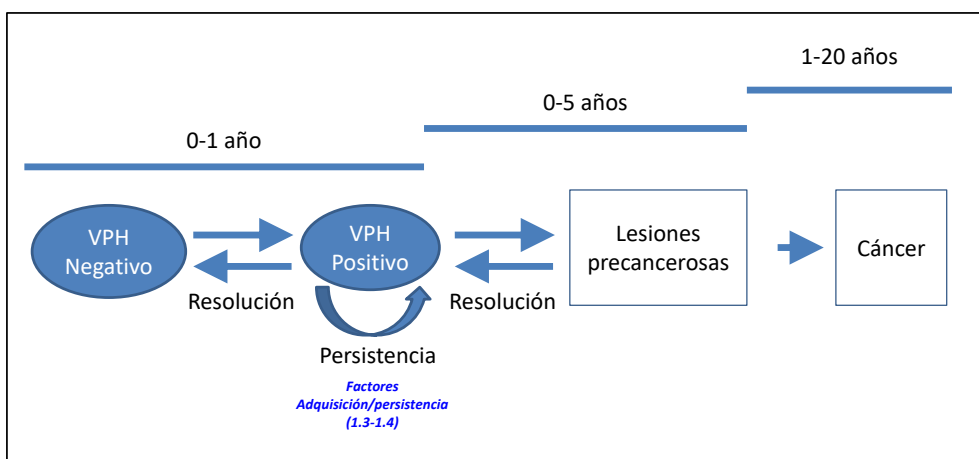


cabo del tiempo provocando lesiones que podrían evolucionar a lesiones precancerosas o cáncer al cabo de los años.

La evidencia científica confirma que la transmisión se produce principalmente a través de contactos sexuales, sobre todo durante el coito vaginal y anal<sup>11</sup>. Aun así, también se han descrito otros modos de transmisión a través del contacto sexual sin penetración, incluyendo el contacto oral-genital, la transmisión de las manos a los genitales, mediante juguetes sexuales y quizá la autoinoculación, es decir, la transmisión entre los genitales, el conducto anal, la cavidad oral o las manos de la misma persona<sup>12</sup>.

La dinámica de transmisión depende tanto de factores virales como de factores del huésped, definidos por la susceptibilidad (por ejemplo, el estado serológico del VPH en las mujeres), la tasa de contactos por unidad de tiempo, la probabilidad de transmisión y la duración de la infección<sup>12</sup>.

En un metanálisis sobre la concordancia del VPH entre parejas heterosexuales, el 25.5% de las 2972 parejas de 33 estudios incluidos en el análisis se infectaron en el área genital por al menos uno de los tipos de VPH. La concordancia fue aún mayor (63.2%) cuando el análisis se restringió a las parejas heterosexuales que eran VPH positivas. En las mujeres de parejas VPH positivas la concordancia fue superior que en los hombres de parejas VPH positivas (55.1% frente 36.1%). Estos hallazgos sugerirían que las células epiteliales de la piel del pene son más resistentes a la infección que las del epitelio cervical, que la duración de la infección es más corta en los hombres que en las mujeres, que los hombres adquieren más infecciones transitorias que las mujeres o que la prueba del VPH es menos sensible en los hombres que en las mujeres<sup>13</sup>.

**Figura 2.** Historia natural de la infección por el VPH en los hombres.

En un estudio de 25 parejas heterosexuales observadas a intervalos cortos (5 visitas en 6 semanas) se encontró la mayor tasa de concordancia (95%) por al menos un tipo de VPH 24 horas después de la relación sexual. Esto indicaría que algunas detecciones del VPH en el área genital son el resultado de la contaminación por células infectadas de la pareja y no infecciones reales. Este hecho podría sobreestimar las probabilidades de transmisión<sup>14</sup>.

La probabilidad de transmisión del VPH a 6 meses entre parejas podría ser mayor de mujer a hombre (19-81%) que de hombre a mujer (5-28%)<sup>15</sup>.

### 1.3. Factores de riesgo para la incidencia de la infección por el VPH

Ciertos parámetros de comportamiento sexual se han asociado a un mayor riesgo de incidencia o adquisición de la infección por el VPH (**Figura 3**) en el CCU y en cánceres anales y de pene en hombres homosexuales. Estos factores de riesgo son principalmente tres:

- El inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana. Las mujeres de un bajo nivel socioeconómico suelen comenzar sus relaciones sexuales a una edad más temprana y muestran dos veces más riesgo de desarrollar CCU<sup>16</sup>. En los países desarrollados, la edad de inicio de las relaciones sexuales parece haber disminuido en las últimas décadas<sup>17</sup>. Este factor

tiene implicaciones importantes para los programas de prevención del VPH. En los países en vías de desarrollo existe una gran variabilidad en la edad de inicio de las relaciones sexuales<sup>11</sup>.

- Un número elevado de parejas sexuales nuevas y recientes. Los estudios muestran cierta heterogeneidad en cuanto al número de parejas sexuales recientes y a lo largo de la vida que determina un mayor riesgo de adquisición del VPH<sup>11</sup>. En un estudio combinado de 11 países, tener 2 o más compañeros sexuales a lo largo de la vida se asoció a la infección de VPH, aunque la relación sólo era lineal para el VPH16<sup>18</sup>. En general, los hombres reportan un mayor número de parejas sexuales que las mujeres y habitualmente, los sujetos más jóvenes en comparación con los de mayor edad<sup>17</sup>.
- Un número elevado de diferentes parejas sexuales de la pareja. Ciertos comportamientos de la pareja masculina juegan un papel importante en la probabilidad de adquisición del VPH en las mujeres<sup>11</sup>. Por ejemplo, la prevalencia y adquisición en las mujeres se asocian positivamente al número de parejas sexuales a lo largo de la vida de la pareja sexual masculina actual. El hecho de mantener una pareja sexual durante más de 8 meses se asocia a un riesgo menor de adquisición en la mujer<sup>19</sup>.

Además, ciertos factores se asocian a la detección del VPH en muestras combinadas de genitales externos (surco coronal, pene y escroto) como:

- No utilizar preservativo. La prevalencia de VPH osciló entre el 37.9% en los hombres que informaron siempre usar preservativo y el 53.9% entre los que declararon nunca haberlo usado. El uso sistemático del preservativo se asoció con un riesgo menor de detección (razón de posibilidades u odds ratio (OR) = 0.50, intervalo de confianza al 95% (I.C. 95%): 0.30-0.83). Esta asociación fue mayor entre los hombres con más de una pareja sexual que entre aquellos que reportaron sólo una<sup>20</sup>.
- Haber sido alguna vez fumador. Los fumadores actuales muestran un riesgo mayor de infección, sobre todo con los tipos de VPH oncogénicos. Sin embargo, esta asociación sólo fue evidente entre los hombres que

reportaron un número de parejas menor (OR VPH oncogénicos = 1.46; I.C. 95%: 1.11-1.92)<sup>21</sup>.

- No haber estado circuncidado. Los artículos que conforman esta tesis doctoral han sido determinantes para definir el papel de la circuncisión masculina (CM) en la infección del VPH<sup>22</sup>. Por tanto, este punto se explicará extensamente más adelante.

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de la CM en Kenia, el diagnóstico de laboratorio de infecciones por *Chlamydia trachomatis* y por *Neisseria gonorrhoeae*, así como reportar antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y una higiene personal no diaria, también fueron factores de riesgo para la detección en el glande, en el surco coronal y/o en el cuerpo del pene<sup>23</sup>.

#### **1.4. Factores de riesgo para la infección persistente por el VPH o progresión a cáncer**

Aunque la mayoría de hombres y mujeres sexualmente activos adquirirán la infección genital por el VPH en algún momento de su vida, la gran mayoría no progresará a cáncer (**Figura 3**). Por lo tanto, es probable que otros factores intervengan en el proceso patológico<sup>6</sup>. Sin embargo, no está claro en qué fase o fases del proceso carcinogénico intervienen más estos cofactores. Los cofactores se pueden dividir en tres grupos<sup>24</sup>:

- Los cofactores medioambientales o exógenos, incluyendo los anticonceptivos hormonales, el hábito tabáquico, la paridad y la coinfección con otras ITS.
- Los cofactores virales, como la infección por tipos específicos, la coinfección con otros tipos, las variantes y la carga e integración viral.
- Los cofactores del huésped, incluyendo las hormonas endógenas, los factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunitaria.

### **1.5. Técnicas de detección del VPH**

Los primeros estudios de la infección por el VPH en el pene utilizaron la inspección visual con ácido acético como marcador diagnóstico de la infección. Aunque el VPH se asocia significativamente con lesiones acetoblancas del pene, muchas otras afecciones genitales benignas también están asociadas a estas lesiones, lo que lleva a la penoscopia a tener una baja especificidad para la detección del VPH en los genitales masculinos.

La utilización de células exfoliadas, muestras de biopsias, técnicas moleculares y la caracterización de tipos de variantes ha sido de gran utilidad en el conocimiento de la infección del VPH<sup>25</sup>. Entre los estudios que utilizaron métodos moleculares para la detección de ADN del VPH, las tasas de infección en varones varían ampliamente. Esta variación se ha relacionado con el muestreo de diferentes localizaciones anatómicas, una o múltiples localizaciones, el uso de diferentes métodos analíticos y los criterios de selección de las poblaciones estudiadas. Pocos estudios han evaluado la infección utilizando múltiples muestras de diferentes localizaciones y actualmente se considera relevante para estimar la prevalencia de VPH en los hombres<sup>26</sup>.

Hasta la fecha cabe destacar dos métodos moleculares, la hibridación y la amplificación genómica mediante la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La hibridación realizada con dos tipos de sonda múltiple (una contiene genotipos de BR y la otra contiene los de AR) tiene una sensibilidad limitada y no permite identificar el genotipo específico. Sin embargo, la PCR tiene una sensibilidad más elevada y permite la identificación del genotipo específico. En este momento, hay disponibles al menos 193 pruebas comerciales del VPH distintas y al menos 127 variantes de las pruebas originales. Aunque el número de pruebas comerciales con al menos un estudio publicado en revistas científicas indexadas ha aumentado significativamente en los últimos años, muchas aún no se encuentran dentro de los estándares acordados por la comunidad del VPH<sup>27</sup>.

Pocos estudios han explorado la respuesta de anticuerpos del VPH en

hombres. En general, los hombres muestran una seroprevalencia menor del VPH16 que las mujeres, independientemente de la población estudiada y a pesar de tener una mayor prevalencia genital y oral que las mujeres. La seroprevalencia del VPH6 y VPH18 también es significativamente menor en los hombres<sup>12</sup>. Esto probablemente explica las diferencias en la prevalencia específica por edad y los distintos patrones de incidencia observados por sexo<sup>12</sup>. En un análisis enmarcado dentro del estudio de cohortes HIM (HPV In Men) sobre la historia natural de la infección por el VPH en los hombres se evaluó la prevalencia de anticuerpos séricos anti-VPH tipo específico y se asoció a la detección de ADN del VPH en los genitales externos y en el canal anal en 1587 hombres heterosexuales y 199 hombres que tenían relaciones sexuales con hombres (HSH). La seroprevalencia del VPH6 y VPH16 fue mayor en presencia del mismo tipo en el canal anal en comparación con la presencia sólo en los genitales externos, y mayor entre los HSH en comparación con los hombres heterosexuales.

### **1.6. Tipos de muestras para la detección del VPH**

Un hombre puede ser positivo por VPH en varias localizaciones anatómicas al mismo tiempo. Las localizaciones anatómicas genitales habitualmente estudiadas son el cuerpo del pene, el glande, el surco coronal, el escroto, el área perianal, el canal anal y la uretra o el meato urinario. Aunque menos frecuentemente, también se ha estudiado la prevalencia del VPH en semen y orina. Varios estudios han mostrado que la prevalencia era mayor en el cuerpo del pene, el glande y el surco coronal, y menor en la uretra y en el semen. La prevalencia también era diferente entre las muestras perianales y anales de los hombres heterosexuales y los HSH, siendo superior en estos últimos<sup>28,29</sup>.

Los métodos de muestreo que han demostrado ser reproducibles y adecuados para la detección de ADN del VPH en los hombres son dos. El primer método incluye la abrasión de la piel de los genitales antes de la toma de muestras con un hisopo de dacrón y la recolección de las células exfoliadas en el medio de transporte estándar (STM). Y el segundo método, que utiliza el muestreo directo del epitelio genital con una solución salina previamente humedecida con

un hisopo de dacrón seguido de la recogida de las células exfoliadas en el STM<sup>25</sup>.

La detección de ADN del VPH en la orina ha sido objeto de diversos estudios dada la fácil obtención de la muestra mediante un método de automuestreo no invasivo. En un metanálisis de 41 estudios se concluyó que la detección del VPH en la orina es factible y puede convertirse en una herramienta útil, pero requiere de una mejora importante y estandarización<sup>30</sup>. Uno de los problemas es que las concentraciones de ADN no son constantes entre las distintas micciones y habitualmente, la primera micción contiene por lo menos tres veces mayor concentración<sup>31</sup>. Además, la baja sensibilidad de la prueba para detectar los VPH de AR en mujeres (84%) sugiere que no sería adecuada para el manejo clínico, pero sí para objetivos epidemiológicos. La concentración de ADN en la orina es mucho menor en los hombres (28%)<sup>32</sup>.

También se han realizado estudios para la identificación del VPH en muestras de semen y poder identificar su implicación en la funcionalidad, la concentración, movilidad y viabilidad de los espermatozoides<sup>33</sup>. La prevalencia del VPH en esperma de 188 donantes fue del 16%. En promedio, las muestras positivas para VPH contenían el 7.4% de espermatozoides positivos por el VPH (intervalo: 1-16.5%).

Por lo tanto, la combinación óptima de muestras para la estimación de la prevalencia del VPH que conforman las actuales recomendaciones incluye la toma de muestras del cuerpo del pene, el glande, el surco coronal y el escroto. Además de estas localizaciones, también se recomienda la toma de una muestra del canal anal<sup>26</sup>.

## 2. Epidemiología de las infecciones por el VPH en los hombres y la carga de enfermedad asociada

En los últimos años, ha habido un interés creciente en entender la carga de infección del VPH en los hombres, predominantemente heterosexuales. Las investigaciones se han centrado mayoritariamente en evaluar el papel del hombre en la transmisión a las mujeres y su contribución en el CCU, y por tanto, en las localizaciones anatómicas que podrían contribuir a esta transmisión; principalmente las regiones genitales de la piel del pene y el escroto<sup>25</sup>.

### 2.1. Prevalencia del VPH en el área genital

En un metanálisis que incluyó 1863 hombres (31 estudios) de la población general y 6428 hombres (22 estudios) de poblaciones de alto riesgo de Europa, la prevalencia global de VPH genital fue de 12.4% y de 30.9% respectivamente, con gran heterogeneidad en ambos casos. Las prevalencias fueron superiores en los estudios posteriores al año 2000 y el VPH16 fue el tipo de AR más prevalente en ambas poblaciones<sup>34</sup>. Entre los hombres heterosexuales que participaron en un ECA de la vacuna tetravalente en cinco continentes, la prevalencia de los cuatro tipos fue del 8.8% al inicio del estudio en muestras obtenidas del surco coronal/pene, escroto, y sitios perineales/perianales<sup>35</sup>. La prevalencia del VPH de BR en los hombres (39%) es mayor que la de AR (30%), a diferencia que en las mujeres que parece equivalente (AR 14-15%; y BR 18%)<sup>12</sup>.

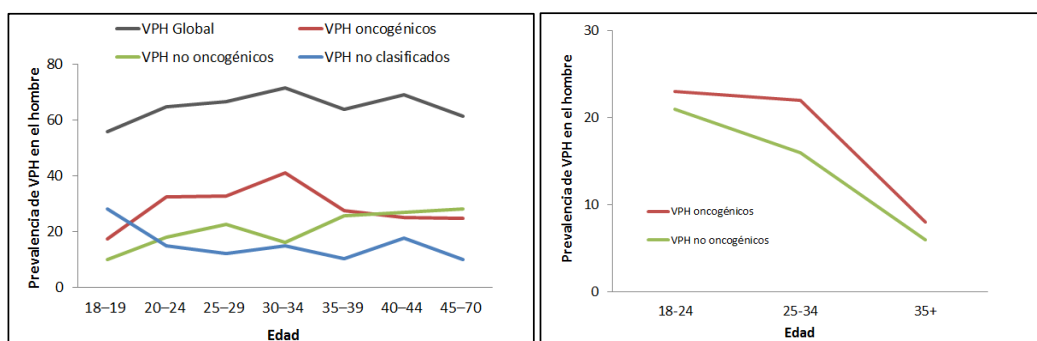
La prevalencia depende de la orientación sexual, siendo mayor en los HSH y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) seronegativos en comparación con los hombres que solo tenían relaciones sexuales con mujeres (HSM) (23% frente 8%)<sup>36</sup>, y mayor entre los hombres que tenían relaciones sexuales con hombres y mujeres (HSHM, 60%) comparado con los HSH (50%) y los HSM (53%)<sup>37</sup>. La prevalencia de los cuatro tipos de la vacuna tetravalente entre los HSHM, los HSH y los HSM fue del 26%, 23%, y 16%, respectivamente.

A diferencia de las mujeres, no queda clara la asociación de la edad del hombre con la prevalencia en el área genital. En un estudio americano (**Figura**



3), los hombres de 18-19 años presentaron prevalencias significativamente menores que el resto (27.9% frente 50.4%), pero solo para las infecciones no oncogénicas (9.8% de 18-19 años y 27.9% de 45-70 años) (**Figura 3**)<sup>38</sup>. Sin embargo, en un estudio transversal de Dinamarca, se observó una asociación inversa tanto para los tipos oncogénicos como los no oncogénicos, siendo entre 4.7 y 6.3 veces más común en los hombres más jóvenes de 18-24 años en comparación con los mayores de 34 años (**Figura 3**)<sup>39</sup>.

**Figura 3.** Prevalencia de VPH según la edad y potencial oncogénico en el estudio americano HIM (izquierda) y en Dinamarca (derecha).



Por otro lado, la edad del hombre sí parece estar asociada negativamente a la prevalencia del VPH cervical en las mujeres<sup>12,40</sup>. Un artículo reciente evaluó la relación entre la diferencia de edad en una pareja heterosexual y el riesgo de infección por VPH y de desarrollar CCU. Los resultados mostraron una asociación positiva entre el riesgo de CCU y la diferencia de edad en la primera relación sexual que se explicaría principalmente por una edad temprana en la primera relación sexual. Por el contrario, la asociación fue negativa entre la diferencia de edad en parejas actuales y la positividad del VPH que posiblemente estaría relacionada con la disminución de la carga del VPH de la pareja masculina con la edad<sup>40</sup>.

Pocos estudios han evaluado la prevalencia del VPH genital por localización anatómica. En el estudio HIM, la prevalencia global del VPH fue del 65.4%, y las localizaciones con mayor prevalencia fueron el cuerpo del pene (49.9%), seguida del glande/surco coronal (35.8%) y el escroto (34.2%). Las localizaciones con menor prevalencia fueron las muestras de uretra (10.1%) y

de semen (5.3%). La prevalencia también fue diferente entre las muestras perianales y anales de los hombres heterosexuales y los HSH, siendo superior en estos últimos<sup>26</sup>.

A continuación se presenta una tabla resumen (**Tabla 1**) de la prevalencia según potencial oncogénico y para los 4 tipos incluidos en la vacuna tetravalente en diferentes grupos de población de estudio<sup>35,37,38,41,42</sup>.

**Tabla 1.** Prevalencia del VPH en el área genital externa en diferentes grupos.

	Prevalencia de VPH en el área genital			
	Global	VPH oncogénicos	VPH no oncogénicos	VPH6/11/16/18
<b>Mujeres</b>	25-27%	14-15%	18%	3%
<b>Hombres</b>	65%	30%	39%	9%
<b>HSH</b>	50%	30%	20%	23%
<b>HSM</b>	53%	30%	23%	16%
<b>HSHM</b>	60%	40%	21%	26%

## 2.2. Incidencia y resolución del VPH en el área genital

En un estudio prospectivo realizado en hombres de 18-44 años, el riesgo acumulado a un año de adquirir una infección por VPH fue del 29.2% y la tasa de incidencia de 29.4 por 1000 personas-mes para el primer tipo del VPH detectado<sup>43</sup>. Estas estimaciones son similares a las reportadas en un estudio de hombres heterosexuales universitarios de 18-20 años (riesgo acumulado de 64.2% a 2 años)<sup>44</sup> y a una cohorte de mujeres de 18-35 años (29.4 por 1000 personas-mes)<sup>45</sup>. Entre los hombres participantes en el estudio HIM, la incidencia genital fue de 38.4 por 1000 personas-mes con una mediana de seguimiento de 27.5 meses<sup>46</sup>.

En los pocos estudios que han evaluado la historia natural del VPH por edad en hombres y mujeres, se ha observado que la tasa de adquisición de una nueva infección disminuye con la edad en mujeres pero no en hombres<sup>12</sup>. Sin embargo, una vez adquirida la infección, la duración media parece ser equiparable entre los hombres y las mujeres. El tiempo medio de resolución de una infección en el estudio HIM fue de 7.5 meses, y de 12.2 meses para el VPH16. El resto de tipos de AR tienen una duración menor. La resolución de la

infección por tipos oncogénicos en los hombres disminuyó a mayor número de parejas femeninas a lo largo de la vida y aumentó con la edad<sup>46</sup>. Esto sugiere que con el tiempo los hombres pueden desarrollar algún tipo de respuesta inmune que les conferiría protección contra posteriores infecciones del VPH. En varios estudios se ha observado una resolución más lenta en los hombres no circuncidados<sup>15</sup>.

### **2.3. Carga de enfermedad asociada a la infección por el VPH**

Según la monografía de la IARC<sup>47</sup> y series de casos recientes<sup>48</sup>, los cánceres asociados al VPH son el CCU, el cáncer de vulva, ano, pene, vagina, orofaringe, cavidad oral y laringe.

En la **Tabla 2** se muestra el número de casos de estos cánceres y la fracción atribuible (FA) al VPH según localización, sexo, edad y grado de desarrollo. De los 14 millones de nuevos casos de cánceres que se estimaron en el 2012 en todo el mundo, 1,200,000 se produjeron en una localización asociada al VPH, y de estos, 630,000 fueron atribuibles a la infección por el VPH (570,000 en mujeres y 60,000 en hombres)<sup>48,49</sup>. Esto representa el 4.5% de la carga total de cáncer en el mundo, algo inferior a estimaciones anteriores, aunque el número absoluto estimado de casos ha ido aumentando (561,200 en 2002, a 610,000 en 2008 y 630,000 en 2012)<sup>49-51</sup>. La carga es desigual según el nivel de desarrollo de los países, siendo del 6.7% en los países menos desarrollados frente el 2.8% en los países más desarrollados<sup>49</sup>. Más del 40% de los casos en ocurren antes de los 50 años de edad.

**Tabla 2.** Número estimado de casos nuevos de cáncer atribuibles al VPH por localización anatómica, sexo, edad y estado de desarrollo en el 2012.

Cáncer relacionado con el VPH	Número de casos nuevos de cáncer	Número de casos atribuibles al VPH	FA (%)	Número de casos atribuibles al VPH por sexo		Número de casos atribuibles al VPH por edad (años)			Número de casos atribuibles al VPH por estado de desarrollo	
				Hombres	Mujeres	<50	50-69	≥70	Países con menos desarrollo	Países con más desarrollo
<b>Cuello uterino</b>	530,000	530,000	100	0	530,000	250,000	220,000	58,000	370,000	160,000
<b>Ano</b>	40,000	35,000	88	17,000	18,000	6,600	17,000	12,000	17,600	16,800
<b>Vulva</b>	34,000	8,500	24.9	0	8,500	2,600	3,400	2,500	8,300	12,000
<b>Vagina</b>	15,000	12,000	78	0	12,000	2,500	5,200	3,900	6,800	6,100
<b>Pene</b>	26,000	13,000	50	13,000	0	2,700	5,800	4,400	6,800	6,100
<b>Orofaringe</b>	96,000	29,000	30.8	24,000	5,500	5,400	18,000	6,000	10,700	27,500
<b>Cavidad oral</b>	200,000	4,400	2.2	2,900	1,500	890	2,300	1,200	10,700	27,500
<b>Laringe</b>	160,000	3,800	2.4	3,300	460	420	2,200	1,200	10,700	27,500
<b>Otras</b>	78,000	0	0	-	-	-	-	-	10,700	27,500
<b>localizaciones de la faringe</b>										
<b>Total</b>	<b>1,200,000</b>	<b>630,000</b>	<b>54</b>	<b>60,000</b>	<b>570,000</b>	<b>270,000</b>	<b>270,000</b>	<b>88,000</b>	<b>410,000</b>	<b>220,000</b>

### 2.3.1.VPH en el pene

La neoplasia intraepitelial de pene (PeIN) es un término general que se utiliza para describir las condiciones precancerosas del pene que pueden convertirse en carcinoma invasivo de células escamosas si no se tratan. El PeIN comparte similitudes histológicas con la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), pero a diferencia de esta, todavía no tiene protocolos clínicos estándar para el diagnóstico o la gestión de las lesiones ya que la historia natural es incierta.

En general, los estudios resultan confusos debido probablemente a que es común la clasificación errónea de PeIN sin confirmación histológica de biopsias. El cáncer de pene es poco frecuente con una carga mundial estimada de 26,000 casos anuales y una fracción atribuible al VPH del 50%<sup>49</sup>. En la literatura, la prevalencia de VPH en PeIN oscila entre el 60-100%. Actualmente, no se conocen otros factores de riesgo específicos de PeIN<sup>15</sup>.

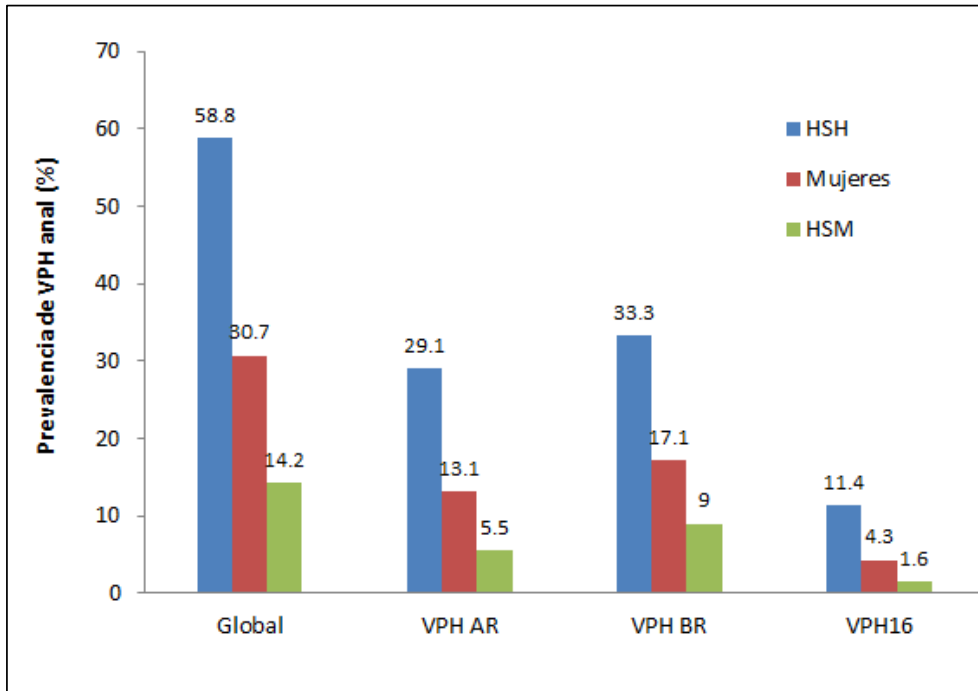
### 2.3.2.VPH anal

Aproximadamente, el 90% de los cánceres anales son atribuibles al VPH y están distribuidos equitativamente entre los dos sexos<sup>49</sup>. Los estudios realizados en hombres se centran básicamente en individuos VIH-positivos o en HSH, es decir, en poblaciones con una alta incidencia de cáncer anal (5-131 por 100,000 personas-año). La información sobre tasas de incidencia y de resolución es limitada dada la escasez de estudios prospectivos.

La prevalencia de VPH anal difiere según el sexo y la orientación sexual del hombre (**Figura 4**). Los estudios en HSM muestran una prevalencia de aproximadamente el 12%, casi la mitad que la observada en mujeres. Por el contrario, los estudios en HSH reportan una prevalencia mayor, más del 50% de los VIH negativos tienen una infección de VPH anal que representa el doble que en las mujeres. La concurrencia de tipos de VPH genital y anal es común entre los HSM que, al igual que en las mujeres, existe la posibilidad que los comportamientos sexuales y/o no sexuales puedan transferir el virus entre los genitales masculinos y el canal anal. La mayoría de los estudios reportan que

la prevalencia del VPH anal aumenta con la edad en las mujeres pero no en los HSM<sup>12</sup>.

**Figura 4.** Prevalencia de VPH anal y de VPH16 en hombres y mujeres VIH-negativos.



### 2.3.3.VPH en cabeza y cuello

Los cánceres de la cavidad oral, orofaringe, laringe y otras localizaciones de la faringe son de los cánceres más comunes en el mundo, con una estimación de 534,000 casos en el 2012, si bien solo 37,200 son atribuibles al VPH, de los cuales 29,000 son de orofaringe (FA 31%)<sup>49</sup>. Los cánceres de la cavidad oral asociados al VPH tienden a tener mejor pronóstico y son más propensos a desarrollarse en personas sin factores de riesgo tradicionales, como el uso de tabaco y alcohol. En las últimas décadas, el número de casos de cánceres orofaríngeos ha aumentado drásticamente. La razón para el aumento en los cánceres asociados con el VPH no está clara, aunque se cree que podría deberse a cambios en las prácticas sexuales, particularmente a un aumento del sexo oral.

La tasa de incidencia de VPH oral en los hombres es mucho menor que la de infección genital (**Tabla 3**) y menor en las mujeres que en los hombres<sup>12</sup>. En el estudio HIM, el 4.4% de los hombre adquirió una nueva infección, el 1.7% por VPH de AR y el 0.6% por VPH16<sup>52</sup>. La persistencia por el VPH16 fue generalmente superior a un año y aumentaba significativamente con la edad, lo que podría explicar la mayor prevalencia de VPH oral observada en edades más avanzadas<sup>12</sup>.

**Tabla 3.** Historia natural del VPH en los hombres participantes en el estudio HIM por localización anatómica de la infección.

	Prevalencia (%)	Tasa de incidencia por 1000 personas-mes	Mediana de tiempo hasta la resolución (meses)
<b>VPH genital</b>	50.4	38.4	7.5
<b>VPH anal</b>	12	8.1	-
<b>VPH oral</b>	4	5.6	6.9

#### 2.3.4.VPH y verrugas anogenitales

Las verrugas anogenitales (VAG) se clasifican como una infección clínica anogenital por el VPH dado que se manifiestan como lesiones visibles, es decir, como pápulas individuales o múltiples en diferentes localizaciones como la vulva, el periné, el área perianal, la vagina, el cuello uterino, el pene, el ano, el escroto y la uretra. Las VAG también se llaman a menudo verrugas genitales (VG) o condilomas acuminados, aunque estrictamente hablando son subtipos de las VAG<sup>53</sup>.

Más del 90% de las VAG están relacionadas con los VPH6 y VPH11<sup>25</sup>. Las VAG son altamente infecciosas; aproximadamente el 65% de los individuos con una pareja infectada desarrollaran VAG entre las 3 semanas y los 8 meses siguientes<sup>54</sup>. Estudios prospectivos han reportado que la mediana de tiempo entre la infección por VPH6/11 y el desarrollo de VAG es de 11 a 12 meses en los hombres<sup>55,56</sup> y de 5 a 6 meses en las mujeres jóvenes<sup>57</sup>.

En una revisión sistemática de la literatura (2001-2012) sobre la incidencia y la prevalencia de VAG en población adulta de todo el mundo se estimó una

incidencia anual de VAG (incluyendo nuevas y recurrentes) de 160-289 por 100,000 personas-año, entre 103-168 en los hombres y entre 76-191 en las mujeres. El pico de incidencia se alcanzó antes de los 24 años de edad en las mujeres y entre los 25-29 años de edad en los hombres. La prevalencia global osciló entre el 0.13% y el 0.56% según bases de datos administrativas retrospectivas o revisiones de informes médicos prospectivos, mientras que se situó entre el 0.2% y el 5.1% en base a exámenes genitales<sup>53</sup>.

Utilizando datos sobre la incidencia de VAG de Alemania y el Reino Unido, se estimó el número anual de nuevos casos en Europa. En los hombres, osciló entre 375,467-426,425 casos, de los cuales entre 337,921-383,782 atribuibles a los VPH6/11. En mujeres fue superior, entre 378,141-508,893, de los cuales entre 340,327-458,003 atribuibles a los VPH6/11<sup>58</sup>.

Aunque la presencia de VAG no se asocia con mortalidad ni tiene consecuencias graves para la salud, a menudo se derivan cuestiones psicosociales importantes<sup>53</sup>. Las VAG representan un problema importante de salud pública tanto por su magnitud como por los costes asociados. Además, varios estudios sugieren un aumento de las VAG en los últimos años seguramente en parte como consecuencia de los cambios en el comportamiento sexual de la población<sup>25</sup>.

### **2.3.5.VPH y papilomatosis respiratoria recurrente**

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es mayoritariamente una consecuencia de la infección por los tipos de VPH6 y VPH11, y en menos del 5% de los casos por la infección por el VPH16 de la mucosa de las vías respiratorias<sup>59</sup>.

La distribución de la PRR según la edad parece tener una forma bimodal con un pico en la infancia y con igual incidencia en ambos sexos. La PRR juvenil se produce tras la transmisión vertical (de madre a hijo) del VPH durante el parto, y la historia materna de verrugas genitales es un factor de riesgo significativo. Un segundo pico de incidencia clínicamente benigno se observa en edad



adulta, mayormente en hombres debido al contacto oral-genital o a la reactivación de infecciones silenciosas<sup>25</sup>.

La incidencia de PRR anual se estima en 4.3 en niños y 1.8 en adultos por 100,000 en EUA<sup>60</sup> mientras que en Dinamarca es de 3.6 y 3.9 por 100,000, respectivamente<sup>61</sup>. A pesar de la rareza de la enfermedad, la regresión espontánea es poco probable y se necesitan múltiples procedimientos quirúrgicos para limitar la progresión y el crecimiento de estas lesiones. Las estimaciones de costes básicos de la PRR sugieren que, aunque es una condición poco común, tiene unos costes muy elevados y un gran impacto social<sup>25</sup>.

### 3. Prevencción del VPH

La identificación del VPH como la causa necesaria del CCU ha llevado al desarrollo de nuevas herramientas tanto de prevención primaria como secundaria, incluyendo vacunas frente el VPH, pruebas de detección del VPH para el cribado, así como otros biomarcadores para la detección y el manejo de las infecciones. La gran cantidad de pruebas disponibles para la detección del VPH ha dado lugar a cierta confusión acerca del mejor algoritmo para la realización de un programa de cribado. Además, estos programas deberán modificarse a medida que las mujeres vacunadas frente el VPH lleguen a la edad de cribado.

#### 3.1. Vacunas del VPH

En la actualidad, hay dos vacunas profilácticas del VPH que están siendo ampliamente comercializadas a nivel internacional<sup>62</sup> y que protegen frente el 70% de las infecciones por el VPH ocasionadas por los tipos 16 y 18. La **vacuna tetravalente** Gardasil® de Merck fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América (EUA) en junio de 2006, y en septiembre del mismo año por la *European Medicines Agency* (EMA). Esta vacuna previene de la infección del VPH por los tipos 16, 18, 6 y 11. En septiembre de 2007, se autorizó por la EMA la **vacuna bivalente** Cervarix® de *GlaxoSmithKline* (GSK) frente a los tipos 16 y 18; y en octubre de 2009 por la FDA. Ambas vacunas tienen perfiles de seguridad e inmunidad excelentes y están indicadas para la prevención de las lesiones premalignas del cuello uterino, vulva y vagina, y del CCU. La vacuna tetravalente también está indicada para lesiones precancerosas anales y cáncer anal tanto en hombres como en mujeres, así como también para la prevención de las VAG y las lesiones precancerosas relacionadas con los VPH6 y VPH11<sup>63</sup>. Ambas vacunas parecen ofrecer cierta protección adicional contra tipos del VPH que no son específicamente objeto de las vacunas, sobre todo contra el tipo 31 (ambas), y 33 y 45 (vacuna bivalente), que están filogenéticamente relacionados a los VPH 16 y 18.

Además, recientemente se ha aprobado la **vacuna nonavalente** (Gardasil-9®) que añade protección, respecto la tetravalente, frente 5 tipos más de alto riesgo (VPH31, 33, 45, 52 y 58) que conjuntamente con los tipos 16 y 18 son los responsables de aproximadamente el 90% de los CCUs. La nonavalente ha demostrado ser tan eficaz como la vacuna tetravalente en prevenir la infección por los tipos 16, 18, 6 y 11 en mujeres VPH negativas al inicio del estudio con edades comprendidas entre los 16 y 26 años. La eficacia en prevenir el resto de tipos de VPH de alto riesgo y de lesiones cervicales, vulvares y vaginales relacionados con estos tipos fue del 96.7%<sup>64</sup>.

En estos momentos, hay al menos 64 países a nivel nacional, cuatro a nivel regional y 12 territorios de ultramar que han implementado programas de inmunización contra el VPH<sup>65</sup>. Aproximadamente, 47 millones de mujeres han recibido las 3 dosis de la vacuna (1.4%) y 59 millones al menos una dosis (1.7%). Las poblaciones con mayor incidencia y mortalidad siguen siendo en gran medida las más desprotegidas<sup>65</sup>.

Como pueden pasar varias décadas desde la infección por el VPH hasta la progresión a cáncer, todavía llevará algún tiempo ver los efectos de los programas de vacunación frente el VPH actual en términos de una menor incidencia de cánceres relacionados. No obstante, se ha empezado a observar una reducción máxima del 90% tanto para la infección por los VPH6/11/16/18 como para las VG, del 45% para las anomalías citológicas cervicales de bajo grado y aproximadamente el 85% para las anomalías cervicales histológicamente probadas de alto grado<sup>66</sup>. Además, como consecuencia de la inmunidad de grupo, se ha observado una reducción significativa de las VG en hombres jóvenes. En Australia, donde hay una cobertura estimada del 83% de la primera dosis de la vacuna frente el VPH en niñas de 12-13 años, la reducción en la proporción de nuevos casos de VG en hombres jóvenes fue del orden del 60%<sup>67,68</sup>. En 2013, Australia se convirtió en el primer país en implementar un programa de vacunación en las escuelas para los niños de edades de 12-13 años<sup>69</sup>. Actualmente, sólo cinco países tienen políticas de vacunación universal en cuanto al sexo: los EUA, Austria, Australia, Israel y algunas provincias de Canadá<sup>70</sup>.

Uno de los principales problemas que afecta la introducción de las vacunas frente el VPH a nivel mundial es su alto coste. Además, las actuales vacunas profilácticas disponibles no son eficaces para tratar las infecciones preexistentes del VPH y no incluyen todos los tipos de VPH oncogénicos<sup>58</sup>. Por ello, hay diversos estudios preclínicos en fase inicial y ensayos clínicos en diferentes fases dirigidos a producir nuevas vacunas del VPH que mejoren o faciliten la introducción de las actuales: administración de menos dosis, más asequibles económicamente, vacunas terapéuticas, más seguras y que incluyan un mayor espectro de tipos<sup>71</sup>.

### **3.2. Cribado de los cánceres asociados al VPH**

El objetivo del cribado de CCU es la detección, seguimiento y posterior tratamiento de las lesiones precancerosas de cuello uterino antes de que progresen a lesiones cancerosas. El cribado basado en la citología sigue siendo el método más utilizado, aunque la prueba de detección de ADN del VPH como cribado primario está respaldada mayoritariamente por la comunidad científica del VPH<sup>72</sup>. Varios países han considerado o están considerando cambiar al cribado primario mediante la prueba del VPH<sup>73</sup>. El seguimiento, triaje y manejo adecuado de las mujeres VPH positivas son requisitos imprescindibles para tener un programa de cribado exitoso. Si bien el cribado ha funcionado en países desarrollados, resulta de gran dificultad implementarlo en contextos de bajos recursos. Por tanto, los algoritmos de cribado deben adaptarse a estos entornos que finalmente sufren la mayor carga de cánceres asociados al VPH.

La efectividad del cribado para el CCU es indiscutible y los esfuerzos actuales se centran en la optimización de los programas y el ajuste a los efectos de la vacunación frente el VPH. Sin embargo, no hay consenso sobre el cribado de otros cánceres relacionados con el VPH como el cáncer anal, ni tampoco en poblaciones a mayor riesgo de estos cánceres. Hasta la fecha, no hay ninguna recomendación sobre el cribado del VPH o el tratamiento de la infección en los hombres<sup>73</sup>.

### **3.3. Preservativo y circuncisión masculina**

Por último, hay dos factores que puede ayudar a reducir el riesgo de infección genital por el VPH. El primero es el uso del preservativo, y el segundo es como hemos comentado anteriormente, la circuncisión masculina.

El uso del preservativo masculino es protector de una infección inicial, tanto en hombres como en mujeres<sup>74,75</sup> y podría ayudar a resolver las infecciones existentes en los hombres<sup>75</sup>, aunque su papel en este aspecto y en la persistencia de la infección no está claro<sup>15</sup>. La protección es parcial ya que el VPH puede encontrarse en áreas no cubiertas por el preservativo. Aunque se puede asumir que el uso del preservativo femenino tendría una protección similar, la evidencia disponible actualmente es sólo para el uso del preservativo masculino.

En referencia a la CM, la evidencia científica anterior a esta tesis doctoral sugería que podía reducir el riesgo asociado a la adquisición de la infección genital por el VPH tanto en hombres como en mujeres<sup>76</sup>, sin embargo, los resultados no eran consistentes ni concluyentes<sup>77</sup>. La realización del estudio HIM y de ciertos análisis incluidos en esta tesis doctoral han sido fundamentales para esclarecer el papel de la CM en la prevención del VPH.

Dado la importancia de la CM en este trabajo, el siguiente apartado se centrará en los aspectos y características más importantes de esta técnica.

## 4. Circuncisión masculina

La CM es la extirpación quirúrgica del prepucio del pene, quedando el glande permanentemente descubierto. La CM es una de las intervenciones quirúrgicas más antiguas y comunes en todo el mundo. Existe evidencia de que los egipcios utilizaban la CM desde el 2300 a. C.<sup>78</sup>. Hay diferentes tipos de CM, la más común es cuando el prepucio se elimina completamente exponiendo todo el glande, aunque también se practica en algunas islas del Pacífico la extirpación del frenillo dejando el prepucio intacto. Hay otras técnicas que solo cortan parte del prepucio<sup>79</sup>.

### 4.1. Factores determinantes de la circuncisión masculina

Tradicionalmente la CM se ha realizado por un motivo cultural, religioso, étnico y médico, y recientemente por razones de salud pública<sup>80</sup>. La CM se practica por motivos religiosos y/o culturales entre los judíos, los musulmanes, los negros africanos, los aborígenes australianos y otros grupos étnicos en diferentes partes del mundo<sup>79</sup>. Por lo general, se realiza en el período neonatal para maximizar los beneficios y reducir los riesgos y los costes del procedimiento, aunque se puede realizar a cualquier edad.

Con la propagación del Islam en el siglo VII d. C., la CM se extendió entre algunos pueblos que previamente no la utilizaban. No tienen una edad prescrita, aunque se recomienda a edades tempranas, entre el nacimiento y la pubertad<sup>81</sup>. En la religión judía, tradicionalmente se circuncidan todos los bebés varones con ocho días de vida, excepto contraindicación médica<sup>78</sup>. Muchos grupos étnicos de todo el mundo también han practicado la CM por razones no religiosas durante miles de años, y religiones como el hinduismo y el budismo mantienen una posición neutral. En la mayoría de estas culturas, la CM es una parte integral de un rito para pasar a la edad adulta. La prevalencia de la CM dentro de un país puede variar enormemente según la etnia<sup>79</sup>.

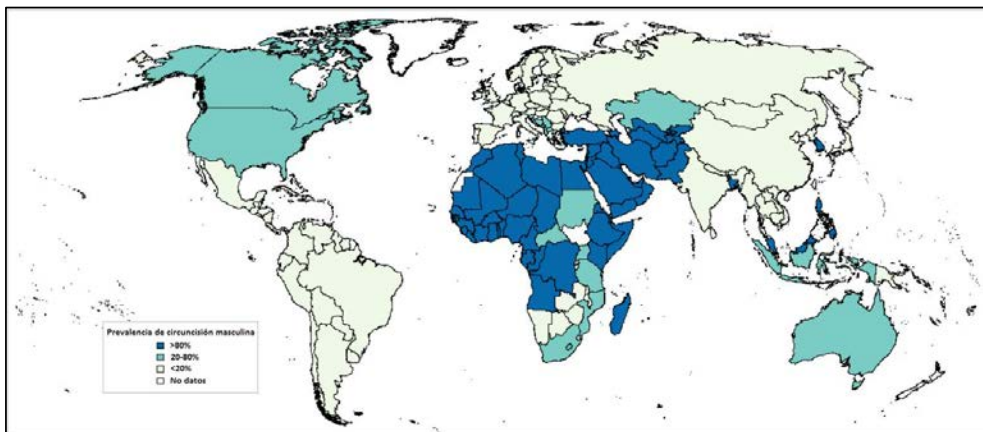
En la mayoría de las sociedades occidentales, la CM se realiza principalmente por razones médicas, la más común es la fimosis, pero también por parafimosis, balanitis (inflamación del prepucio), postitis (inflamación del

glande), lesiones localizadas de condiloma acuminado, y carcinoma localizado<sup>82</sup>.

#### 4.2. Prevalencia de la circuncisión masculina

La organización mundial de la salud (OMS) estima que la prevalencia mundial de CM es de aproximadamente el 30% en los hombres de 15 años o más, el 0.8% son judíos, el 12.8% son residentes de los EUA y el 18% restante son residentes de países donde se practica la CM por motivos no religiosos. Estas estimaciones asumen que todos los hombres musulmanes y judíos en el grupo de edad están circuncidados<sup>78</sup>. Posiblemente, estos datos subestiman la prevalencia ya que se excluye la CM entre los hombres no-musulmanes y no-judíos de países muy poblados como China, Brasil, India y Japón, donde también una pequeña proporción están circuncidados por razones médicas, culturales o sociales. Si se supone que el 5% de los hombres de 15 años de estos países, están circuncidados, entonces la estimación de la prevalencia se eleva al 34%. La prevalencia de la CM a nivel de país se estimó a partir de datos publicados en la literatura y de Encuestas de Demografía y Salud (EDS)<sup>83</sup>. Sin embargo, estas estimaciones no reflejan la variabilidad dentro de cada país debido a determinantes sociales, culturales y religiosos.

**Figura 5.** Prevalencia de la CM categorizada a nivel de país como <20%, 20-80% y >80% a partir de datos de Encuestas de Demografía y Salud (EDS) y datos publicados en la literatura.



### 4.3. Circuncisión masculina y VPH

La evidencia científica sugiere que la CM podría proteger contra la infección por el VPH y las enfermedades relacionadas.

#### Evidencia epidemiológica

Diversos estudios han encontrado una reducción entre el 30-80% de la prevalencia del VPH en los hombres circuncidados<sup>39,76,85-90</sup>. Sin embargo, también existen estudios que no han encontrado asociación con la infección del VPH<sup>90-93</sup>. Estos estudios no proporcionan información sobre el riesgo de adquirir el VPH y podrían reflejar la persistencia del VPH en lugar de la adquisición.

Pocos estudios han evaluado la CM y el riesgo de adquisición y/o de resolución de la infección del VPH hasta la fecha, y los resultados no son consistentes. En un estudio de cohortes, se asoció la CM con un menor riesgo de adquisición del VPH pero el efecto no fue estadísticamente significativo<sup>94</sup>. En cambio, en otros tres estudios de cohortes, el riesgo de adquisición del VPH no fue diferente entre los circuncidados y no circuncidados<sup>44,95,96</sup>.

Por otro lado, mientras que en un estudio la duración media de la infección por VPH fue significativamente mayor en los hombres no circuncidados que en los circuncidados<sup>96</sup>, en otro estudio se asoció con un mayor riesgo de resolución del VPH entre los circuncidados<sup>94</sup>.

Los ensayos de Uganda y Sudáfrica, reportan que la CM reduce el riesgo de transmisión del VPH de AR de hombre a mujer entre los hombres VIH-negativos<sup>88,89,97</sup>. La prevalencia de VPH fue entre un 23-28% menor en las parejas femeninas de los hombres circuncidados VIH-negativos que en las parejas de los hombres no circuncidados VIH-negativos. En cambio, la CM no parece reducir el riesgo de infección de VPH de AR a la pareja femenina de los hombres VIH-positivos<sup>98</sup>.

#### Evidencia biológica

Biológicamente, es posible que la CM pueda proteger contra las ITS, incluyendo el VPH y el VIH. Los posibles mecanismos para el efecto protector



de la CM incluyen el hecho de que la superficie fina interior del prepucio es susceptible a microdesgarros y abrasiones (especialmente durante la actividad sexual), que proporciona un puerto de entrada a los patógenos<sup>80,99,100</sup>. Además, el prepucio también contiene una alta densidad de células diana que facilitan la infección como las células de Langerhans, las células CD4 y los macrófagos para la infección por VIH<sup>101,102</sup>.

El ambiente cálido y húmedo debajo del prepucio proporciona un entorno que se cree "atrapa" los agentes patógenos y secreciones corporales favoreciendo su supervivencia y replicación<sup>103-105</sup>. El hombre circuncidado no tiene prepucio y probablemente puede proporcionar un ambiente menos acogedor para tales patógenos. La superficie expuesta del pene no circuncidado no ofrece la misma barrera física para resistir a la infección que la superficie altamente queratinizada de un pene circuncidado.

#### **4.4.Circuncisión masculina y otras enfermedades de transmisión sexual**

Hay evidencia científica que la CM se asocia con una menor prevalencia de ITS en general, tanto en los hombres como en sus parejas femeninas aunque los resultados no son completamente acordes.

##### **4.4.1.Circuncisión masculina y VIH**

Una revisión sistemática de 27 estudios mostró que los hombres circuncidados eran un 60% menos propensos a tener infección por el VIH que los circuncidados<sup>106</sup>. En el 2005, otra revisión sistemática de 37 estudios observacionales confirmó estos hallazgos<sup>107</sup> aunque subrayó la heterogeneidad de los estudios y consecuentemente, la limitación de los resultados. Para proporcionar pruebas concluyentes del efecto de la CM sobre la infección por el VIH, se realizaron tres ECA entre el 2002 y el 2006 en Uganda, Kenia y Sudáfrica, áreas con alta prevalencia del VIH debido a la transmisión heterosexual. En total, 10,908 hombres no circuncidados seguidos durante 2 años se asignaron a circuncisión inmediata (grupo experimental) o circuncisión al final del ensayo (grupo de referencia)<sup>108-110</sup>. Dado el fuerte efecto protector

que se observó de la CM, los tres ensayos se detuvieron antes de tiempo. La incidencia del VIH se redujo alrededor de un 60% en los circuncidados de los tres ensayos, un resultado que concuerda con lo observado en los estudios observacionales hasta la fecha. En consecuencia, la OMS y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) recomendó la CM neonatal y en adultos, como una estrategia de prevención del VIH a largo plazo.

El VIH afecta principalmente a los HSH que representan el 61% de las nuevas infecciones, la exposición heterosexual representa el 27% y el uso de drogas inyectables representa el 9%. En algunas partes del mundo, como por ejemplo, el África, la transmisión heterosexual es más frecuente<sup>80</sup>. Un estudio realizado en el África subsahariana entre los HSH que principalmente practicaban sexo anal con penetración, mostró un efecto protector de la CM en la infección por el VIH<sup>111</sup>. El efecto de la CM entre los HSH es probable que se refleje en el sujeto activo a través de mecanismos similares a los del sexo pene-vagina, ya que es poco probable que afecte al riesgo de infección en el sujeto receptivo. En un metanálisis llevado a cabo entre HSH tanto activos como receptivos, se observó que la CM no estaba asociada con el VIH a ninguno de los dos casos<sup>112</sup>.

#### **4.4.2. Circuncisión masculina y otras ITS**

Un metanálisis de estudios observacionales sugirió que los hombres circuncidados tenían un menor riesgo de sífilis, de chancroide y, en menor medida, de herpes genital<sup>113</sup>. En los ECA de Kenia y Uganda anteriormente comentados, el riesgo de úlceras genitales autoreportada fue significativamente menor entre los hombres circuncidados<sup>110,114</sup>. En el ECA de Uganda<sup>89</sup> y otro realizado en Sudáfrica<sup>115</sup>, la incidencia del virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) fue de aproximadamente un 30% menor entre los hombres circuncidados. En cambio, el ECA de Kenia no encontró ninguna asociación con el VHS-2<sup>116</sup>. El ECA de Uganda, tampoco encontró asociación entre el diagnóstico de sífilis mediante serología y la CM<sup>89</sup>.

Algunos autores sugieren que el efecto protector de la CM en la infección por VIH puede ser en parte mediada por el efecto protector de la CM en las úlceras genitales<sup>117</sup>. El ensayo de Uganda, reportó un efecto protector mayor de la CM en la infección por VIH entre los hombres con úlceras genitales que sin ellas<sup>109</sup>. En el ensayo de Kenia se estima que alrededor del 10-20% de las infecciones por VIH evitadas por la CM se debieron al efecto protector frente las ITS en general<sup>118</sup>.

En cuanto a la infección por *Trichomonas vaginalis*, los hombres circuncidados de Sudáfrica tuvieron la mitad de probabilidad de infección a los 21 meses de seguimiento<sup>115</sup>. Sin embargo, en el ensayo de Kenia, la incidencia de *T. vaginalis* no fue diferente entre los hombres circuncidados y los no circuncidados<sup>119</sup>.

La CM no se asocia a una reducción en el riesgo de incidencia de *N. gonorrhoeae*<sup>115,119,120</sup>.

### **4.4.3. Circuncisión masculina y ITS en la pareja femenina**

Pocos estudios han evaluado el efecto de la CM en la transmisión de las ITS a la pareja femenina y los resultados no son consistentes. Un metanálisis que incluía el ensayo de Uganda y 6 análisis longitudinales encontró que la CM reducía el riesgo de contraer el VIH en la pareja femenina, sin embargo, el efecto no fue estadísticamente significativo<sup>121</sup>.

Un estudio de las parejas femeninas de los hombres del grupo de referencia reclutados en un estudio caso-control de CCU asoció la CM con un menor riesgo de seropositividad de *C. trachomatis*<sup>122</sup>. Sin embargo, en un estudio de cohortes sobre anticoncepción hormonal y ITS, las mujeres con parejas circuncidadas tenían un riesgo similar de infecciones de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, y *T. vaginalis* que las mujeres con parejas no circuncidadas<sup>123</sup>.

Sólo el ECA de Uganda examinó el efecto de la CM en la transmisión de las ITS de hombre a mujer. Al igual que con los hombres, la CM pareció proporcionar cierta protección a la pareja femenina frente las úlceras genitales:

el riesgo fue de un 22-24% menor en las parejas femeninas de los hombres VIH negativos circuncidados en comparación a los no circuncidados<sup>124</sup>. Además, se observó un menor riesgo de *T. vaginalis* en la pareja femenina de los hombres tanto VIH positivos como VIH negativos<sup>97,124</sup>. Un estudio de cohortes reportó un menor riesgo de vaginosis bacteriana en las mujeres con una pareja sexual circuncidada en comparación a las mujeres con una pareja sexual no circuncidada<sup>125</sup>. La asociación se identificó en las parejas femeninas de los hombres VIH negativos<sup>124</sup>, pero no en las de los hombres VIH positivos<sup>97</sup>. En cambio, en un estudio transversal la detección de vaginosis bacteriana no fue diferente entre las mujeres con una pareja actual circuncidada y entre las mujeres con una pareja no circuncidada<sup>126</sup>.

#### **4.5. Circuncisión masculina, lesiones precancerosas y cáncer**

##### ***CM y neoplasia intraepitelial de pene***

Hay poca evidencia científica de la asociación de la PeIN con la CM. En un estudio transversal realizado en Francia, los hombres tanto no circuncidados como circuncidados mostraron la misma tasa de lesiones asociadas con el VPH (52% frente 45%, respectivamente), mientras que la tasa de PeIN fue significativamente mayor en los hombres no circuncidados que en los hombres circuncidados (10% frente 6%, OR = 1.77, I.C. 95%: 1.02-3.07)<sup>127</sup>.

##### ***CM y cáncer de pene***

Se han descrito dos vías principales en la carcinogénesis del cáncer de pene: una relacionada con varias afecciones del pene, como la inflamación, la fimosis o antecedentes de liquen escleroso o plano, y otra relacionada con la infección por el VPH<sup>128</sup>. La CM actúa como un factor protector, presumiblemente mediante la reducción de la transmisión del VPH o condiciones patológicas del pene asociadas con la carcinogénesis del pene<sup>76</sup>.

Un metanálisis con 3 estudios caso-control reportó un efecto protector de la CM en la niñez o adolescencia y el cáncer de pene invasivo (OR = 0.33, I.C. 95%:

0.13-0.83)<sup>129</sup>. En cambio este efecto no se observa en el cáncer de pene in situ<sup>130,131</sup>.

### ***CM y cáncer de cuello uterino***

Sólo un estudio hasta la fecha ha estudiado la asociación del CCU, la infección del VPH en el pene y la CM. Castellsagué y colaboradores analizaron los datos de 1913 parejas participantes en siete estudios caso-control de CCU en cinco países. La detección del VPH en el pene fue menor en los hombres circuncidados en comparación con los hombres no circuncidados (5.5% y 19.6%, respectivamente). Las mujeres monógamas cuyas parejas masculinas habían tenido seis o más parejas sexuales y estaban circuncidadas tenían un riesgo menor de CCU que las mujeres cuyas parejas no estaban circuncidadas (OR ajustado: 0.42, I.C. 95%: 0.23-0.79). La tasa global de CCU en las mujeres que actualmente tenían parejas masculinas circuncidadas no se redujo significativamente. Por lo tanto, la contribución de la CM para la prevención del CCU es probable que sea pequeña<sup>76</sup>.

### ***CM y cáncer de próstata***

Las ITS están implicadas en la etiología del cáncer de próstata<sup>132</sup>. Algunos estudios sugieren que la CM podría reducir el riesgo de cáncer de próstata pero los resultados no son consistentes. Un metanálisis de 6 estudios caso-control reportó una menor riesgo de cáncer de próstata en los hombres circuncidados (OR = 0.90, I.C. 95%: 0.82-0.98)<sup>133</sup>.

## **4.6. Circuncisión masculina y otras condiciones**

La mayoría de las infecciones urinarias en los hombres se producen durante el primer año de vida. Dos metanálisis<sup>134,135</sup> y un estudio de cohortes<sup>136</sup> han reportado que la incidencia de infección urinaria entre los niños menores de 2 años se redujo en aquellos que fueron circuncidados en comparación con los niños no circuncidados.

La evidencia científica sugiere que la CM no afecta la función sexual ni la sensibilidad sexual del pene<sup>137</sup>. En el ensayo de Uganda los hombres

circuncidados reportaron significativamente menos dolor en las relaciones sexuales que los hombres no circuncidados. A los dos años de seguimiento, la satisfacción sexual se incrementó significativamente en los hombres no circuncidados (del 98% al inicio del estudio al 99.9%); y se mantuvo estable entre los hombres circuncidados (del 98.5% al inicio del estudio a 98.4%)<sup>138</sup>. En el ensayo de Kenia, el 64% de los hombres circuncidados reportó una sensibilidad mayor en el pene después de la circuncisión. A los dos años de seguimiento, el 55% de los hombres circuncidados reportaron alcanzar el orgasmo con más facilidad que antes de la circuncisión, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos<sup>139,140</sup>. La limitación principal de estos dos ensayos es que las valoraciones eran autoreportadas y no medidas objetivas. Otros estudios han evaluado el efecto de la CM y la satisfacción sexual y la sensibilidad y no existen diferencias estadísticamente significativas entre los hombres circuncidados y no circuncidados<sup>141-144</sup>. De la misma manera, la función sexual no se ha visto afectada negativamente en los hombres circuncidados en comparación a los hombres no circuncidados<sup>144-147</sup>. Tampoco existen diferencias en el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal (tiempo entre la penetración vaginal y la eyaculación) entre los hombres circuncidados y no circuncidados<sup>142</sup>.



## SECCIÓN 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



## 5. Hipótesis

La hipótesis de trabajo es que la circuncisión masculina está inversamente asociada a la infección por el VPH. La circuncisión masculina disminuye la prevalencia de la infección por el VPH, disminuye la adquisición del VPH y aumenta la resolución de la infección por el VPH genital en los hombres.

## 6. Objetivos

El objetivo general de esta tesis es estudiar el rol de la circuncisión masculina (CM) en la infección genital por el VPH en los hombres.

Para llevar a cabo el objetivo general, se plantearon cuatro objetivos específicos que se detallan a continuación:

1. Examinar la evidencia científica sobre el efecto protector de la CM en la infección por el VPH.

**Artículo 1: Male circumcision, human papillomavirus and cervical cancer: from evidence to intervention**

2. Realizar una revisión sistemática de la literatura para evaluar la asociación entre la CM y los indicadores de infección genital por VPH en los hombres.

**Artículo 2: Male Circumcision and Genital Human Papillomavirus: A Systematic Review and Meta-Analysis**

3. Evaluar la asociación entre la CM y la infección genital por el VPH en hombres residentes en Brasil, México y EUA seleccionados en un estudio de cohortes sobre la historia natural de la infección del VPH en los hombres (Estudio HIM).

**Artículo 3: Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study**

4. Determinar si la CM afecta la incidencia y la resolución de las infecciones genitales por el VPH en un estudio de cohortes multinacional de hombres residentes en Brasil, México y EUA (Estudio HIM).

**Artículo 4: Male circumcision and the incidence and clearance of genital human papillomavirus (HPV) infection in men: the HPV Infection in men (HIM) cohort study**



## SECCIÓN 3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

---

## 7. Metodología

Dado que la metodología de los objetivos específicos 1 y 2 es común, se describirá de forma conjunta en el apartado 6.1. Igualmente para los objetivos 3 y 4 que se describirá en el apartado 6.2.

### 7.1. Revisión sistemática y metanálisis

En el 2007 Van Howe publicó en el Journal of Infection un metanálisis sobre la CM y la prevalencia del VPH genital que incluyó artículos publicados hasta marzo del 2006<sup>148</sup>. El artículo concluyó que la CM no reducía la infección del VPH genital en los hombres. Castellsagué y colaboradores, incluida la doctoranda, enviaron una carta al editor de la revista detallando los errores cometidos por Van Howe en su metanálisis<sup>149</sup>. Van Howe utilizaba datos inexactos y totalmente sesgados, lo que hacían de su publicación un documento científicamente no válido. Además, Castellsagué y colaboradores reanalizaron los mismos datos utilizados por Van Howe y obtuvieron de forma totalmente reproducible y de forma muy consistente que la CM reducía la prevalencia del VPH en el pene y de lesiones relacionadas. Como consecuencia, en el 2009, se publicó el **artículo 1** incluido en esta tesis doctoral que es un comentario que examina la evidencia científica del efecto protector de la CM en la infección del VPH en el pene. El artículo actualiza el metanálisis sobre la asociación entre la CM y la infección del VPH en el pene incluyendo estudios publicados hasta septiembre del 2007 y comenta los resultados de un gran estudio caso-control que evaluó la relación entre la CM y el CCU. El **artículo 2** incluido en esta tesis doctoral es un artículo de revisión más completo que incluyó estudios publicados hasta agosto de 2010. En este metanálisis se incluyeron por primera vez los datos de dos ECA específicos sobre la CM, además de 9 estudios observacionales más que en el **artículo 1**. Con la finalidad de identificar los estudios que reportaban datos sobre el VPH genital y/o las VG en los hombres según el estado de circuncisión, se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE. Se incluyeron estudios caso-control, estudios transversales, ECA de CM y estudios de cohortes.

La búsqueda sistemática que se realizó en MEDLINE utilizó los siguientes términos: “Papillomaviridae,” “Circumcision, Male,” “condylomata acuminata,” “genital diseases, male”. Además, se examinaron las referencias de las publicaciones relevantes.

Los estudios seleccionados tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- (1) reportar datos de la infección del VPH genital y/o la presencia de VG entre los hombres circuncidados y no circuncidados,
- (2) incluir una descripción precisa de cómo se determinó el estado de circuncisión (por ejemplo, mediante examen clínico o autoreportado por el paciente),
- (3) para los estudios de VG, las lesiones debían ser identificadas mediante un examen clínico, y para los estudios sobre el VPH genital, debían describir el método de muestreo genital utilizado, las localizaciones anatómicas muestreadas y la descripción de la prueba de PCR utilizada para la detección de ADN del VPH, y
- (4) por último, la inclusión de al menos 15 hombres entre circuncidados y no circuncidados.

Se examinó la infección por VPH genital y la presencia de VG según la circuncisión como variable de interés principal. En aquellos estudios en los que el criterio de valoración era el VPH genital, se examinó la prevalencia, adquisición y resolución del VPH en general y del VPH de AR si estaban disponibles.

#### **7.1.1.Extracción de los datos**

La primera extracción de los datos la realizó la doctoranda utilizando un formato estandarizado y posteriormente, los estudios incluidos fueron verificados por un segundo revisor. Los datos extraídos fueron los siguientes: primer autor, nombre de la revista, año de publicación, país de estudio, fuente

de la población estudiada, intervalo de edad, diseño de estudio, método para determinar la CM, proporción de hombres circuncidados, tamaño muestral, criterio de valoración, medida de asociación, efecto bruto, efecto ajustado y variables de ajuste, si estaban disponibles. En los estudios en los que el criterio de valoración era el VPH genital, también se extrajeron el método de muestreo utilizado, las localizaciones anatómicas muestreadas y la prueba de detección de ADN del VPH. Cuando la información clave no estaba disponible, se solicitó los datos a los autores.

### **7.1.2. Análisis estadístico**

Las medidas de asociación utilizadas fueron la razón de riesgos instantáneos o hazard ratio (HR) para los estudios de cohortes, el riesgo relativo (RR) para los ECA y la OR para los estudios transversales, los estudios de series de casos y los estudios caso-control. Si no se reportaba la OR pero los datos en bruto estaban disponibles, se calcularon manualmente junto con el I.C. 95%.

Las estimaciones del efecto global se obtuvieron al integrar en diversos modelos de efectos aleatorios las estimaciones brutas de los efectos individuales de los estudios, o ajustadas en el caso de estar disponibles. La heterogeneidad entre los estudios se comprobó mediante el Estadístico  $Q^{150}$  que compara la magnitud del efecto de cada estudio individual con el estimador global utilizando la distribución de la  $\chi^2$ . Se realizaron análisis de sensibilidad restringiendo el metanálisis según el diseño del estudio y la variable de valoración del VPH<sup>151</sup>. Se evaluó la asociación según 3 resultados diferentes del VPH genital:

1. la prevalencia del VPH
2. la adquisición del VPH: definida como el primer resultado positivo del VPH después de al menos un resultado negativo en visitas previas
3. la resolución del VPH: definida como la ausencia de uno o múltiples tipos de VPH observados en visitas previas

El sesgo de publicación se evaluó visualmente con el gráfico de embudo y estadísticamente utilizando las pruebas de Begg y Egger para la correlación

entre las estimaciones de los efectos y sus varianzas<sup>152,153</sup>. La revisión sistemática se realizó de acuerdo con las normas recomendadas por la Colaboración Cochrane. Los análisis estadísticos y los gráficos se realizaron con el software Stata 11.0 y R 2.11.1 siguiendo las directrices PRISMA<sup>154</sup>.

## **7.2. El estudio HIM**

El estudio HIM es un estudio prospectivo de cohortes multinacional sobre la historia natural de la infección del VPH en hombres sanos residentes en Brasil, México y en los EUA.

### ***La población a estudio***

Entre junio de 2005 y septiembre de 2009, se seleccionaron hombres que cumplieran los siguientes criterios:

1. Residir en São Paulo (Brasil) o en Cuernavaca, Morelos (México), o en Tampa, Florida (EUA)
2. Edad entre 18 y 70 años
3. No haber tenido un cáncer de pene o anal
4. No haber sido diagnosticado con verrugas genitales o anales
5. No estar en tratamiento por una ITS y no tener síntomas de una ITS en la actualidad
6. No estar participando en un estudio de la vacuna del VPH
7. No haber sido diagnosticado con el VIH
8. No haber sido encarcelado, no ser una persona sin techo y no haber estado en tratamiento por drogas en los últimos 6 meses
9. Estar dispuesto a cumplir con las 10 visitas programadas, una visita cada 6 meses, y
10. No tener planes de mudarse en los próximos 4 años

Para asegurar que la muestra fuera diversa en cuanto a la distribución de edad, comportamientos sexuales y riesgos de infección de VPH se incluyeron hombres estratificados en grupos de edad de 18-30, 31-44 y 45-70 años de la población general, de universidades y de los sistemas de salud.

En Brasil, los hombres seleccionados acudieron por condiciones no relacionadas con las ITS a una clínica que proporcionaba servicios



genitourinarios (Centro de Referencia e Tratamento de Doencas Sexualmente Transmissiveis e AIDS) y fueron captados mediante anuncios de televisión, radio y periódicos. Además, también se incluyeron los maridos o parejas de las mujeres que participaban en un gran estudio de cohortes de la historia natural de la infección por el VPH y el riesgo de neoplasia cervical que se realizaba en São Paulo desde 1993. En México, los hombres seleccionados eran principalmente empleados y beneficiarios del Instituto Mexicano del Seguro Social, empleados de fábricas y funcionarios del ejército. En los EUA, los hombres provenían principalmente de la University of South Florida y del área metropolitana de Tampa y fueron captados a través de folletos, carteles y presentaciones educativas, así como anuncios en los periódicos locales y universitarios.

### ***Procedimientos del estudio***

Los hombres elegibles que accedieron a participar realizaron una visita de ingreso en el estudio más 9 visitas adicionales que se programaron cada 6 meses durante un período de 4 años.

En cada visita, los hombres completaron un cuestionario autoadministrado desde un ordenador (Computer-Assisted Self-Interviewing, CASI) con 88 ítems<sup>155</sup>. El CASI recoge información sobre las características sociodemográficas de los participantes, el consumo de tabaco y los comportamientos sexuales. El cuestionario requería de 20 minutos aproximadamente para completarse y estaba escrito en el idioma principal del país (portugués, español o inglés).

Después de rellenar el cuestionario, un clínico examinaba el área genital a cada participante para detectar VG o signos de ITS y determinar el estado de la circuncisión. Los participantes con circuncisión parcial o total se consideraron circuncidados.

### ***Recolección de muestras genitales para la detección del VPH***

Para muestrear toda el área genital externa y evitar el desgaste de los aplicadores, se recogieron células exfoliadas mediante 3 hisopos diferentes de Dacron (Digene, Gaithersburg, MD, EUA) previamente humedecidos, y

posteriormente se combinaron para formar una única muestra para la detección del VPH<sup>26,156</sup>.

Con el primer hisopo se barrió 360° alrededor del surco coronal y 360° alrededor del glande del pene y se colocó en un frasco de recogida de 450 microlitros (µl) de medio de transporte de muestras (STM, Digene Corp. Gaithersburg, MD). Si el hombre estaba no circuncidado, el prepucio se retraía y también se muestreaba el área de debajo del prepucio. Con el segundo hisopo se muestreó toda la superficie de la piel del cuerpo del pene y se colocó en un frasco de recogida de 450 µl de medio de transporte de muestras. Si el hombre estaba no circuncidado, también se muestreó la parte exterior del prepucio. El tercer hisopo se utilizó para el escroto y se almacenó en un frasco de 450 µl de medio de transporte de muestras. Todas las muestras de VPH se almacenaron a -80°C hasta que se realizaron los análisis de PCR y genotipado. Antes de la extracción de ADN, las 3 muestras se combinaron para producir una única muestra clínica del área genital. Unos 200 µl de esta muestra combinada se utilizaron para la extracción de ADN del VPH. Este procedimiento fue estandarizado en los tres países, con un único centro por país. El clínico que recogía las muestras y realizaba los exámenes físicos era un médico o una enfermera de cada centro.

### ***Análisis del VPH***

El ADN se extrajo mediante un sistema robótico de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADN se almacenó a 4°C hasta su uso. El análisis de ADN del VPH se realizó mediante el uso de PCR. Se analizaron las muestras para la presencia de VPH con el cebador PGMY09/11 L1<sup>157</sup>. El genotipo de VPH se determinó con el método Linear Array en todas las muestras independientemente del resultado de PCR de VPH (Roche Molecular Diagnostics, Alameda, CA, EE.UU.)<sup>158</sup>.

Los tipos de VPH clasificados como oncogénicos fueron: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Los tipos de VPH no oncogénicos fueron: 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 y CP6108<sup>9</sup>. Las muestras en las que el VPH se amplificó mediante PCR, pero no

se hibridó con un tipo de VPH de los 37 tipos analizados se clasificaron como infecciones de VPH no clasificados.

Las muestras se consideraron válidas si eran positivas para el VPH por PCR o por genotipado, o  $\beta$ -globina positiva, independientemente del resultado del VPH.

### ***Análisis estadístico***

Las diferencias en la distribución de las características sociodemográficas, el consumo de tabaco y el comportamiento sexual según la CM se evaluaron utilizando la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson.

Las diferencias en la mediana del tiempo de seguimiento según el estado de la CM se evaluaron utilizando la prueba no paramétrica de igualdad de medianas.

Para los distintos análisis, se utilizaron cuatro clasificaciones de detección del VPH: VPH global, VPH oncogénicos, VPH no oncogénicos y VPH no clasificados. Se clasificó como "VPH global" si era VPH positivo por PCR o por uno de los 37 tipos analizados. La categoría de "VPH oncogénicos" incluye los hombres positivos por al menos un tipo de VPH oncogénico. La categoría "VPH no oncogénicos" incluyó aquellos hombres positivos solamente por tipos de VPH no oncogénicos. Los "VPH no clasificados" incluyó los hombres con una muestra positiva de VPH por PCR y negativa para todos los 37 tipos analizados. Se construyeron modelos separados para cada resultado de VPH.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales con un umbral de significación estadística del 0.05.

#### **7.2.1. Análisis de la prevalencia del VPH genital según la CM**

La razón de prevalencias (PR) y el I.C 95% se estimaron utilizando modelos brutos y ajustados de regresión de Poisson con varianza robusta<sup>159,160</sup>. Los hombres no circuncidados fueron el grupo de referencia para el estado de circuncisión, y los hombres que no tenían un VPH detectable (VPH negativo

tanto en PCR como para los 37 tipos analizados) fueron el grupo de referencia para los resultados de VPH.

El ajuste del modelo se realizó mediante el método backward stepwise con eliminación progresiva de las variables potenciales de confusión, donde en cada paso se eliminaba la variable menos influyente con un nivel de significación del 0.05. Algunas de las variables candidatas para el ajuste fueron la raza, el estado civil, el nivel educativo, la condición de fumador actual, la orientación sexual, el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, el número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3 a 6 meses, el diagnóstico de ITS alguna vez y el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal).

Para explorar si el comportamiento sexual modificaba la asociación entre la CM y la detección del VPH, se estratificó el análisis por el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y se incluyó en el modelo el término de interacción y los efectos principales.

### **7.2.2. Análisis de la incidencia del VPH genital según la CM**

Se estimó la incidencia del VPH según la CM y los I.C. 95% para las diferentes clasificaciones del VPH en base al número de eventos modelados como una variable de Poisson para el total de personas-mes. La unidad de análisis fue el participante y por tanto, cada hombre con infección incidente se contó sólo una vez durante el seguimiento utilizando los datos de la primera ocurrencia. El tiempo hasta la adquisición del VPH se estimó utilizando el tiempo desde la fecha de entrada en el estudio hasta la fecha de la primera detección de ADN del VPH. Se estimó la incidencia acumulada del VPH global, VPH16, VPH oncogénicos y VPH no oncogénicos para hombres circuncidados y no circuncidados utilizando el método de Kaplan-Meier. Para cada uno de los análisis anteriores, se incluyeron sólo los hombres negativos por el VPH en cuestión al inicio del estudio. Los hombres con infecciones incidentes concomitantes contribuyeron a varias clasificaciones del VPH.

Para evaluar la asociación entre la incidencia del VPH y la CM, se utilizaron modelos de Cox obteniendo los correspondientes HR e I.C. 95%<sup>161</sup>. Se contrastó la asunción de riesgos proporcionales para todos los modelos<sup>162</sup> y no se incumplió en ningún caso excepto en el modelo de los VPH no oncogénicos por lo que se estratificó según la edad para cumplir con la asunción.

El ajuste del modelo se realizó igualmente mediante el método backward stepwise con un nivel de significación del 0.05. Algunas de las variables candidatas para el ajuste fueron el estado civil, la condición de fumador actual, la orientación sexual, el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, el número de parejas sexuales masculinas a lo largo de la vida (sexo anal), el número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses, el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses, el diagnóstico de ITS alguna vez y el cumplimiento del seguimiento cada seis meses (es decir, si el tiempo transcurrido entre las visitas de seguimiento fue más largo de 6.5 meses). El país de residencia (EUA, Brasil o México) y la edad en categorías se incluyeron como factores de diseño del estudio.

### **7.2.3. Análisis de la resolución del VPH genital según la CM**

La resolución del VPH se definió como tener un resultado del VPH negativo en dos visitas consecutivas después de un resultado positivo, excluyendo a aquellos que fueron VPH positivos por primera vez en la última visita. El tiempo hasta la resolución del VPH se calculó como el tiempo entre la fecha que el participante fue positivo por primera vez hasta la fecha del primer resultado negativo. La mediana del tiempo hasta la resolución se estimó entre las infecciones incidentes usando el método de Kaplan-Meier según las clasificaciones del VPH y el estado de circuncisión. Los hombres que no resolvieron las infecciones por el VPH fueron censurados en el análisis.

Para evaluar la asociación entre la resolución del VPH y la CM, se utilizaron modelos de Cox con el estimador robusto de la matriz de varianzas y covarianzas que tienen en cuenta la correlación interindividual debido a observaciones repetidas<sup>161</sup>. Se obtuvieron del modelo los correspondientes HR

e I.C. 95%. Se incluyeron todos los hombres con infecciones por el VPH, independientemente de su estado del VPH al inicio del estudio. Se contrastó la asunción de riesgos proporcionales para todos los modelos<sup>162</sup>, y se estratificó por edad y país de residencia para cumplir con la asunción.

El ajuste del modelo se realizó con el método backward stepwise con un nivel de significación del 0.05 y las variables candidatas fueron las mismas que para el análisis de la incidencia, excepto que en el modelo de resolución también se incluyó como posible variable de ajuste el VPH al inicio del estudio.

Además se exploró si había diferencias entre la resolución del VPH de una infección transitoria o persistente. Una infección por el VPH se consideró persistente si un hombre era positivo por el ADN del VPH en dos o más visitas consecutivas con el mismo tipo específico de VPH, y una infección por VPH se consideró transitoria si un hombre era positivo sólo una vez. Cuando un participante se saltaba alguna visita, se utilizaban los resultados de la siguiente visita.

## 8. Resultados

### 8.1. Revisión sistemática y metanálisis

En total, se identificaron 995 publicaciones, de las cuales 37 incluyeron datos originales y fueron elegibles para la revisión. Se excluyeron finalmente 14 estudios porque no cumplían los criterios de inclusión preestablecidos: 2 artículos reportaban diferentes lesiones del pene<sup>127,163</sup>, 1 artículo no reportaba una descripción de cómo se diagnosticaron las lesiones del pene<sup>164</sup>, 1 artículo no reportaba una descripción sobre cómo se diagnosticaron las verrugas genitales<sup>165</sup>, 6 estudios en los que las verrugas genitales no fueron diagnosticadas mediante examen clínico<sup>145,166-170</sup> y 4 artículos incluyeron menos de 15 hombres circuncidados o no circuncidados<sup>171-174</sup>.

Finalmente, se incluyeron 21 estudios (23 publicaciones) con un total de 8046 hombres circuncidados y 6336 hombres no circuncidados.

#### 8.1.1. Asociación entre la CM y el VPH genital

Dieciséis estudios (18 publicaciones), examinaron la asociación entre la CM y alguna medida de asociación de la infección genital por el VPH. Los estudios se realizaron en los EUA, México, África, Corea de Sur, Dinamarca, Canadá, Brasil, Colombia, España, Tailandia y Filipinas. Las poblaciones de estudio fueron diversas e incluyeron estudiantes, pacientes visitados en clínicas de ITS o de vasectomía, militares, hombres de la población general, trabajadores de la industria pesquera y los maridos o parejas estables de mujeres con o sin CCU (**Tabla A1** del anexo).

Se observó gran variabilidad en el método de muestreo, en la prueba del VPH y en la localización anatómica. Todos los estudios utilizaron PCR para amplificar el ADN del VPH y la mayoría utilizaron el cebador PGMY09/11. Los estudios recogieron muestras de diferentes localizaciones anatómicas de los genitales o de una combinación de localizaciones: 14 del glande, 13 del cuerpo del pene, 12 del surco coronal o del escroto, 9 del prepucio, 8 de la uretra y 3 de la región

perianal. Las muestras de orina, de semen, de la región perianal, del canal anal y de las uñas fueron excluidas de este metanálisis (**Tabla A2** del anexo).

Catorce estudios examinaron la prevalencia del VPH genital según la CM<sup>39,44,76,84,86,87,90-95,175,176</sup>. La proporción de hombres que fueron circuncidados fue variable, desde el 7.2% al 88.3%. El tamaño de la muestra varió desde 198 a 1139 hombres. La heterogeneidad entre estudios fue estadísticamente significativa (estadístico Q, *p*-valor < 0.001). En general, la CM se asoció con una reducción significativa de la prevalencia de VPH genital (OR = 0.57, I.C. 95%: 0.42-0.77) (**Figura 6**). De la misma manera, la CM se asoció con una reducción significativa de la prevalencia de VPH de AR, según los 2 ECA de CM, (RR = 0.67, I.C. 95%: 0.54-0.82)<sup>88,89</sup>. No se observó heterogeneidad entre los 2 ECA (estadístico Q, *p*-valor = 0.84) (**Figura 6**).

Tres estudios de cohorte y un ECA examinaron el efecto de la CM en la adquisición de VPH genital de nuevas infecciones por VPH (**Tabla A1** del anexo)<sup>44,94,95,177</sup>. El tiempo entre el primer resultado de VPH positivo después de un resultado negativo varió de 4 a 24 meses. No se observó heterogeneidad entre los estudios de cohorte (estadístico Q, *p*-valor = 0.79). La CM no se asoció con el riesgo de adquisición de VPH (resumen del efecto 1.01, I.C. 95%: 0.66-1.53) (**Figura 6**).

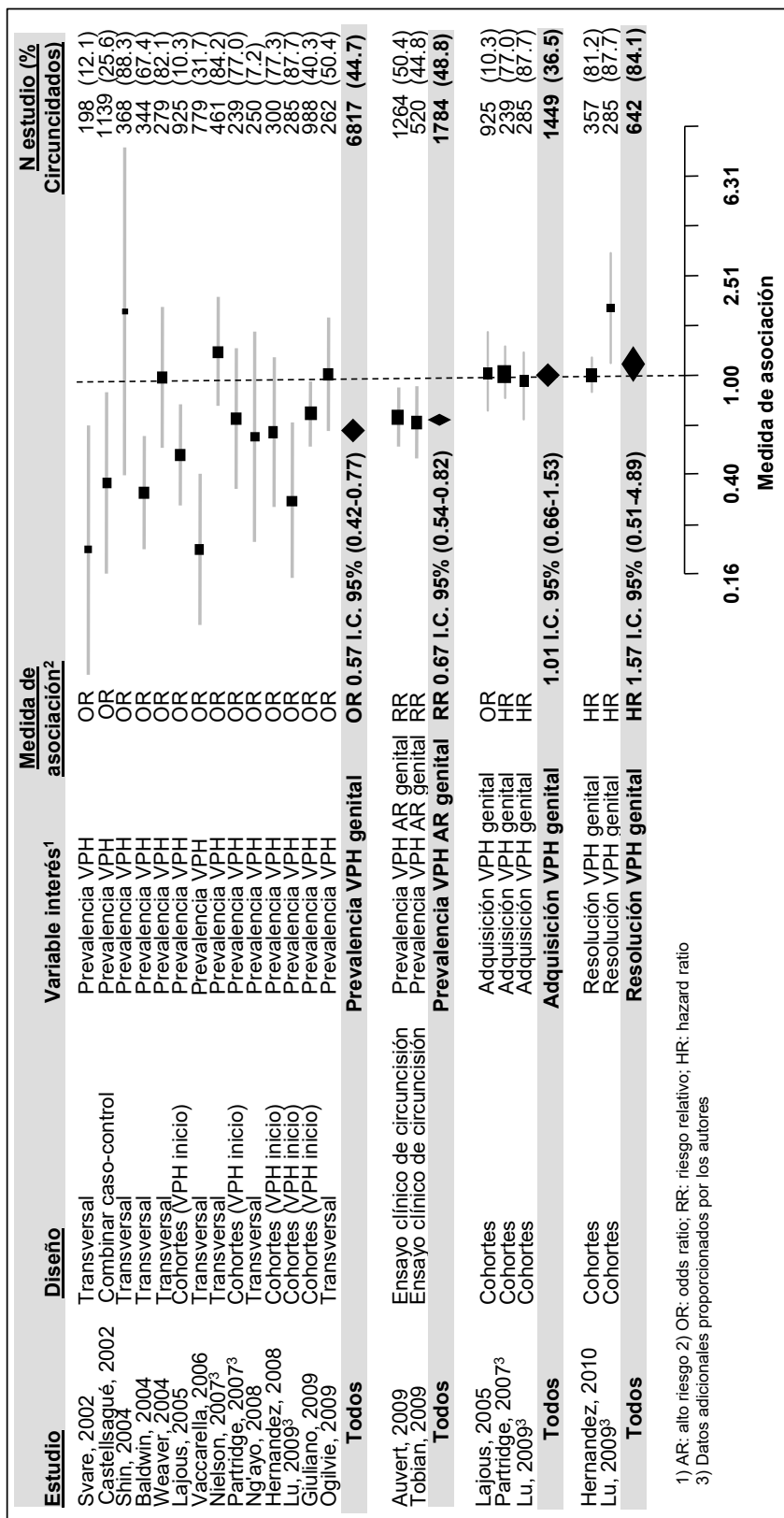
Dos estudios de cohorte y un ECA examinaron el efecto de la CM en la resolución del VPH genital en los hombres (**Tabla A1** del anexo)<sup>94,96,177</sup>. El tiempo hasta el primer resultado negativo de VPH después de un resultado positivo para 1 o más tipos específicos de VPH varió de 1.3 a 42.1 meses. Solo 1 estudio examinó las infecciones incidentes de VPH<sup>96</sup>. La heterogeneidad entre los estudios de cohorte que examinaron la eliminación del VPH genital fue estadísticamente significativa (estadístico Q, *p*-valor = 0.02). La CM no se asoció con la eliminación del VPH genital (HR = 1.57, I.C. 95%: 0.51-4.89) (**Figura 6**).

Se realizaron análisis de sensibilidad según variables metodológicas clave. Como se muestra en la **Tabla A3** del anexo, para la mayoría de las variables se observó un efecto protector de la CM en la prevalencia de VPH genital. No se observó esta asociación en los estudios donde los hombres autoreportaban



el estado de la circuncisión (OR = 0.50, I.C. 95%: 0.20-1.26) y en los que reportaron una estimación no ajustada del efecto por posibles factores de confusión (OR = 0.79, I.C. 95%: 0.52-1.19). La CM se asoció con la adquisición del VPH de AR genital entre los ECA que no tomaron muestras del cuerpo del pene ni del escroto (RR = 0.67, I.C. 95%: 0.50-0.91) y en cambio, no se asoció entre los estudios de cohortes que tomaron muestras del cuerpo del pene o del escroto (resumen del efecto 1.01, I.C. 95%: 0.66-1.53). Por último, la CM se asoció con un aumento de la probabilidad de eliminación del VPH genital, pero no fue significativo entre los estudios de cohortes que muestrearon el cuerpo del pene o el escroto (HR = 1.57, I.C. 95%: 0.51-4.89) y sí fue significativo entre los ECA que no muestrearon el cuerpo del pene ni el escroto (RR = 1.39, I.C. 95%: 1.17-1.64).

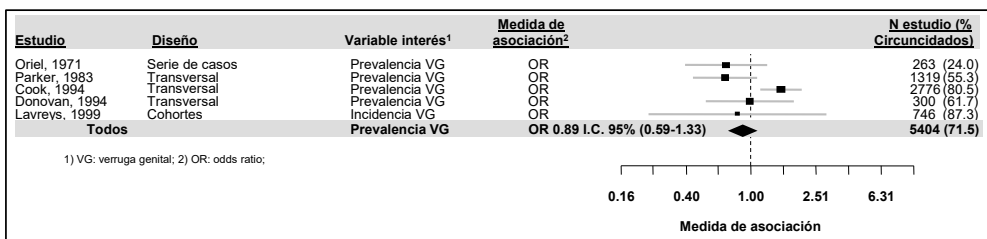
Figura 6. Metanálisis de los estudios que reportan la asociación de la CM y el VPH genital en los hombres.



### 8.1.2. Asociación entre la CM y las verrugas genitales

Se identificaron cinco estudios que examinaron el efecto de la CM y las VG: 2 estudios de Australia, 1 de Inglaterra, 1 de África y 1 de EUA<sup>178-182</sup>. Cuatro estudios reclutaron hombres que se visitaron en clínicas de enfermedades de transmisión sexual y 1 estudio reclutó conductores de camiones VIH-seronegativos. La proporción de hombres circuncidados osciló entre el 24.0% y el 87.3%. El tamaño de la muestra de los estudios varió de 263 a 2776 hombres. Solo 2 estudios ajustaron por potenciales factores de confusión (**Tabla A4** del anexo). La heterogeneidad fue significativa entre los estudios que reportaron verrugas genitales según la CM (estadístico Q, *p*-valor = 0.02). La CM no se asoció con la presencia de verrugas genitales (OR = 0.89, I.C. 95%: 0.59-1.33) (**Figura 7**).

**Figura 7.** Metanálisis de los estudios que reportan la asociación de la CM y la presencia de verrugas genitales en los hombres.



### 8.1.3. Evaluación del sesgo de publicación

No se encontró evidencia de sesgo de publicación entre los 21 estudios incluidos en el metanálisis (prueba de Egger, *p*-valor = 0.15). De forma consistente, el diagrama de embudo fue aproximadamente simétrico (**Figura A1** del anexo). Tampoco se encontró evidencia de sesgo de publicación para cada variable de interés estudiada: los estudios de verrugas (*p*-valor = 0.26), los estudios de prevalencia de VPH (*p*-valor = 0.32), los estudios de adquisición de VPH (*p*-valor = 0.18), y los estudios de resolución del VPH (*p*-valor = 0.84). Además, no se encontró evidencia de sesgo de publicación entre los estudios que no cumplían con los criterios de inclusión en este metanálisis por reportar otras lesiones del pene<sup>127,163</sup> y aquellos que incluyeron pocos hombres

circuncidados o no circuncidados, si los datos estaban disponibles ( $p$ -valor = 0.69)<sup>171-174</sup>. Se encontraron resultados similares utilizando la prueba de Begg.

## 8.2. El estudio HIM

### 8.2.1. La CM y la prevalencia del VPH genital en el estudio HIM

De los 4072 hombres que completaron la visita de ingreso y la visita de reclutamiento, se obtuvieron muestras válidas para la detección del VPH en 3969 que formaron parte de la población a estudio de este análisis.

Las características sociodemográficas de los 3969 participantes según el estado de circuncisión se resumen en la **Tabla A5** del anexo. La mayoría de los hombres no estaban circuncidados (64.1%), la edad media de los participantes fue de 30.9 años entre los hombres circuncidados y 33.4 años entre los no circuncidados. La mayoría de los hombres circuncidados residían en EUA (72.1%) y entre los no circuncidados, el 46.8% residían en Brasil y el 43.8% en México. Entre los hombres circuncidados, el 66.2% fue positivo para cualquier VPH, el 29.4% para los VPH oncogénicos, el 19.7% para sólo los VPH no oncogénicos, y el 17.1% para los VPH no clasificados. Entre los hombres no circuncidados, el 67.0% fueron positivos para cualquier VPH, el 30.0% para los VPH oncogénicos, el 24.3% para sólo los VPH no oncogénicos, y 12.7% para los VPH no clasificados. Las características de edad, país de residencia, raza, estado civil, educación, orientación sexual, número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses, el número de parejas masculinas en los últimos 3 meses, los antecedentes de ITS autoreportados y la presencia de VPH fueron estadísticamente diferentes según el estado de la circuncisión.

Las asociaciones de la CM con cada una de las variables de VPH predefinidas (VPH global, VPH oncogénicos, VPH no oncogénicos y VPH no clasificados) se presentan en la **Tabla 4**. La CM no se asoció con la prevalencia global del VPH o de VPH oncogénicos. Sin embargo, la CM se asoció significativamente de forma negativa con la prevalencia de VPH no oncogénicos, tanto en el modelo univariante (razón de prevalencias o prevalence ratio (PR) = 0.87, I.C. 95%: 0.78-0.97) como en el modelo multivariante (PR = 0.85, I.C. 95%: 0.76-0.95).

La CM se asoció significativamente de forma positiva con la prevalencia de VPH no clasificados (PR = 1.21, I.C. 95%: 1.05-1.39), pero el efecto dejó de ser estadísticamente significativo al ajustar por posibles variables de confusión (PR = 1.07; I.C. 95%: 0.92-1.24).

Como se muestra en la **Tabla A6** del anexo, la asociación entre la CM y la infección por VPH no oncogénicos difirió significativamente según el número de las parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida (test de interacción, *p-valor* = 0.006). Así, la CM se asoció con una reducción de la prevalencia de VPH no oncogénicos entre los hombres que reportaban de 1 a 4 parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida (PR = 0.59, I.C. 95%: 0.42-0.83).

Los VPH16, 51, 62, 84 y CP6108 fueron los tipos de VPH más frecuentemente identificados independientemente del estado de circuncisión (**Tabla A7** del anexo). La CM se asoció con una prevalencia menor para los tipos de VPH no oncogénicos VPH11 (PR = 0.46, I.C. 95%: 0.24-0.88), VPH40 (PR = 0.30, I.C. 95%: 0.15-0.61), VPH61 (PR = 0.50, I.C. 95%: 0.36-0.71), VPH71 (PR = 0.17, I.C. 95%: 0.07-0.43) y VPH81 (PR = 0.55, I.C. 95%: 0.36-0.82). En cambio, la CM no se asoció con la prevalencia de ninguno de los 13 tipos de VPH oncogénicos detectables.

**Tabla 4.** Asociación entre la circuncisión masculina y la prevalencia del VPH genital en los hombres.

<b>VPH Global (N = 3969)</b>		
	<b>Univariante PR (I.C. 95%)</b>	<b>Multivariante<sup>1</sup> PR (I.C. 95%)</b>
<b>Circuncisión</b>		
<b>No</b>	1.0	1.0
<b>Si</b>	0.99 (0.94 - 1.04)	0.96 (0.91 - 1.01)
<b>VPH Oncogénicos (N = 2503)</b>		
	<b>Univariante PR (I.C. 95%)</b>	<b>Multivariante<sup>1</sup> PR (I.C. 95%)</b>
<b>Circuncisión</b>		
<b>No</b>	1.0	1.0
<b>Si</b>	0.98 (0.90 - 1.07)	0.95 (0.87 - 1.03)
<b>VPH No Oncogénicos (N = 2219)</b>		
	<b>Univariante PR (I.C. 95%)</b>	<b>Multivariante<sup>1</sup> PR (I.C. 95%)</b>
<b>Circuncisión</b>		
<b>No</b>	1.0	1.0
<b>Si</b>	<b>0.87 (0.78 - 0.97)</b>	<b>0.85 (0.76 - 0.95)</b>
<b>VPH No Clasificados (N = 1889)</b>		
	<b>Univariante PR (I.C. 95%)</b>	<b>Multivariante<sup>1</sup> PR (I.C. 95%)</b>
<b>Circuncisión</b>		
<b>No</b>	1.0	1.0
<b>Si</b>	<b>1.21 (1.05 - 1.39)</b>	1.07 (0.92 - 1.24)

<sup>1</sup> Ajustado por raza, estado civil, parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses y parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses.

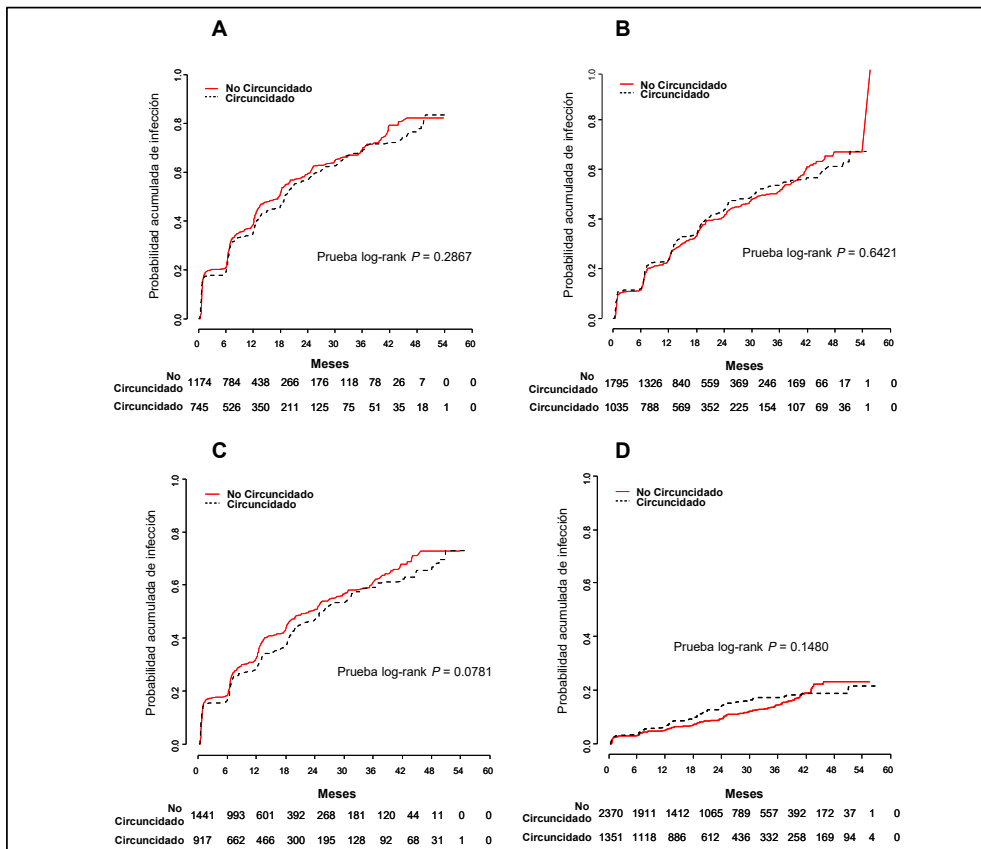
**NOTA:** PR, prevalence ratio o razón de prevalencias; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%.

### 8.2.2. La CM y la incidencia del VPH genital en el estudio HIM

De los 4074 hombres inicialmente participantes en el estudio HIM (4072 hombres que participaron en el análisis de prevalencia más 2 hombres que se recuperaron durante el seguimiento), 4033 contribuyeron con muestras válidas para la detección de ADN del VPH y se incluyeron en este análisis. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 17.5 meses para este análisis, rango intercuartílico (RIQ): 6.9-31.0 meses. No hubo diferencias significativas en la mediana del tiempo de seguimiento entre los hombres circuncidados (17.9 meses) y los hombres no circuncidados (17.1 meses) (prueba no paramétrica de igualdad de medianas, *p-valor* = 0.5). Más del 60% de los hombres contribuyeron con al menos 4 visitas (RIQ: 3 - 6 visitas). La mayoría de los hombres no estaban circuncidados (63.6%) (**Tabla A8** del anexo). Las características sociodemográficas y de comportamiento sexual de los hombres variaron según el estado de la circuncisión. Los hombres circuncidados eran generalmente más jóvenes (edad media: 31 años frente a 33 años en los hombres no circuncidados) y eran residentes de los EUA (72.7%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el estado de CM según el estado civil, la orientación sexual, el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, el número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses, el número de parejas sexuales masculinas a lo largo de la vida (sexo anal), el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses, el diagnóstico autoreportado de ITS, y el estado de cumplimiento del seguimiento cada 6 meses (**Tabla A8** del anexo).

Las curvas de Kaplan-Meier mostraron que la incidencia del VPH global no difirió según el estado de la circuncisión (prueba del log-rank,  $p$ -valor = 0.2867). Del mismo modo, la incidencia del VPH16, de los VPH oncogénicos, y de los VPH no oncogénicos no difirió según la CM (**Figura 8**).

**Figura 8.** Curvas de Kaplan Meier de la incidencia acumulada del VPH global, VPH oncogénicos, VPH no oncogénicos y VPH16 según el estado de la CM: A) Incidencia del VPH global, B) Incidencia de los VPH oncogénicos, C) Incidencia de los VPH no oncogénicos, D) Incidencia del VPH16.



Las estimaciones de incidencia por 100 personas-año del VPH global, de VPH oncogénicos y de VPH no oncogénicos fueron 50.5, 28.4 y 39.8, respectivamente, entre los hombres no circuncidados, y 45.6, 28.7 y 34.0, respectivamente, entre los hombres circuncidados (**Tabla 5, Tabla A9** del anexo para el resto de tipos específicos del VPH). A los 12 meses la incidencia acumulada del VPH global, de los VPH oncogénicos y de los VPH no



oncogénicos en los hombres no circuncidados fue de 38.7%, 23.7% y 32.5%, respectivamente, en comparación con 35.2%, 23.3% y 28.9%, respectivamente, entre los hombres circuncidados.

Si observamos la incidencia por tipos específicos, vemos que los tipos de VPH oncogénicos, VPH39, 51, 58 y 68, y los tipos de VPH no oncogénicos VPH42, 61, 71, 81 y IS39, fue diferente entre los participantes circuncidados y no circuncidados (**Tabla A9** del anexo). La incidencia fue significativamente mayor entre los hombres circuncidados que entre los hombres no circuncidados para los tipos de VPH39. Por el contrario, la incidencia fue significativamente menor entre los hombres circuncidados que entre los hombres no circuncidados para los tipos de VPH58, VPH68, VPH61, VPH81 y VPHIS39.

Un total de 359 hombres circuncidados (48.2%) tuvieron una infección incidente de VPH genital, en comparación con los 555 hombres no circuncidados (47.3%). Para el VPH global, no se encontraron diferencias en la incidencia de VPH entre los hombres circuncidados y no circuncidados (AHR = 1.08, I.C. 95%: 0.91-1.27). Del mismo modo, no hubo diferencias en la incidencia de VPH oncogénicos según la CM (AHR = 1.11, I.C. 95%: 0.94-1.31) ni de VPH no oncogénicos (AHR = 1.11, I.C. 95%: 0.94-1.30).

Tabla 5. Incidencia del VPH según el estado de la circuncisión masculina.

Tipo de VPH	No circuncidado		Circuncidado		Prueba log-rank P-valor	HR (I.C. 95%) [circuncidado versus no circuncidado]
	No. Infecciones/ No. PA	Incidencia por 100 PA (I.C. 95%)	No. Infecciones/ No. PA	Incidencia por 100 PA (I.C. 95%)		
VPH global <sup>1</sup>	555/1098	50.5 (46.4, 54.9)	359/788	45.6 (41, 50.5)	0.29	0.93 (0.81-1.06)
VPH oncogénicos <sup>2</sup>	584/2055	28.4 (26.2, 30.8)	369/1285	28.7 (25.9, 31.8)	0.64	1.03 (0.84-1.26)
VPH16	204/3546	5.8 (5, 6.6)	143/2164	6.6 (5.6, 7.8)	0.15	1.17 (0.95-1.45)
VPH no oncogénicos <sup>3</sup>	596/1497	39.8 (36.7, 43.1)	372/1094	34 (30.6, 37.6)	<b>0.08</b>	<b>0.83 (0.69-1.00)</b>

<sup>1</sup> VPH global se definió como resultado positivo por al menos uno de los 37 tipos del VPH, <sup>2</sup> Los tipos de VPH oncogénicos fueron 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68; <sup>3</sup> Los tipos de VPH no oncogénicos fueron 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89 (CP6108) e IS39.

NOTA: PA, personas-año; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; I.C. 95%, intervalo de confianza al 95%.

**Tabla 6.** Asociación entre la circuncisión masculina y la incidencia de la infección por el VPH genital.

Circuncisión	VPH global			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>2</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	555/1174	47.3	1.00	1.00
Si	359/745	48.2	1.08 (0.92 – 1.27)	1.08 (0.91 – 1.27)
<b>Total</b>	<b>914/1919</b>			

Circuncisión	VPH Oncogénicos			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>3</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	584/1795	32.5	1.00	1.00
Si	369/1035	35.7	1.11 (0.94 – 1.31)	1.11 (0.94 – 1.31)
<b>Total</b>	<b>953/2830</b>			

Circuncisión	VPH No Oncogénicos			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>4</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	596/1441	41.4	1.00	1.00
Si	372/917	40.6	1.09 (0.93 – 1.28)	1.11 (0.94 – 1.30)
<b>Total</b>	<b>968/2358</b>			

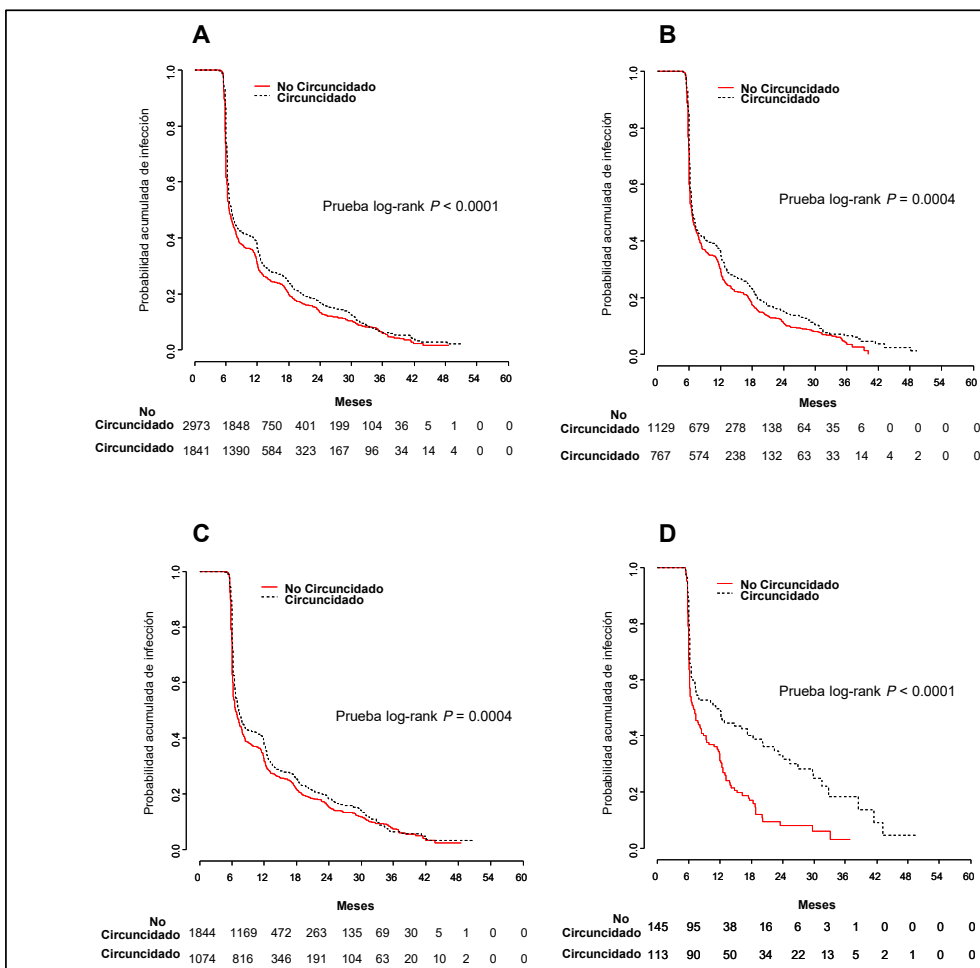
<sup>1</sup> Ajustado por edad y país de residencia; <sup>2</sup> Ajustado por país de residencia, edad, estado civil, número de parejas sexuales a lo largo de la vida, número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses, número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal) y cumplimiento del seguimiento cada 6 meses; <sup>3</sup> Ajustado por país de residencia, edad, estado civil, número de parejas sexuales a lo largo de la vida, número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses y número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal); <sup>4</sup> Modelo de Cox estratificado por edad y ajustado por país de residencia, estado civil, número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses, número de parejas sexuales masculinas a lo largo de la vida y cumplimiento del seguimiento cada 6 meses;

**NOTA:** Unidad de análisis: hombres; Inf., Infecciones; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%; AHR, adjusted hazard ratio o razón de riesgos instantáneos ajustada;

### 8.2.3. La CM y la resolución del VPH genital en el estudio HIM

Las curvas de Kaplan-Meier mostraron que el tiempo medio de resolución del VPH global fue significativamente mayor entre los hombres circuncidados que entre los hombres no circuncidados (prueba de log-rank,  $p$ -valor < 0.0001) (Figura 9).

**Figura 9.** Curvas de Kaplan Meier del tiempo hasta la resolución de la infección incidente del VPH global, VPH oncogénicos, VPH no oncogénicos y VPH16 según el estado de la CM: A) Resolución del VPH global, B) Resolución de los VPH oncogénicos, C) Resolución de los VPH no oncogénicos, D) Resolución del VPH16.



Del mismo modo, el tiempo medio de eliminación de VPH oncogénicos y no oncogénicos fue significativamente menor entre los hombres no circuncidados que entre los hombres circuncidados (**Tabla 7, Tabla A10** del anexo para el resto de tipos específicos del VPH). El tiempo medio de eliminación también fue significativamente menor entre los hombres circuncidados en comparación a los no circuncidados para el VPH6 (HR = 0.60, I.C. 95%: 0.44-0.81), VPH16 (HR = 0.56, I.C. 95%: 0.42-0.75), y VPH51 (HR = 0.72, I.C. 95%: 0.54-0.95).

La resolución del VPH fue significativamente menor entre los hombres circuncidados en comparación con los hombres no circuncidados. Sin embargo, la mediana del tiempo de eliminación fue significativamente menor entre los hombres circuncidados en comparación con los hombres no circuncidados para el VPH33 (HR = 2.54, I.C. 95%: 1.12-5.73). Aunque la mediana del tiempo de eliminación para el VPH64 fue significativamente menor entre los hombres circuncidados en comparación a los hombres no circuncidados, el HR correspondiente no alcanzó significación estadística (HR = 6.06, I.C. 95%: 0.84-43.74) (**Tabla A10**).

El análisis de la asociación entre la CM y la resolución de la infección por el VPH genital se presentan en la **Tabla 8**. La resolución del VPH se redujo significativamente para el VPH global entre los hombres circuncidados en comparación con los hombres no circuncidados en el análisis univariante (HR = 0.92, I.C. 95%: 0.86-0.99). Sin embargo, después de ajustar por posibles variables de confusión, esta diferencia no fue significativa (AHR = 0.95, I.C. 95%: 0.88-1.02). Del mismo modo, no hubo diferencias en la resolución de VPH oncogénicos (AHR = 0.90, I.C. 95%: 0.81-1.00) o de VPH no oncogénicos (AHR = 0.98, I.C. 95%: 0.89-1.07) según el estado de la CM. La magnitud de las asociaciones según la CM no cambió sustancialmente para infecciones transitorias (**Tabla A11** del anexo) versus infecciones persistentes (**Tabla A12** del anexo) por el VPH.

**Tabla 7.** Resolución del VPH según el estado de la circuncisión masculina.

Tipo VPH	No Circuncidado		Circuncidado		Prueba log-rank P-valor	HR (I.C. 95%) [circuncidado versus no circuncidado]
	Nuevas infecciones/ Infecciones eliminadas	Mediana del tiempo a la resolución (meses; I.C. 95%)	Nuevas infecciones/ Infecciones eliminadas	Mediana del tiempo a la resolución (meses; I.C. 95%)		
<b>VPH global<sup>1</sup></b>	2973/2392	6.6 (6.4, 6.8)	1841/1480	7.1 (6.8, 7.3)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.85 (0.80-0.91)</b>
<b>VPH oncogénicos<sup>2</sup></b>	129/937	6.5 (6.3, 6.8)	767/629	6.7 (6.4, 7.1)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.83 (0.75-0.92)</b>
<b>VPH16</b>	145/118	7.1 (6.3, 8.9)	113/79	11.1 (7.2, 18.4)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.56 (0.42-0.75)</b>
<b>VPH no oncogénicos<sup>3</sup></b>	1844/1455	6.7 (6.4, 6.9)	1074/851	7.2 (6.9, 7.8)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.86 (0.79-0.93)</b>

<sup>1</sup> VPH global se definió como VPH positivo por al menos uno de los 37 tipos del VPH; <sup>2</sup> Los tipos de VPH Oncogénicos fueron 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68; <sup>3</sup> Los tipos de VPH No Oncogénicos fueron 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89 (CP6108) e IS39.  
**NOTA:** El análisis de resolución del VPH se limitó a infecciones del VPH incidentes; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%.

**Tabla 8.** Asociación entre la circuncisión masculina y la resolución de la infección por el VPH genital.

Circuncisión	VPH global			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>2</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	4353/5981	72.8	1.00	1.00
Si	2548/3398	75.0	<b>0.92 (0.86 – 0.99)</b>	0.95 (0.88 – 1.02)
<b>Total</b>	<b>6901/9379</b>			

Circuncisión	VPH Oncogénicos			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>3</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	1748/2266	77.1	1.00	1.00
Si	1089/1410	77.2	<b>0.86 (0.78 – 0.96)</b>	0.90 (0.81 – 1.00)
<b>Total</b>	<b>2837/3676</b>	<b>77.1</b>	<b>1.00</b>	<b>1.00</b>

Circuncisión	VPH No Oncogénicos			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>4</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	2605/3715	70.1	1.00	1.00
Si	1459/1988	73.4	0.97 (0.89 – 1.05)	0.98 (0.89 – 1.07)
<b>Total</b>	<b>4064/5703</b>			

<sup>1</sup> Ajustado por edad y país de residencia; <sup>2</sup> Modelo de Cox estratificado por país de residencia y edad, y ajustado por el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal), fumador actual (no/si), el resultado de VPH al inicio del estudio y el cumplimiento del seguimiento cada 6 meses; <sup>3</sup> Modelo de Cox estratificado por país de residencia y edad, y ajustado por el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, el número de parejas sexuales masculinas a lo largo de la vida (sexo anal), el resultado de VPH al inicio del estudio y el cumplimiento del seguimiento cada 6 meses; <sup>4</sup> Modelo de Cox estratificado por país de residencia y edad, y ajustado por el número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses, el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal), fumador actual (no/si), el resultado de VPH al inicio del estudio y el cumplimiento del seguimiento cada 6 meses.

**NOTA:** Unidad de análisis: infecciones; inf., Infecciones; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%; AHR, adjusted hazard ratio o razón de riesgos instantáneos ajustada.

## SECCIÓN 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

---



## 9. Discusión

A continuación, se presenta la discusión global de los resultados principales de los artículos que conforman esta tesis doctoral. Dado que se evalúa la relación de la CM con 3 diferentes criterios de valoración de la infección por el VPH, la discusión se ha estructurado en los siguientes apartados: la CM y la prevalencia, la CM y la incidencia, la CM y la resolución del VPH genital y finalmente, cómo la CM reduce la infección por el VPH. Además, se presentan las potenciales limitaciones y puntos fuertes de los resultados.

### 9.1. La circuncisión masculina y la prevalencia del VPH genital

El resultado global del metanálisis mostró que la CM está asociada con una reducción de la prevalencia global de la infección por el VPH genital en los hombres. El metanálisis incluyó un total de 14 estudios integrando datos de estudios caso-control, transversales, cohortes y ECA (**Tabla 9**, para más detalle consultar la **Tabla A1** y **Tabla A2**). La proporción de hombres circuncidados varió entre 7.2% y 88.3% y la estimación del efecto entre 0.2 y 1.8. Siete estudios presentaron una prevalencia global del VPH significativamente menor entre los hombres circuncidados en comparación a los hombres no circuncidados, en tres estudios la prevalencia no fue significativamente diferente y en los cuatro estudios restantes la prevalencia fue mayor entre los hombres circuncidados en comparación a los hombres no circuncidados pero no estadísticamente significativa. Los resultados de prevalencia de los dos ECA fueron consistentes con una prevalencia del VPH significativamente menor entre los hombres circuncidados en comparación a los hombres no circuncidados tanto con los tipos oncogénicos como no oncogénicos<sup>88,89,183</sup>. El ECA realizado en Sudáfrica utilizó muestras con hisopos de la uretra<sup>88</sup> y el ECA de Uganda muestras del surco coronal y del glande del pene<sup>89</sup>. La consistencia entre los resultados de los ECA es relevante ya que el diseño facilita establecer causalidad. No obstante, todos ellos se realizaron en hombres jóvenes y adultos africanos y por lo tanto, hay que ser precavido a la hora de generalizar estos resultados a otras poblaciones, tanto en adultos como en niños. El estudio transversal de Baldwin y colaboradores realizado en

hombres atendidos en una clínica de ITS, también encontró una asociación de la CM con una reducción de la prevalencia del VPH de tipos tanto oncogénicos como no oncogénicos utilizando muestras del surco coronal y del glande del pene<sup>86</sup>. Sin embargo, las observaciones derivadas de tres estudios no apoyan el papel protector de la CM para los tipos no oncogénicos<sup>39,175,184</sup>. Estudios posteriores al metanálisis, han reportado una prevalencia estadísticamente significativa menor de ambos grupos, oncogénicos y no oncogénicos, en muestras de la uretra con hisopos entre los hombres circuncidados en comparación a los hombres no circuncidados<sup>183</sup>. La inconsistencia en los resultados de los diferentes estudios podría deberse a la diversidad en el muestreo de la localización anatómica para la detección del VPH. La mayoría de los estudios obtuvieron muestras biológicas de una única localización o combinaron diferentes localizaciones. Se considera que la detección óptima del VPH genital debería de incluir muestras del cuerpo del pene, del surco coronal, del glande del pene, y del escroto conjuntamente<sup>26</sup>. En cuatro de los cinco estudios que reportan datos en diferentes localizaciones anatómicas, el efecto de la CM en la reducción de la infección por el VPH fue más fuerte en el glande y en el surco coronal que en otras localizaciones más distantes<sup>44,85,90,175,185</sup>. Weaver y colaboradores<sup>90</sup> reportaron que la prevalencia del VPH fue significativamente menor entre los hombres circuncidados (17%) en comparación con los hombres no circuncidados (32%) en el glande y en el prepucio. En cambio, al combinar los resultados de todas las localizaciones, la prevalencia global del VPH fue similar entre los hombres circuncidados (31%) y entre los hombres no circuncidados (29%). De acuerdo con estos resultados, un estudio realizado por Nielson y colaboradores<sup>85</sup> reportó que la prevalencia del VPH en el glande del pene y en el surco coronal fue significativamente menor entre los hombres circuncidados (29.8%) en comparación con los hombres no circuncidados (35.2%). Sin embargo, la prevalencia del VPH combinando muestras del glande, del cuerpo del pene y del escroto fue similar en los hombres circuncidados (48.3%) y en los hombres no circuncidados (44.8%). En otro estudio realizado en EUA por Hernandez y colaboradores<sup>175</sup>, la prevalencia del VPH fue significativamente menor en el glande del pene y en el surco coronal entre los hombres circuncidados (29%) en comparación con los hombres no circuncidados (46%). Sin embargo, la prevalencia del VPH en

los genitales externos fue parecida entre los hombres circuncidados (63%) frente a los hombres no circuncidados (71%). En el ECA de Uganda, al año de seguimiento, la prevalencia de los tipos de VPH de AR fue mayor en el surco coronal que en el cuerpo del pene tanto en los hombres circuncidados como en los no circuncidados. Además, la prevalencia del VPH de AR en el surco coronal del pene fue significativamente menor entre los hombres circuncidados (21.5%) en comparación con los hombres no circuncidados (36.3%)<sup>185</sup>. Por último, en un estudio realizado por Partridge y colaboradores<sup>44</sup>, llevado a cabo entre hombres estudiantes universitarios de los EUA, la CM no se asoció con la infección incidente del VPH para cualquier localización anatómica individual o para todos los sitios combinados. Además apoyando la evidencia del efecto de la CM sobre la infección por el VPH en la región proximal del pene, tres estudios adicionales reportaron asociaciones inversas específicas entre la CM y la infección por el VPH. Un estudio en el glande del pene, en el surco coronal y en la uretra distal<sup>76</sup>, otro estudio en el glande del pene y en el surco coronal<sup>86</sup>, y un último estudio en la uretra<sup>88</sup>. Además de la localización anatómica, otros factores pueden explicar los efectos discordantes entre los estudios, como la diferencia en la edad de los participantes, la proporción de hombres circuncidados, el número de tipos de VPH incluidos en la prueba, los intervalos de tiempo entre las visitas y la edad en que se realizó el procedimiento de la CM.

Por otro lado, el resultado del estudio de cohortes HIM, mostró una asociación inversa solamente entre la CM y la prevalencia de tipos de VPH no oncogénicos. En un análisis preliminar que incluyó los primeros 1158 hombres reclutados, inicialmente se encontró una asociación con los tipos oncogénicos<sup>84</sup>, pero el efecto protector desapareció al incluir el total de hombres seleccionados y ajustando por los factores de confusión. La asociación fue particularmente evidente entre los hombres que informaron tener entre 1 y 4 parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida. La falta de asociación entre los hombres con un mayor número de parejas sexuales femeninas podría ser consecuencia de la inmunidad adquirida frente el VPH por la exposición repetida a infecciones<sup>84</sup>. Algunos estudios también han

observado un riesgo constante en la detección del VPH con un número creciente de parejas sexuales<sup>39,84</sup>.

El motivo por el cual la CM se asociaría con una reducción de tipos de VPH no oncogénicos pero no de tipos oncogénicos es incierto. Una posible explicación sería que la CM podría conferir un débil efecto protector capaz de prevenir las infecciones menos virulentas del VPH, como las causadas por los tipos de VPH no oncogénicos. De hecho, algunos estudios reportan que los tipos de VPH no oncogénicos tienen una persistencia más corta que los tipos de VPH oncogénicos<sup>95,96,186</sup>. Sin embargo, datos previos del estudio HIM mostraron que la mediana del tiempo hasta la resolución no fue sustancialmente diferente entre los tipos de VPH no oncogénicos y los tipos de VPH oncogénicos<sup>46</sup>.

En cuanto a la distribución de tipos de VPH, no se encontraron diferencias según la CM en el estudio HIM para los tipos más frecuentes, pero sí para los menos frecuentes. La prevalencia fue menor entre los hombres circuncidados para los tipos VPH11, 40, 61, 71 y 81. Dos estudios han reportado la distribución específica de la prevalencia del VPH según el estado de la CM<sup>175,183</sup>. En el ECA de Sudáfrica, en la visita del mes 21, los tipos de VPH40, 42, 53, 70, 84 y CP6108 fueron, en el análisis por intención de tratar, menos frecuentes en los hombres circuncidados utilizando muestras de la uretra<sup>183</sup>. En un estudio de universitarios en Hawai, la distribución de VPH no oncogénicos en el surco coronal y en el glande del pene no varió según el estado de la CM, siendo el VPH84 el tipo de VPH no oncogénico más frecuente, tanto en los hombres circuncidados como no circuncidados. Sin embargo, la distribución del VPH oncogénicos varió según el estado de la CM. Así, los tipos de VPH oncogénicos más comunes entre los hombres circuncidados fueron los tipos de VPH16 y 39, y entre los hombres no circuncidados fueron los tipos de VPH66, 52, 53 y 73<sup>175</sup>.

**Tabla 9.** Resumen de los estudios que reportan la asociación entre la circuncisión masculina y la prevalencia del VPH genital en los hombres.

Estudio	País	Diseño <sup>2</sup>	N	Localización anatómica de las muestras	Estimación del efecto OR (I.C. 95%) <sup>3</sup>
Svare, 2002 <sup>39</sup>	Dinamarca	Transversal	198	Glande, surco coronal, cuerpo del pene, escroto y perianal	Prevalencia 0.2 (0.06-0.6)
Castellsagué, 2002 <sup>76</sup>	5 países <sup>1</sup>	Combinado caso-control	1139	Uretra, glande y surco coronal	Prevalencia 0.37 (0.16-0.85)
Shin, 2004 <sup>91</sup>	Corea del Sur	Transversal	368	Meato, glande, surco coronal, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia OR 1.8 (0.4-8.2)
Baldwin, 2004 <sup>86</sup>	EUA	Transversal	344	Glande y surco coronal	Prevalencia 0.34 (0.20-0.57)
Weaver, 2004 <sup>90</sup>	EUA	Transversal	279	Meato, glande, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia 1.00 (0.53-1.91)
Lajous, 2005 <sup>95</sup>	México	Cohorte	925	Meato, surco coronal, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia 0.48 (0.30-0.77)
Vaccarella, 2006 <sup>87</sup>	Mexico	Transversal	779	Meato, glande, surco coronal, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia 0.2 (0.1-0.4)
Nielson, 2007 <sup>176</sup>	EUA	Transversal	461	Uretra, glande, surco coronal, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia 1.24 (0.75-2.05)
Partridge, 2007 <sup>44</sup>	EUA	Cohorte	239	Meato, glande, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia 0.67 (0.35-1.28)
Ng'ayo, 2008 <sup>92</sup>	África	Transversal	250	Glande, surco coronal, cuerpo del pene, escroto y perianal	Prevalencia 0.56 (0.21-1.48)
Hernandez, 2008 <sup>175</sup> , 2010 <sup>96</sup>	EUA	Cohorte	300	Glande, surco coronal, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia 0.59 (0.30-1.18)
Lu, 2009 <sup>94</sup>	EUA	Cohorte	285	Glande, surco coronal, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia 0.31 (0.15-0.65)
Giuliano, 2009 <sup>84</sup>	Brasil, México y EUA	Cohorte	988	Glande, surco coronal, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia 0.70 (0.52-0.94)
Ogilvie, 2009 <sup>93</sup>	Canadá	Transversal	262	Glande, cuerpo del pene y escroto	Prevalencia 1.14 (0.67-1.93)
Auvert, 2009 <sup>88</sup> , Tarnaud, 2011 <sup>183</sup>	Sudáfrica, África	ECA	1264	Uretra	Prevalencia AR RR 0.68 (0.52-0.89) Prevalencia BR RR 0.54 (0.41-0.72)
Tobian, 2009 <sup>89</sup> , Gray, 2010 <sup>177</sup>	Uganda, África	ECA	520	Glande y surco coronal	Prevalencia AR RR 0.65 (0.46-0.90) Prevalencia BR RR 0.66 (0.49-0.91)

<sup>1</sup> 5 países: Brasil, Colombia, España, Tailandia y Filipinas; <sup>2</sup> ECA, Ensayo clínico aleatorizado; <sup>3</sup> AR, alto riesgo; BR, bajo riesgo; OR, odds ratio o razón de posibilidades; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%; RR, riesgo relativo.

### **9.1.1. La circuncisión masculina y las verrugas genitales**

En el metanálisis presentado, la asociación inversa entre la CM y la prevalencia de las verrugas genitales no fue estadísticamente significativa. Aunque sólo se incluyeron 5 estudios, es interesante notar que el patrón anatómico de las infecciones del VPH también se observó en las verrugas genitales en al menos dos estudios clínicos<sup>178,187</sup>. Un estudio de hombres que se visitaron en una clínica de ETS en Inglaterra reportó que los hombres circuncidados presentaron verrugas genitales con más frecuencia en el cuerpo del pene y con menos frecuencia en el glande del pene que los hombres no circuncidados. De forma similar, en un estudio de hombres heterosexuales que asistieron a una clínica de ETS en Washington, los hombres circuncidados presentaron verrugas genitales con más frecuencia en el cuerpo del pene mientras que los hombres no circuncidados presentaron verrugas genitales con más frecuencia en el glande, en el surco coronal, en el frenillo y en el meato. De los estudios clínicos, se deduce que la CM reduce diferencialmente el riesgo de verrugas genitales en el glande en comparación con el resto del área genital. Como aproximadamente el 90% de las verrugas genitales están relacionadas con los VPH6 y VPH11, estos datos son coherentes con los resultados del estudio HIM en el que la CM se asocia con una reducción significativa de la prevalencia del VPH11 y una reducción de la incidencia y un aumento de la resolución del VPH11 aunque fueron no estadísticamente significativos. De la misma manera, la CM se asocia con una reducción de la prevalencia del VPH6 y una reducción de la incidencia del VPH6. En cambio, la CM se asocia con una disminución estadística de la resolución del VPH6.

### **9.2. La circuncisión masculina y la incidencia del VPH genital**

Pocos estudios han evaluado la asociación entre la CM y la incidencia o adquisición de nuevas infecciones del VPH genital ya que en principio se requeriría un diseño de cohortes prospectivo. Tres estudios de cohortes incluidos en el metanálisis<sup>44,94,95</sup> estimaron la asociación entre la CM y la adquisición del VPH genital, dos mostraron un efecto positivo y uno negativo

aunque en ninguno de los casos fue significativo, igual que el resumen del efecto.

En el estudio HIM la CM no se asoció con una reducción de la incidencia del VPH genital, al igual que en otros estudios longitudinales cuando utilizaron muestras combinadas<sup>94,96,188</sup>. Sin embargo, VanBuskirk y colaboradores observaron diferencias en la incidencia del VPH y la CM según la localización anatómica<sup>188</sup>. Los resultados del estudio HIM no son consistentes con los del ECA de Uganda donde la incidencia de las infecciones de VPH de AR se redujo significativamente entre los hombres circuncidados (RR = 0.67, I.C. 95%: 0.50-0.90)<sup>177</sup>. Sin embargo, no es comparable al estudio HIM, ya que reportaron asociaciones de muestras del surco coronal y del glande solamente.

A pesar de la falta de asociación global en el estudio HIM, la incidencia del VPH fue mayor entre los hombres no circuncidados que entre los circuncidados para la mayoría de tipos de VPH. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para los tipos de VPH58, 68, 42, 61, 71, 81 y IS39. En cambio, la incidencia de los tipos de VPH oncogénicos VPH39 y 51 fue significativamente mayor entre los hombres circuncidados. En acuerdo con el estudio HIM, el ECA de Uganda encontró que la incidencia fue mayor entre los hombres no circuncidados para todos los tipos de VPH de AR, siendo estadísticamente significativos para los tipos VPH18 y 33<sup>177</sup>. Finalmente, en un estudio longitudinal de hombres universitarios de Washington la incidencia de los tipos de VPH más frecuentes no varió según el estado de la CM utilizando muestras combinadas del cuerpo del pene, del escroto, del surco corona, del glande, y de la orina<sup>188</sup>. Así, para los dos grupos, los tipos de VPH oncogénicos más frecuentes según la incidencia acumulada a los 36 meses fueron el VPH16, 18 y 51, y los tipos de VPH no oncogénicos más frecuente fueron el VPH6, 53 y 66<sup>188</sup>.

### **9.3. La circuncisión masculina y la resolución del VPH genital**

De forma análoga a la adquisición de la infección, los dos estudios de cohortes incluidos en el metanálisis que estudiaron la asociación entre la resolución de

la infección y la CM mostraron efectos opuestos. El estudio de Lu y colaboradores presentó una asociación positiva que alcanzó la significación estadística pero el resumen del efecto no<sup>94,175</sup>. Tampoco se observaron diferencias en la resolución del VPH en el estudio HIM. Estos resultados son consistentes con estudios longitudinales posteriores al metanálisis<sup>188</sup>.

La influencia de la CM sobre la resolución del VPH podría depender igualmente de la localización anatómica muestreada ya que uno de los estudios de cohortes incluido en el metanálisis encontró un aumento significativo de la tasa de resolución de tipos oncogénicos cuando sólo se utilizaron muestras del glande y el surco coronal<sup>96</sup>. Además, reportó que la duración de la infección por VPH no varió según la CM en el cuerpo del pene, en el escroto, o en todos los sitios genitales combinados. Sin embargo, la mediana del tiempo de duración de la infección por VPH en el glande y en el surco coronal fue significativamente mayor en los hombres no circuncidados que en los hombres circuncidados. Sin embargo, el ECA de Uganda mostró un aumento estadísticamente significativo en la resolución de las infecciones por VPH oncogénicos con la CM<sup>177</sup> y el efecto fue mayor cuando solo se tuvieron en cuenta las muestras del glande y del surco coronal.

Existen diferencias en la resolución del VPH según la CM para ciertos tipos de VPH. En el estudio HIM, la mediana de tiempo de resolución del VPH33 y 64 fue significativamente menor entre los hombres circuncidados en comparación con los hombres no circuncidados. Además, la mediana del tiempo de resolución de los tipos de VPH16, 51, y 6 fue significativamente mayor en los hombres circuncidados que en los hombres no circuncidados. En cambio, en el ECA de Uganda las tasas de resolución del VPH fueron más altas entre los hombres circuncidados que entre los hombres no circuncidados en el surco coronal y en el glande a los 24 meses de seguimiento para la mayoría de los tipos oncogénicos, pero las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas para los tipos de VPH de AR VPH39, 51, y 58<sup>177</sup>.



#### **9.4. Cómo la circuncisión masculina reduce la infección por el VPH**

El mecanismo por el cual la CM podría proteger contra la infección por el VPH no está claro. El cuerpo del pene y la superficie exterior del prepucio están cubiertos por un epitelio escamoso queratinizado que proporciona una barrera protectora contra la infección por el VPH. Por el contrario, el revestimiento mucoso del prepucio no es queratinizado y podría ser más susceptible al virus<sup>76,189</sup>. En los hombres no circuncidados, el prepucio se retira durante el coito, y la superficie interna de la mucosa del prepucio es expuesta a secreciones vaginales y cervicales. Se ha propuesto que la retracción del prepucio durante el coito expone la superficie interna de la mucosa al VPH proporcionando acceso a las células basales a través de pequeñas abrasiones<sup>76,100,113,175</sup>. La extirpación del prepucio podría minimizar la posibilidad de nuevas infecciones o facilitar una mayor resolución de las infecciones preexistentes como resultado de reducir el tamaño de la superficie de la mucosa vulnerable al VPH y la probabilidad de trauma de la mucosa durante el coito<sup>76,190</sup>. De esta manera, la CM es posible que pueda reducir la adquisición de VPH de AR<sup>177</sup>. No queda claro cómo la CM facilita una mayor resolución del VPH. Se ha propuesto que el VPH entra y persiste de forma más eficiente en el interior de la mucosa del prepucio de los hombres no circuncidados que en la superficie del pene queratinizado de los hombres circuncidados<sup>96</sup>.

#### **9.5. Limitaciones**

- *Limitaciones del metanálisis*

El metanálisis de por sí, plantea complejidades inherentes. Por ejemplo, la gran variabilidad en el diseño de los estudios y en la metodología de muestreo. Para examinar la solidez de los resultados, se realizaron análisis de sensibilidad restringiendo el metanálisis según el diseño del estudio y el resultado del VPH estudiado: VG, prevalencia del VPH, adquisición del VPH y resolución del VPH. En general, todos los análisis mostraron una asociación inversa consistente de la CM con la prevalencia del VPH genital. Otra limitación es que la gran

mayoría de estudios publicados fueron transversales, lo que limita la inferencia causal de la CM sobre la infección por VPH. Sin embargo, de forma similar a lo observado en los estudios transversales, dos ECA han demostrado una asociación entre la CM y un menor riesgo de infección por el VPH genital. Otra limitación es el posible sesgo de selección en los estudios. Sin embargo, no se observó sesgo de publicación. Aunque el metanálisis incluye estudios realizados en varios países, es posible que los resultados no se puedan generalizar a todos los hombres.

Otra limitación importante tanto en el metanálisis como en el estudio HIM sería la combinación de localizaciones anatómicas. En conjunto, los resultados muestran de forma consistente que el efecto protector de la CM puede estar restringido a las infecciones de la parte distal del pene, incluyendo la uretra, el surco coronal y el glande. Puesto que la CM se limita a la eliminación del prepucio, parece poco probable que la CM tenga algún efecto sobre las infecciones que ocurren en el resto del pene o en el escroto. El efecto agregado del metanálisis que combina las infecciones de varios y diferentes sitios anatómicos limita extremadamente la capacidad de identificar un verdadero efecto protector por localización anatómica, resultando en una posible subestimación del efecto protector de la CM.

Finalmente, otros factores que no se han tenido en cuenta, podrían influir en los resultados del metanálisis y del estudio HIM, como el efecto de la edad en la que se realiza el procedimiento de CM o el procedimiento quirúrgico utilizado para extraer el prepucio.

- *Limitaciones del estudio HIM*

El estudio HIM, como cualquier otro estudio, no escapa a una serie de limitaciones. En total se han estudiado 37 tipos de VPH. Al realizar un test estadístico existe la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando en realidad es verdadera. Un *p-valor* pequeño significa que la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar es pequeña. Por lo tanto hay que ser prudentes con los resultados derivados de un *p-valor* cercano al 0.05. Lo recomendable sería reproducir los resultados. La combinación de diferentes localizaciones anatómicas del pene probablemente limita la capacidad para

identificar un verdadero efecto de la CM en el pene distal. Además existe la posibilidad de errores de clasificación de las infecciones prevalentes como infecciones incidentes, que pueden inflar las estimaciones de incidencia acumulada. Como también la posibilidad de no distinguir la resolución del VPH de un error en detectar una infección verdadera por el VPH, a pesar de que se necesitaban dos resultados negativos de VPH seguidos después de un resultado positivo de VPH para definir la resolución del VPH. La generalización de los resultados es potencialmente limitada, ya que sólo los hombres dispuestos a cumplir con las múltiples visitas clínicas durante cuatro años fueron incluidos en el estudio. Finalmente, la existencia de posibles factores de confusión no tenidos en cuenta, como aquellos relacionados con las prácticas religiosas o culturales que también pueden estar asociados tanto con el estado de la CM como con la prevalencia, la incidencia y resolución del VPH.

### **9.6. Puntos fuertes**

#### ▪ *Puntos fuertes del metanálisis*

Destacar como ventajas de los dos metanálisis incluidos en esta tesis, la síntesis de la información que se ha realizado de los diferentes estudios incluidos. Los estudios que reportan prevalencia, incidencia y resolución de ADN del VPH según la CM pertenecen a diferentes países, utilizan diferentes métodos de recogida de datos, diferentes métodos de detección de ADN del VPH y combinan muestras de diferentes localizaciones anatómicas. El detalle y minuciosidad con que la información de cada estudio se ha registrado, ha facilitado la organización, el análisis y la interpretación de los datos más relevantes. Además, el metanálisis de los resultados permite resumir en un solo valor numérico toda la evidencia, aumentando la potencia estadística y la precisión del estimador del VPH genital en los hombres.

La metodología del metanálisis es totalmente replicable lo que facilita que otros investigadores puedan repetir el metanálisis en las mismas condiciones, verificando o no los resultados. Las principales conclusiones del metanálisis se derivan del análisis estadístico de los resultados cuantitativos de los estudios, que constituyen una información precisa, objetiva y contrastable.

Las técnicas estadísticas aplicadas en el metanálisis permiten analizar las fuentes de heterogeneidad en los resultados de los estudios y detectar aquellas características diferenciales de los estudios que pudiesen explicar parte de esa heterogeneidad, como la metodología de muestreo utilizada por cada estudio. De esta forma se consiguen explicar las posibles contradicciones entre los resultados de diferentes estudios. Algunos de los estudios pueden considerarse poco concluyentes individualmente y algunos son mutuamente contradictorios lo que dificulta la comparación directa de los resultados. Las técnicas estadísticas también permiten cuantificar la magnitud del sesgo de publicación, que en nuestro caso no fue relevante. Por último destacar que el metanálisis permitió plantear nuevas hipótesis para futuros estudios con la detección de áreas en que la evidencia científica es escasa, como fue la determinación del VPH por localización anatómica. La realización de los dos metanálisis ha ayudado a extraer las conclusiones más relevantes cuantitativas y cualitativas, y orientar sobre el efecto de la CM en la infección por el VPH genital.

▪ *Puntos fuertes del estudio HIM*

Los estudios prospectivos aseguran una adecuada secuencia temporal y permiten evaluar la prevalencia, la incidencia y la resolución de ADN del VPH en sujetos circuncidados y no circuncidados, además de poder calcular medidas de asociación. Sin embargo, son estudios costosos de gran complejidad y por ello, hay pocos estudios prospectivos que permitan estudiar la historia natural de la infección por el VPH según la CM y la mayoría son de pequeño tamaño muestral. Hasta donde sabemos, el estudio HIM es el primer estudio internacional que ha reportado datos de incidencia y de resolución del VPH por tipos específicos del VPH en los hombres circuncidados y no circuncidados. Con un tamaño de muestra de 4074 hombres, también es uno de los estudios más grandes realizado hasta la fecha que explora estas asociaciones. Además, utiliza un protocolo estandarizado para la recogida de datos, la recogida de muestras y la detección del VPH en hombres de diferentes países. La mediana de seguimiento para los análisis incluidos en esta tesis fue de 17.5 meses y las visitas fueron programadas cada seis meses.

## 10. Conclusiones/Conclusions/Conclusions

### Conclusiones

Teniendo en cuenta los resultados de los 4 artículos presentados en esta tesis doctoral sobre el efecto de la circuncisión masculina (CM) en la infección del virus del papiloma humano (VPH) genital en los hombres, se pueden formular las siguientes conclusiones:

1. Los resultados del metanálisis muestran una asociación inversa robusta entre la CM y la prevalencia global del VPH genital en los hombres. Los resultados del estudio HIM, indican que esta asociación sólo es estadísticamente significativa con los tipos del VPH no oncogénicos.
2. En base a los resultados del metanálisis, la CM no se asocia con una reducción de la prevalencia de verrugas genitales en los hombres.
3. Los resultados del metanálisis y del estudio HIM muestran que la CM no está asociada con una reducción en la adquisición o incidencia global del VPH genital en los hombres. Sin embargo, el estudio HIM indica que ciertos tipos específicos del VPH podrían presentar asociación con la CM.
4. Los resultados del metanálisis y del estudio HIM muestran que la CM no está asociada a un aumento de la resolución global del VPH genital en los hombres. Sin embargo, el estudio HIM indica que ciertos tipos específicos del VPH podrían presentar asociación con la CM.
5. Los estudios del metanálisis que han evaluado la infección por el VPH genital en diferentes localizaciones anatómicas muestran como la asociación entre la CM y la infección por el VPH genital varía según la localización anatómica. La combinación de diferentes localizaciones del pene y del escroto en el estudio HIM probablemente limita la capacidad para identificar un efecto de la CM en la infección por el VPH en el pene distal, la zona probablemente más protegida por la eliminación del prepucio.

## Conclusions

Taking into account the results of the 4 publications presented in this thesis for doctoral degree on the effect of male circumcision (MC) on human papillomavirus (HPV) infection in men, the following conclusions can be drawn:

1. The results of the meta-analysis show a robust inverse association between MC and the overall prevalence of genital HPV in men. The results of the HIM study indicate that this association is only statistically significant with non-oncogenic HPV types.
2. Based on the results of the meta-analysis, MC is not associated with a reduction in the prevalence of genital warts in men.
3. The results of the meta-analysis and the HIM study show that MC is not associated with a reduction in the overall acquisition or incidence of genital HPV in men. However, the HIM study indicates that certain specific types of HPV may be associated with MC.
4. The results of the meta-analysis and the HIM study show that MC is not associated with an increase in the overall clearance of genital HPV in men. However, the HIM study indicates that certain specific types of HPV may be associated with MC.
5. Meta-analysis studies that have evaluated genital HPV infection at different locations of the penis show how the association between CM and genital HPV infection varies according to anatomical location. The combination of different locations of the penis and scrotum in the HIM study probably limits the ability to identify an effect of MC on HPV infection in the distal penis, the area most likely protected by removal of the foreskin.

## Conclusions

Tenint en compte els resultats dels 4 articles presentats en aquesta tesi doctoral sobre l'efecte de la circumcisió masculina (CM) en la infecció del virus del papil·loma humà (VPH) genital en els homes, es poden formular les següents conclusions:

1. Els resultats de la metanàlisi mostren una associació inversa robusta entre la CM i la prevalença global del VPH genital en els homes. Els resultats de l'estudi HIM, indiquen que aquesta associació només és estadísticament significativa amb els tipus del VPH no oncogènics.
2. En base als resultats de la metanàlisi, la CM no s'associa amb una reducció de la prevalença de berrugues genitals en els homes.
3. Els resultats de la metanàlisi i de l'estudi HIM mostren que la CM no està associada amb una reducció en l'adquisició o incidència global del VPH genital en els homes. No obstant això, l'estudi HIM indica que certs tipus específics del VPH podrien presentar associació amb la CM.
4. Els resultats de la metanàlisi i de l'estudi HIM mostren que la CM no està associada a un augment de la resolució global del VPH genital en els homes. No obstant això, l'estudi HIM indica que certs tipus específics del VPH podrien presentar associació amb la CM.
5. Els estudis de la metanàlisi que han avaluat la infecció per VPH genital en diferents localitzacions anatòmiques mostren com l'associació entre la CM i la infecció del VPH genital varia segons la localització anatòmica. La combinació de diferents localitzacions del penis i l'escrot en l'estudi HIM probablement limita la capacitat per identificar un efecte de la CM en la infecció pel VPH en el penis distal, la zona probablement més protegida per l'eliminació del prepuci.

## SECCIÓN 5. EPÍLOGO

---



## 11. Líneas de investigación futuras

Los artículos incluidos en esta tesis se publicaron entre el año 2009 y 2014, sin embargo no ha habido avances significativos en estos últimos años del papel de la CM en la infección genital por el VPH en los hombres.

Una de las conclusiones de la tesis e hipótesis de trabajo futura es que la combinación de diferentes localizaciones anatómicas del pene probablemente limita la capacidad de observar el efecto de la CM en el pene distal. Aunque el estudio HIM se diseñó para evaluar la detección del VPH en el área genital externa mediante la combinación en un único espécimen de muestras de diferentes localizaciones anatómicas (surco coronal, glande del pene, cuerpo del pene y escroto), sí se ha especificado la localización anatómica de las lesiones genitales externas que se han ido registrando durante el seguimiento. Esto nos permite actualmente, analizar el efecto de la CM según localización anatómica en el desarrollo de las lesiones genitales externas, como las VG y las PeIN. Hasta la fecha no hay ningún estudio que haya analizado este efecto. Además, actualmente no existe un protocolo clínico estándar para el diagnóstico y gestión de las PeIN. Para ello, es primordial una mejor comprensión y descripción de la historia natural de estas lesiones genitales externas y esto sólo es posible mediante estudios prospectivos como el HIM.

Además, todavía quedan muchas lagunas de conocimiento por resolver sobre el papel de la CM en la infección genital por VPH. Se necesitarían más estudios para evaluar adecuadamente el efecto de la CM en la prevalencia, la adquisición y la resolución del VPH por tipos específicos de VPH y por localización anatómica. Dado el aumento general de la incidencia de VG<sup>53</sup>, es esencial evaluar cómo afecta la CM en su presencia y distribución en el pene. También sería necesario abordar algunas de las limitaciones que se han postulado en esta tesis, como evaluar si la CM afecta por igual a diferentes poblaciones, discernir cuando es más conveniente realizar el procedimiento de la circuncisión, si en la infancia o en la edad adulta, y evaluar el efecto de la CM a largo plazo, años después de la eliminación del prepucio. Esta información es fundamental para el desarrollo de futuros esfuerzos para

prevenir el cáncer y otras lesiones asociadas al VPH, tanto en los hombres como en las mujeres.

## **12. Implicaciones en salud pública**

La circuncisión masculina es una de las más antiguas y más frecuentes intervenciones quirúrgicas realizadas rutinariamente en el hombre. Sin embargo, no ha dejado nunca de ser una de las intervenciones que más polémica ha generado. La discusión radica sobre la justificación de su recomendación dados los riesgos de la intervención y los beneficios que se obtienen con la reducción del riesgo de adquirir algunas infecciones y enfermedades genitales. Destacar que ninguna asociación la prohíbe.

Los 3 ECA realizados en África (Uganda, Kenia y Sudáfrica) durante el 2002 y el 2006 demostraron la seguridad y la eficacia de la CM voluntaria en adultos realizada por profesionales de la salud para reducir la infección por el VIH vía transmisión heterosexual. Lo que llevó en el 2007 a la Organización Mundial de la Salud y al Programa de la ONU contra el Sida a recomendar por primera vez la CM neonatal y en adultos, como una estrategia de prevención del VIH a largo plazo. Estos ECA también reportaron que la CM en adultos realizada médicamente reduce el riesgo de que los hombres adquieran dos ITS comunes, el virus del herpes simple tipo 2 y el VPH. Desde la publicación de estos datos, varias organizaciones han actualizado sus recomendaciones sobre la CM infantil y en adultos.

La Academia Estadounidense de Pediatría realizó una extensa revisión de la evidencia científica acumulada hasta el 2010 y concluyó en una declaración de intenciones en el 2012 que los beneficios preventivos para la salud de la CM neonatal superan los riesgos del procedimiento. Además los médicos deben informar a los padres de los beneficios y riesgos para la salud de la CM neonatal de una manera imparcial y precisa y de forma rutinaria. El procedimiento debe realizarse por profesionales entrenados en condiciones estériles con manejo adecuado del dolor para que sea bien tolerado. Aunque los beneficios para la salud no son lo suficientemente grandes como para recomendar la CM de rutina para todos los niños recién nacidos, los beneficios de la CM son suficientes para justificar el acceso a este procedimiento para las familias que lo eligen y para garantizar el pago de terceros de la CM en los

niños recién nacidos. Por último, los padres deben tomar la decisión con toda la información médica y según sus creencias religiosas, éticas y culturales.

En 2014, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EUA respaldaron la política de la Academia Estadounidense de Pediatría y además recomendaron la CM en adolescentes y en hombres, especialmente en aquellas poblaciones de los EUA en los que la prevalencia del VIH y otras ITS es alta. En 2015, la Sociedad Canadiense de Pediatría aunque no recomienda la CM de rutina en cada niño recién nacido admitió la existencia de un beneficio para algunos niños de poblaciones de alto riesgo como pueden ser los niños con alto riesgo de infecciones urinarias. Fuera de Norteamérica, en Australia (el único país no estadounidense en el que se ha producido una declaración de intenciones basada en la evidencia), las políticas realizadas fueron parecidas a las de la Academia Estadounidense de Pediatría y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

Aunque existe clara evidencia que la CM contribuye a la disminución del riesgo de infección por VIH, esta tesis muestra que la asociación no es concluyente para el VPH. Por lo tanto actualmente no existe evidencia suficiente para recomendar la CM rutinaria para la prevención de la prevalencia, la incidencia y la resolución de la infección por VPH en los hombres.

Actualmente no hay una metodología estandarizada para la recogida de muestras para la detección del VPH en los hombres. Además, no existe ninguna recomendación sobre el cribado de los cánceres o enfermedades relacionados con el VPH en los hombres dada la baja incidencia y el conocimiento limitado de las causas.

Nuestros datos muestran que la prevalencia de la infección por el VPH genital en el hombre es alta. La vacunación del VPH de la población femenina indiscutiblemente reducirá la transmisión de las infecciones por VPH en la población masculina. La vacunación en hombres puede ser la intervención más efectiva y rápida en conseguir un descenso de las infecciones por el VPH en la población masculina.

Dados los beneficios que se obtienen de la CM con la reducción del riesgo de adquirir algunas infecciones y enfermedades genitales. La CM debe ubicarse en relación al entorno social de aceptabilidad, a la prevalencia de la enfermedades asociadas y a la vacunación de VPH en la población.

ANEXO

---

**ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS DEL ANEXO**

Figura A1.	Diagrama de embudo para determinar la existencia de sesgo de publicación.....	118
Tabla A1.	Resumen de los estudios que reportan la asociación entre la circuncisión masculina y el VPH genital en los hombres.....	111
Tabla A2.	Resumen de los estudios que informan sobre la asociación entre la circuncisión masculina y el VPH genital en los hombres por método de muestreo y localización anatómica de las muestras.....	114
Tabla A3.	Análisis de sensibilidad sobre la asociación entre la circuncisión masculina y el VPH genital en los hombres.....	116
Tabla A4.	Resumen de los estudios que informan sobre la asociación entre la circuncisión masculina y la presencia de verrugas genitales en los hombres..	117
Tabla A5.	Características sociodemográficas de los participantes al inicio del estudio según el estado de la circuncisión N = 3969.....	119
Tabla A6.	Asociación entre la circuncisión masculina y la detección del VPH genital en los hombres según el número de parejas femeninas.....	121
Tabla A7.	Distribución de los tipos de VPH genital en los hombres según el estado de la circuncisión.....	122
Tabla A8.	Características sociodemográficas de los participantes al inicio del estudio según el estado de la circuncisión N = 4033.....	123
Tabla A9.	Incidencia del VPH según el estado de la circuncisión masculina.....	125
Tabla A10.	Resolución del VPH según el estado de la circuncisión masculina.....	127
Tabla A11.	Asociación entre la circuncisión masculina y la resolución de las infecciones transitorias por el VPH genital.....	129
Tabla A12.	Asociación entre la circuncisión masculina y la resolución de las infecciones persistentes por el VPH genital.....	130

**Tabla A1.** Resumen de los estudios que reportan la asociación entre la circuncisión masculina y el VPH genital en los hombres.

Estudio	País	Diseño <sup>1</sup>	Población de Estudio <sup>2</sup>	N	Edad	Determinación de la circuncisión	Variable de interés <sup>3</sup>	Estimación del efecto OR (I.C. 95%) <sup>4</sup>	Ajuste del modelo
Svare, 2002	Dinamarca	Transversal	Pacientes de clínicas de ETS	198	18-40+	Autoreportada	Prevalencia	0.2 (0.06-0.6)	Si <sup>5</sup>
Brasil									
Castellsagué, 2002	Colombia, España, Tailandia y Filipinas	Combinado caso-control	Maridos/parejas estables de mujeres con o sin CCU	1139	~37-57	Examen físico <sup>6</sup>	Prevalencia	0.37 (0.16-0.85)	Si <sup>7</sup>
Shin, 2004	Corea del Sur	Transversal	Estudiantes universitarios	368	18-28	Autoreportada	Prevalencia	1.8 (0.4-8.2)	Si <sup>8</sup>
Baldwin, 2004	EUA	Transversal	Pacientes de clínicas de ETS	344	18-70	Examen físico	Prevalencia	0.34 (0.20-0.57)	Si <sup>9</sup>
Weaver, 2004	EUA	Transversal	Estudiantes no graduados	279	18-25	Examen físico	Prevalencia	1.00 (0.53-1.91)	No
Lajous, 2005	México	Cohorte	Hombres militares saludables	925	16-40	Autoreportada	Prevalencia	0.48 (0.30-0.77)	Si <sup>10</sup>
Vaccarella, 2006	Mexico	Transversal	Hombres que solicitaron una vasectomía en clínicas públicas	779	~25-45	Examen físico	Prevalencia	0.2 (0.1-0.4)	Si <sup>12</sup>
Nielson, 2007	EUA	Transversal	Voluntarios de la población general y pacientes de clínicas de ETS	461	18-40	Examen físico	Prevalencia	1.24 (0.75-2.05)	No <sup>13</sup>
Partridge, 2007	EUA	Cohorte	Estudiantes universitarios	239	18-20	Examen físico	Prevalencia	0.67 (0.35-1.28)	No
Ng'ayo, 2008	África	Transversal	Hombres que trabajan en la industria pesquera	250	18-63	Examen físico	Prevalencia	0.56 (0.21-1.48)	No
							Adquisición	HR 1.1 (0.6-2.0)	No



Tabla A1. Continuación

Estudio	País	Diseño <sup>1</sup>	Población de Estudio <sup>2</sup>	N	Edad	Determinación de la circuncisión	Variable de interés <sup>3</sup>	Estimación del efecto OR (I.C. 95%) <sup>4</sup>	Ajuste del modelo
Hernandez, 2008; 2010	EUA	Cohorte	Población universitaria, principalmente hombres adultos heterosexuales	300	18-79	Examen físico	Prevalencia	0.59 (0.30-1.18)	Si <sup>14</sup>
Lu, 2009	EUA	Cohorte	Población general residentes al sur de Arizona	285	18-44	Examen físico	Prevalencia Adquisición Resolución	0.31 (0.15-0.65) HR 0.8 (0.4-1.9) HR 3.1 (1.2-8.2)	No Si <sup>16</sup> Si <sup>16</sup>
Giuliano, 2009	Brasil, México y EUA	Cohorte	Población general, universidades y sistemas organizados de atención de la salud (sólo en México)	988	18-70	Examen físico	Prevalencia	0.70 (0.52-0.94)	Si <sup>17</sup>
Ogilvie, 2009	Canadá	Transversal	Pacientes de Clínicas de ETS <sup>18</sup>	262	16-69	Examen físico	Prevalencia	1.14 (0.67-1.93)	No
Auvert, 2009	África	ECA	Población general de hombres no circuncidados	1264	18-24	Examen físico <sup>19</sup>	Prevalencia AR	RR 0.68 (0.52-0.89)	Si <sup>20</sup>
Tobian, 2009; Gray, 2010	África	ECA	Hombres no circuncidados, VIH-negativos	520 840	15-49	Examen físico <sup>21</sup>	Prevalencia AR Adquisición AR Resolución AR	RR 0.65 (0.46-0.90) RR 0.67 (0.50-0.91) RR 1.39 (1.17-1.64)	Si <sup>22</sup> Si <sup>23</sup> Si <sup>24</sup>

<sup>1</sup> ECA, Ensayo clínico aleatorizado; <sup>2</sup> ETS, enfermedades de transmisión sexual; CCU, cáncer de cuello uterino; <sup>3</sup> AR, alto riesgo;

<sup>4</sup> OR, odds ratio o razón de posibilidades; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; RR, riesgo relativo. Las estimaciones de los efectos se reportan ajustadas cuando eran disponibles, de lo contrario se reportan las estimaciones no ajustadas;

<sup>5</sup> OR ajustada por la edad, número de parejas sexuales a lo largo de la vida, número de parejas sexuales en el último año, y verrugas genitales (alguna vez/nunca);

<sup>6</sup> La determinación de la circuncisión fue autoreportada y mediante examen físico pero se utilizó la autoreportada en todos los análisis;

<sup>7</sup> OR ajustada por la edad, país, nivel de educación (ninguno/primaria/secundaria), edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales a lo largo de la vida, y la frecuencia de lavado genital después del sexo (nunca/la veces/siempre);

<sup>8</sup> OR ajustada por edad y número de parejas sexuales a lo largo de la vida;

<sup>9</sup> OR ajustada por frecuencia acto sexual al mes, verrugas genitales (sí/no), uso de condón en los últimos 3 meses (nunca/la veces/siempre), y pareja estable (sí/no);

- <sup>10</sup> OR ajustada por edad, estatus socioeconómico (bajo/medio/alto) y número de parejas sexuales a lo largo de la vida;
- <sup>11</sup> OR ajustada por edad, estatus socioeconómico (bajo/medio/alto), número de parejas sexuales a lo largo de la vida y sexo anal con hombres (sí/no);
- <sup>12</sup> OR ajustada por grupo de edad (<25, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, ≥45) y número de parejas sexuales a lo largo de la vida;
- <sup>13</sup> Se excluyeron las muestras de la región perianal, del canal anal y de semen aunque los autores si ajustan el efecto global que incluye estas localizaciones;
- <sup>14</sup> OR ajustada por edad, lugar de nacimiento, raza/etnia, nivel educativo, número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, historia de sexo con hombres, edad de la primera relación sexual, uso de condón, antecedentes de verrugas genitales y consumo de tabaco;
- <sup>15</sup> HR ajustada por edad, lugar de nacimiento, raza/etnia, nivel educativo, número de parejas sexuales a lo largo de la vida, historia de sexo con hombres, uso de condón en los 4 meses anteriores y antecedentes de verrugas genitales;
- <sup>16</sup> HR ajustada por consumo de tabaco y número de parejas sexuales a lo largo de la vida;
- <sup>17</sup> OR ajustada por el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, sexo en los últimos 3 meses y número de parejas femeninas en los últimos 3 meses;
- <sup>18</sup> Hombres que reportaron nunca haber tenido relaciones sexuales con otros hombres y que se presentaron para el cribado de ETS;
- <sup>19</sup> La determinación de la circuncisión la realizó una enfermera mediante un examen físico del área genital;
- <sup>20</sup> RR ajustado por grupo étnicos, edad, educación, número de parejas sexuales a lo largo de la vida, estado civil, número de parejas sexuales que no son la esposa en los últimos 12 meses, uso de condón en los últimos 12 meses, número de actos sexuales en los últimos 12 meses, y estatus de VIH;
- <sup>21</sup> Se evaluó el estado de circuncisión mediante examen físico y se asignaron a la circuncisión de forma inmediata;
- <sup>22</sup> RR ajustado por las características del reclutamiento, las tasas de práctica sexual y los síntomas de infecciones de transmisión sexual;
- <sup>23</sup> RR ajustado por las covariables asociadas con el VPH de alto riesgo al reclutamiento (edad, educación, uso del condón, consumo de alcohol con sexo y número de parejas sexuales);
- <sup>24</sup> RR ajustado por la edad, la educación, el número de parejas sexuales y el uso del condón.

**Tabla A2.** Resumen de los estudios que informan sobre la asociación entre la circuncisión masculina y el VPH genital en los hombres por método de muestreo y localización anatómica de las muestras.

Estudio	Método de muestreo	Ensayo de detección de ADN del VPH <sup>1</sup>	Localización anatómica de las muestras incluidas							
			Uretra meato	Glande	Surco coronal	Prepucio	Cuerpo del pene	Escroto	Región perianal	Muestras excluidas <sup>2</sup>
Svare, 2002	Hisopos	PCR GP5+/6+	No	Si	Si	No	Si	Si	Si	No
Castellsagué, 2002	Hisopos	PCR MY09/11 <sup>3</sup>	Si	Si	Si	No	No	No	No	No
Shin, 2004	Citocepillo	PCR SPF10	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Baldwin, 2004	Hisopos	PCR PGMY09/11	No	Si	Si	No	No	No	No	No
Weaver, 2004	Papel esmerilado y hisopos	PCR PGMY09/11	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Orina
Lajous, 2005	Hisopos-citocepillo	PCR PGMY09/11	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	No
Vaccarella, 2006	Citocepillo	PCR PGMY09/11	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Nielson, 2007	Hisopos	PCR PGMY09/11	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Perianal <sup>4</sup>
Partridge, 2007	Papel esmerilado y hisopos	PCR PGMY09/11	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Orina y uñas
Ng'ayo, 2008	Hisopos	PCR PGMY09/11	No	Si	Si	No	Si	Si	Si	No
Hernandez, 2008	Papel texturizado y hisopos	PCR PGMY09/11	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Orina <sup>5</sup>
Hernandez, 2010	Papel texturizado y hisopos	PCR PGMY09/11	No	Si	Si	No	Si	Si	Si	No
Lu, 2009	Hisopos	PCR PGMY09/11	No	Si	Si	No	Si	Si	Si	No
Giuliano, 2009	Hisopos	PCR PGMY09/11	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Ogilvie, 2009	Papel esmerilado y hisopos	PCR test VPH Roche AmpliCor	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	No

Tabla A2. Continuación

Estudio	Método de muestreo	Ensayo de detección de ADN del VPH <sup>1</sup>	Localización anatómica de las muestras incluidas						Muestras excluidas <sup>2</sup>	
			Uretra meato	Glande	Surco coronal	Prepucio	Cuerpo del pene	Escroto perianal		Región
Auvert, 2009	Hisopos	PCR test VPH Roche AmpliCor	Si	No	No	No	No	No	No	Orina
Tobian, 2009	Hisopos	PCR PGMY09/11	No	No	Si	Si	No	No	No	No
Gray, 2010	Hisopos	PCR PGMY09/11	No	Si	Si	No	No	Si <sup>6</sup>	No	No

<sup>1</sup> PCR, Reacción en cadena de la polimerasa; <sup>2</sup> Sitios muestreados en el estudio pero que se excluyeron en este metanálisis; <sup>3</sup> Este estudio multinacional utilizó el cebador MY09 / 11 para las muestras recogidas de Colombia y España y el cebador GP5 + / 6 + para las muestras recogidas de Brasil, Tailandia y Filipinas; <sup>4</sup> La región perianal, el canal anal y semen; <sup>5</sup> Orina y semen; <sup>6</sup> Sólo tuvieron recursos para analizar las muestras del surco coronal y glande.

**Tabla A3.** Análisis de sensibilidad sobre la asociación entre la circuncisión masculina y el VPH genital en los hombres.

Análisis de sensibilidad	Diseño del estudio	Variable de interés VPH <sup>1</sup>	Estimación del efecto (I.C. 95%) <sup>2</sup>	Estadístico Q
<b>Por localización de muestreo</b>				
Cuerpo del pene o escroto (n=12) <sup>39,44,84,87,90-95,175,176</sup>	Transversal	Prevalencia	<b>OR 0.61 (0.44-0.85)</b>	< 0.001
Otras localizaciones que no sean cuerpo del pene o escroto (n=2) <sup>76,86</sup>	Transversal <sup>3</sup>	Prevalencia	<b>OR 0.35 (0.22-0.55)</b>	0.86
Cuerpo del pene o escroto (n=3) <sup>44,94,95</sup>	Cohorte ECA	Adquisición Adquisición AR	1.01 (0.66-1.53) <b>RR 0.67 (0.50-0.91)</b>	0.79 -
Otras localizaciones que no sean cuerpo del pene o escroto (n=1) <sup>177</sup>				
Cuerpo del pene o escroto (n=2) <sup>94,175</sup>	Cohorte ECA	Resolución Resolución AR	HR 1.57 (0.51-4.89) <b>RR 1.39 (1.17-1.64)</b>	0.02 -
Otras localizaciones que no sean cuerpo del pene o escroto (n=1) <sup>177</sup>				
<b>Por método de determinación de la circuncisión masculina</b>				
Autoreportado (n=3) <sup>39,91,95</sup>	Transversal	Prevalencia	OR 0.50 (0.20-1.26)	0.08
Examen físico (n=11) <sup>44,76,84,86,87,90,92-94,175,176</sup>	Transversal	Prevalencia	<b>OR 0.58 (0.42-0.81)</b>	< 0.001
Examen físico (n=2) <sup>44,94</sup>	Cohorte	Adquisición	HR 0.98 ( 0.61-1.57)	0.53
Autoreportado (n=1) <sup>85</sup>	Cohorte	Adquisición	OR 1.12 (0.45-2.80)	-
Examen físico (n=1) <sup>177</sup>	ECA	Adquisición AR	<b>RR 0.67 (0.50-0.91)</b>	-
<b>Por ajuste del modelo</b>				
No ajustado (n=6) <sup>44,90,92-94,176</sup>	Transversal	Prevalencia	OR 0.79 (0.52-1.19)	0.03
Ajustado (n=8) <sup>39,76,84,86,87,91,95,175</sup>	Transversal	Prevalencia	<b>OR 0.44 (0.30-0.64)</b>	0.006

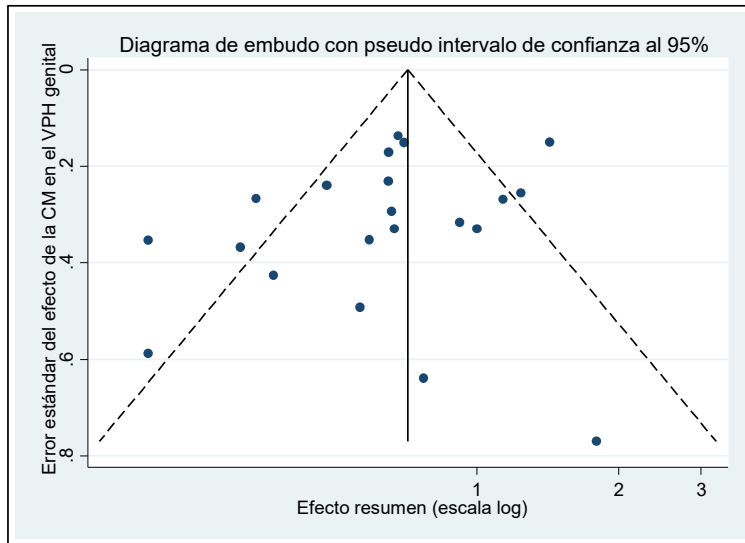
<sup>1</sup> AR, alto riesgo; <sup>2</sup> I.C. 95%, intervalo de confianza al 95%; OR, odds ratio o razón de posibilidades; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; RR, riesgo relativo. Se utilizan las estimaciones de los efectos ajustadas cuando estaban disponibles, de lo contrario se utilizan las estimaciones no ajustadas; <sup>3</sup> Transversal y combinado de caso-control.

**Tabla A4.** Resumen de los estudios que informan sobre la asociación entre la circuncisión masculina y la presencia de verrugas genitales en los hombres.

Estudio	País	Población de estudio <sup>1</sup>	N	Edad	Estimación del efecto OR (I.C. 95%) <sup>2</sup>	Ajuste del modelo
Oriel, 1971	Inglaterra	Pacientes de clínicas de ETS	263	16-40	0.66 (0.37-1.17)	No
Parker, 1983	Australia	Pacientes de clínicas de ETS	1319	~19-40	0.65 (0.41-1.02)	Si <sup>3</sup>
Cook, 1994	EUA	Pacientes de clínicas de ETS	2776	11-35+	1.43 (1.06-1.92)	Si <sup>4</sup>
Donovan, 1994	Australia	Pacientes de clínicas de ETS	300	18-69	0.92 (0.49-1.71)	No
Lavreys, 1999	Kenia	Conductores de camiones VIH-seronegativos	746	16-62	0.77 (0.22-2.70)	No

<sup>1</sup> ETS, enfermedades de transmisión sexual; <sup>2</sup> OR, odds ratio o razón de posibilidades; I.C. 95%, intervalo de confianza al 95%; <sup>3</sup> Ajustado por edad; <sup>4</sup> Ajustado por grupo de edad (13-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35+), raza/grupo étnico (blanco, afroamericano, otro), número de parejas sexuales en el último mes (0, 1, 2+), lugar de residencia (seis áreas de Seattle y un área de no-Seattle definida por los códigos postales) y las otras enfermedades de transmisión sexual.

**Figura A1.** Diagrama de embudo para determinar la existencia de sesgo de publicación.



**NOTA:** Los círculos representan los estudios.

**Tabla A5.** Características sociodemográficas de los participantes al inicio del estudio según el estado de la circuncisión N = 3969.

	Circuncisión				<i>P-valor</i>	
	No N=2545 (64.1%)		Si N=1424 (35.9%)			
	N	%	N	%		
<b>Edad (años)</b>					<b>&lt; 0.001</b>	
Media (DE)	33.4 (10.3)		30.9 (12.1)			
	18-30	1115	43.8	822	57.7	
	31-44	1119	44.0	406	28.5	
	45-70	311	12.2	196	13.8	
<b>País de residencia</b>					<b>&lt; 0.001</b>	
	EUA	241	9.5	1027	72.1	
	Brasil	1190	46.8	197	13.8	
	México	1114	43.8	200	14.0	
<b>Raza</b>					<b>&lt; 0.001</b>	
	Blanca	877	35.1	889	63.1	
	Asiática/Islas del Pacífico	65	2.6	46	3.3	
	Mestiza	1020	40.8	183	13.0	
	Otros (Indio Americano, Mixto)	141	5.6	73	5.2	
	Desconocido	45		15		
<b>Estado civil</b>					<b>&lt; 0.001</b>	
	Soltero	946	37.3	838	58.9	
	Casado	1035	40.8	322	12.7	
	Convive en pareja	373	14.7	104	4.1	
	Divorciado/Separado/Viudo	183	7.2	158	11.1	
	Desconocido	8		2		
<b>Educación</b>					<b>&lt; 0.001</b>	
	<12 años	750	29.6	133	9.3	
	12 años completos	774	30.6	292	20.5	
	13-15 años	377	14.9	623	43.8	
	16 años completos	497	19.6	273	19.2	
	≥17 años	135	5.3	102	7.2	
	Desconocido	12		1		
<b>Fumador actual</b>					0.054	
	No	1916	75.4	1112	78.2	
	Si	624	24.6	310	21.8	
	Desconocido	5		2		
<b>Orientación sexual</b>					<b>&lt; 0.001</b>	
	HSM	2092	82.5	1245	87.7	
	HSHM	161	6.4	54	3.8	
	HSH	132	5.2	41	2.9	
	No sexo	150	5.9	79	5.6	
	Desconocido	10		5		



Tabla A5. Continuación

	Circuncisión				P-valor
	No		Si		
	N=2545 (64.1%)		N=1424 (35.9%)		
	N	%	N	%	
<b>Número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida</b>					0.059
Mediana (DE)	6 (2055.1)		7 (79.4)		
0-1	440	18.5	253	18.4	
2-9	1040	43.8	560	40.8	
10-19	416	17.5	234	17.0	
20-49	354	14.9	229	16.7	
≥50	124	5.2	98	7.1	
Desconocido	171		50		
<b>Número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses</b>					< 0.001
Media (DE)	1.4 (2.4)		1.4 (1.7)		
0	717	30.7	329	24.3	
1	940	40.3	668	49.3	
2	349	15.0	163	12.0	
≥3	326	14.0	196	14.5	
Desconocido	213		68		
<b>Número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal)</b>					0.002
Media (DE)	0.3 (3.3)		0.1 (1.0)		
0	2341	92.9	1363	95.7	
1	75	3.0	25	1.8	
2	31	1.2	16	1.1	
≥3	73	2.9	20	1.4	
Desconocido	25		0		
<b>Diagnóstico de ITS</b>					< 0.001
No	1992	81.3	1209	86.9	
Si	459	18.7	183	13.1	
Desconocido	94		32		
<b>Resultado de VPH</b>					< 0.001
Negativo	840	33.0	481	33.8	
VPH oncogénicos	763	30.0	419	29.4	
VPH no oncogénicos	618	24.3	280	19.7	
VPH no clasificados	324	12.7	244	17.1	
<b>Múltiples VPH</b>					0.169
≥2 tipos VPH	794	57.5	379	54.2	
1 tipo VPH	587	42.5	320	45.8	
Negative	840		481		

NOTA: DE, desviación estándar; EUA, Estados Unidos de América; HSM, hombres que tienen relaciones sexuales con mujeres; HSHM, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y mujeres; HSH, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; ITS, infección de transmisión sexual.

**Tabla A6.** Asociación entre la circuncisión masculina y la detección del VPH genital en los hombres según el número de parejas femeninas.

		Circuncisión			
		N	No	Sí	
				Univariable PR (I.C. 95%)	Multivariable <sup>1</sup> PR (I.C. 95%)
<b>VPH global</b>					
Número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida				<i>P-valor</i> = 0.146 <sup>2</sup>	
1-4	1099	1.00	0.97 (0.87-1.08)	0.92 (0.81-1.03)	
5-12	1183	1.00	0.98 (0.91-1.07)	0.96 (0.88-1.05)	
≥13	1083	1.00	1.03 (0.97-1.10)	1.03 (0.96-1.10)	
<b>VPH Oncogénicos</b>					
Número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida				<i>P-valor</i> = 0.204 <sup>2</sup>	
1-4	667	1.00	0.93 (0.73 - 1.19)	0.96 (0.73 - 1.26)	
5-12	726	1.00	0.96 (0.82 - 1.12)	0.92 (0.77 - 1.09)	
≥13	697	1.00	1.06 (0.95 - 1.18)	1.06 (0.95 - 1.19)	
<b>VPH No Oncogénicos</b>					
Número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida				<i>P-valor</i> = 0.006 <sup>2</sup>	
1-4	647	1.00	<b>0.62 (0.45 - 0.83)</b>	<b>0.59 (0.42 - 0.83)</b>	
5-12	668	1.00	0.89 (0.74 - 1.07)	0.88 (0.72 - 1.08)	
≥13	542	1.00	1.03 (0.88 - 1.20)	1.03 (0.88 - 1.21)	
<b>VPH No clasificados</b>					
Número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida				<i>P-valor</i> = 0.952 <sup>2</sup>	
1-4	717	1.00	<b>1.24 (1.01 - 1.51)</b>	1.03 (0.82 - 1.28) <sup>3</sup>	
5-12	527	1.00	1.25 (0.96 - 1.61)	1.15 (0.86 - 1.53) <sup>3</sup>	
≥13	330	1.00	1.19 (0.83 - 1.71)	1.10 (0.74 - 1.62) <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Ajustado por raza, estado civil, parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses y parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses; <sup>2</sup> Test de la interacción entre la CM y el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida; <sup>3</sup> Ajustado por raza, estado civil y parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses.

**NOTA:** PR, prevalence ratio o razón de prevalencia; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%.

**Tabla A7.** Distribución de los tipos de VPH genital en los hombres según el estado de la circuncisión.

VPH	Circuncisión				N total	PR (I.C. 95%)
	No		Si			
	N	%	N	%		
<b>Oncogénicos</b>						
<b>16</b>	190	7.5	117	8.2	307	1.10 (0.88-1.37)
<b>18</b>	51	2.0	40	2.8	91	1.40 (0.93-2.11)
<b>31</b>	51	2.0	20	1.4	71	0.70 (0.42-1.17)
<b>33</b>	20	0.8	4	0.3	24	0.36 (0.12-1.04)
<b>35</b>	41	1.6	24	1.7	65	1.05 (0.63-1.72)
<b>39</b>	96	3.8	49	3.4	145	0.91 (0.65-1.28)
<b>45</b>	47	1.8	18	1.3	65	0.68 (0.40-1.17)
<b>51</b>	158	6.2	95	6.7	253	1.07 (0.84-1.37)
<b>52</b>	166	6.5	78	5.5	244	0.84 (0.65-1.09)
<b>56</b>	55	2.2	20	1.4	75	0.65 (0.39-1.08)
<b>58</b>	71	2.8	27	1.9	98	0.68 (0.44-1.05)
<b>59</b>	131	5.1	91	6.4	222	1.24 (0.96-1.61)
<b>68</b>	54	2.1	37	2.6	91	1.22 (0.81-1.85)
<b>No oncogénicos</b>						
<b>6</b>	156	6.1	84	5.9	240	0.96 (0.74-1.24)
<b>11</b>	43	1.7	11	0.8	54	<b>0.46 (0.24-0.88)</b>
<b>26</b>	4	0.2	4	0.3	8	1.79 (0.45-7.14)
<b>40</b>	54	2.1	9	0.6	63	<b>0.30 (0.15-0.60)</b>
<b>42</b>	40	1.6	15	1.1	55	0.67 (0.37-1.21)
<b>53</b>	141	5.5	86	6.0	227	1.09 (0.84-1.41)
<b>54</b>	56	2.2	34	2.4	90	1.09 (0.71-1.65)
<b>55</b>	64	2.5	35	2.5	99	0.98 (0.65-1.47)
<b>61</b>	147	5.8	39	2.7	186	<b>0.47 (0.34-0.67)</b>
<b>62</b>	218	8.6	102	7.2	320	0.84 (0.67-1.05)
<b>64</b>	3	0.1	1	0.1	4	0.60 (0.06-5.72)
<b>66</b>	124	4.9	81	5.7	205	1.17 (0.89-1.53)
<b>67</b>	16	0.6	4	0.3	20	0.45 (0.15-1.33)
<b>69</b>	7	0.3	1	0.1	8	0.26 (0.03-2.07)
<b>70</b>	71	2.8	29	2.0	100	0.73 (0.48-1.12)
<b>71</b>	53	2.1	5	0.4	58	<b>0.17 (0.07-0.42)</b>
<b>72</b>	39	1.5	12	0.8	51	0.55 (0.29-1.05)
<b>73</b>	51	2.0	22	1.5	73	0.77 (0.47-1.27)
<b>81</b>	94	3.7	28	2.0	122	<b>0.53 (0.35-0.81)</b>
<b>82</b>	18	0.7	12	0.8	30	1.19 (0.58-2.47)
<b>83</b>	81	3.2	31	2.2	112	0.68 (0.45-1.03)
<b>84</b>	197	7.7	119	8.4	316	1.08 (0.87-1.34)
<b>IS39</b>	20	0.8	6	0.4	26	0.54 (0.22-1.33)
<b>CP6108</b>	162	6.4	113	7.9	275	1.25 (0.99-1.57)

NOTA: PR, prevalence ratio o razón de prevalencia; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%.

**Tabla A8.** Características sociodemográficas de los participantes al inicio del estudio según el estado de la circuncisión N = 4033.

	No circuncidado N=2564 (63.6%)		Circuncidado N=1469 (36.4%)		P-valor <sup>1</sup>
	N	% columna	N	% columna	
<b>Edad (años)</b>					<b>&lt;0.0001</b>
Media (DE)	33.3 (10.3)		31.0 (12.2)		
18-30	1125	43.9	841	57.2	
31-44	1125	43.9	421	28.7	
45-70	314	12.2	207	14.1	
<b>País de residencia</b>					<b>&lt;0.0001</b>
EUA	247	9.6	1068	72.7	
Brasil	1200	46.8	198	13.5	
México	1117	43.6	203	13.8	
<b>Estado civil</b>					<b>&lt;0.0001</b>
Soltero	955	37.4	861	58.7	
Casado	1040	40.7	332	22.6	
Convive en pareja	374	14.6	108	7.4	
Divorciado/Separado/Viudo	187	7.3	165	11.3	
Desconocido	8		3		
<b>Fumador actual</b>					0.054
No	1931	75.5	1147	78.2	
Si	628	24.5	320	21.8	
Desconocido	5		2		
<b>Orientación sexual</b>					<b>&lt;0.0001</b>
HSM	2107	82.5	1285	87.8	
HSHM	162	6.3	55	3.8	
HSM	134	5.2	42	2.9	
No sexo	151	5.9	82	5.6	
Desconocido	10		5		
<b>Número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida</b>					<b>0.025</b>
Mediana (DE)	6 (2047.3)		7 (78.2)		
0	253	10.6	137	9.7	
1	193	8.1	130	9.2	
2-9	1044	43.6	566	39.9	
10-19	423	17.7	246	17.3	
20-49	355	14.8	238	16.8	
50+	124	5.2	101	7.1	
Desconocido	172		51		
<b>Número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses</b>					<b>&lt;0.0001</b>
Media (DE)	1.4 (2.3)		1.3 (1.7)		
0	722	30.7	347	24.8	
1	948	40.3	690	49.3	
2	351	14.9	165	11.8	
3+	329	14.0	197	14.1	
Desconocido	214		70		

Tabla A8. Continuación

	No circuncidado N=2564 (63.6%)		Circuncidado N=1469 (36.4%)		P-valor <sup>1</sup>
	N	% columna	N	% columna	
<b>Número de parejas sexuales masculinas a lo largo de la vida (sexo anal)</b>					<b>&lt;0.0001</b>
Mediana (DE)		0 (71.1)		0 (25.9)	
0	2132	84.1	1334	90.9	
1	108	4.3	41	2.8	
2-9	173	6.8	55	3.7	
10+	123	4.9	37	2.5	
Desconocido	28		2		
<b>Número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal)</b>					<b>0.003</b>
Mediana (DE)		0 (3.3)		0 (1.0)	
0	2360	92.9	1406	95.7	
1	75	3.0	25	1.7	
2	31	1.2	16	1.1	
3+	73	2.9	22	1.5	
Desconocido	25		0		
<b>Diagnóstico de ITS, alguna vez</b>					<b>&lt;0.0001</b>
No	2006	81.2	1246	86.8	
Si	463	18.8	190	13.2	
Desconocido	95		33		
<b>Resultado de VPH</b>					0.793
Negativo	847	33.0	492	33.5	
Positivo	1717	67.0	977	66.5	
<b>Cumplimiento del seguimiento cada 6 meses</b>					<b>&lt;0.0001</b>
No	1584	61.8	846	57.6	
Si	980	38.2	623	42.4	

<sup>1</sup> La comparación estadística de las características entre los hombres circuncidados y no circuncidados se realizó mediante el P-valor de la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Las respuestas que son desconocidas para cada característica no se incluyeron para los cálculos del P-valor.

**NOTA:** DE, desviación estándar; HSM, hombres que tienen relaciones sexuales con mujeres; HSHM, hombres que tienen sexo con hombres y mujeres; HSH, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; ITS, infecciones de transmisión sexual.

Tabla A9. Incidencia del VPH según el estado de la circuncisión masculina.

Tipo de VPH	No circuncidado			Circuncidado			Prueba Log-rank P-valor	HR (I.C. 95%) [circuncidado versus no circuncidado]
	No. Infecciones/ No. PA	Incidencia por 100 PA (I.C. 95%)	Incidencia 12- meses % (I.C. 95%)	No. Infecciones/ No. PA	Incidencia por 100 PA (I.C. 95%)	Incidencia 12- meses % (I.C. 95%)		
VPH global <sup>1</sup>	555/1098	50.5 (46.4, 54.9)	38.7 (35.5, 41.7)	359/788	45.6 (41, 50.5)	35.2 (31.4, 38.8)	0.29	0.93 (0.81-1.06)
VPH Oncogénicos <sup>2</sup>	584/2055	28.4 (26.2, 30.8)	23.7 (21.5, 25.9)	369/1285	28.7 (25.9, 31.8)	23.3 (20.5, 26)	0.64	1.03 (0.84-1.26)
16	204/3546	5.8 (5, 6.6)	5.1 (4.1, 6)	143/2164	6.6 (5.6, 7.8)	6.3 (4.9, 7.7)	0.15	1.17 (0.95-1.45)
18	97/3886	2.5 (2, 3)	1.9 (1.3, 2.5)	71/2421	2.9 (2.3, 3.7)	3.1 (2.1, 4)	0.24	1.20 (0.88-1.63)
31	71/3904	1.8 (1.4, 2.3)	1.6 (1.1, 2.2)	52/2482	2.1 (1.6, 2.8)	2 (1.2, 2.8)	0.40	1.17 (0.81-1.67)
33	24/4039	0.6 (0.4, 0.9)	0.4 (0.1, 0.6)	16/2532	0.6 (0.4, 1)	0.8 (0.3, 1.2)	0.86	1.06 (0.56-2.00)
35	44/3951	1.1 (0.8, 1.5)	0.8 (0.5, 1.2)	26/2492	1 (0.7, 1.5)	1 (0.5, 1.6)	0.83	0.95 (0.58-1.55)
39	106/3800	2.8 (2.3, 3.4)	2.6 (1.9, 3.3)	95/2358	4 (3.3, 4.9)	3.4 (2.3, 4.4)	0.01	1.47 (1.11-1.94)
45	94/3876	2.4 (2, 3)	1.8 (1.2, 2.4)	62/2451	2.5 (1.9, 3.2)	2.9 (1.9, 3.8)	0.70	1.06 (0.77-1.47)
51	187/3615	5.2 (4.5, 6)	4.5 (3.6, 5.5)	142/2160	6.6 (5.5, 7.7)	6.8 (5.4, 8.3)	0.02	1.30 (1.04-1.61)
52	164/3525	4.7 (4, 5.4)	5.4 (4.4, 6.4)	98/2277	4.3 (3.5, 5.2)	4.3 (3.1, 5.4)	0.80	0.97 (0.75-1.24)
56	79/3894	2 (1.6, 2.5)	2 (1.4, 2.7)	56/2443	2.3 (1.7, 3)	1.7 (0.9, 2.4)	0.40	1.16 (0.82-1.63)
58	104/3845	2.7 (2.2, 3.3)	2.5 (1.8, 3.1)	42/2467	1.7 (1.2, 2.3)	1.8 (1, 2.5)	0.01	0.61 (0.43-0.88)
59	165/3672	4.5 (3.8, 5.2)	3.9 (3.1, 4.8)	119/2223	5.4 (4.4, 6.4)	5 (3.7, 6.2)	0.14	1.19 (0.94-1.51)
68	143/3789	3.8 (3.2, 4.4)	3.9 (3, 4.7)	48/2393	2 (1.5, 2.7)	2.5 (1.6, 3.4)	<0.001	0.56 (0.40-0.78)
VPH No oncogénicos <sup>3</sup>	596/1497	39.8 (36.7, 43.1)	32.5 (29.7, 35.1)	372/1094	34 (30.6, 37.6)	28.9 (25.7, 32)	0.08	0.83 (0.69-1.00)
6	201/3553	5.7 (4.9, 6.5)	5.4 (4.4, 6.3)	104/2258	4.6 (3.8, 5.6)	3.9 (2.8, 5)	0.11	0.82 (0.65-1.04)
11	58/3961	1.5 (1.1, 1.9)	1.2 (0.7, 1.7)	25/2511	1 (0.6, 1.5)	1 (0.4, 1.5)	0.12	0.69 (0.43-1.10)
26	21/4050	0.5 (0.3, 0.8)	0.3 (0.1, 0.6)	6/2541	0.2 (0.1, 0.5)	0.5 (0.1, 0.8)	0.08	0.45 (0.18-1.12)
40	65/3941	1.6 (1.3, 2.1)	1.1 (0.6, 1.5)	44/2479	1.8 (1.3, 2.4)	1.7 (1, 2.4)	0.72	1.07 (0.73-1.58)
42	78/3914	2 (1.6, 2.5)	1.8 (1.2, 2.4)	29/2494	1.2 (0.8, 1.7)	0.8 (0.3, 1.3)	0.01	0.59 (0.38-0.90)
53	198/3630	5.5 (4.7, 6.3)	4.6 (3.7, 5.6)	110/2276	4.8 (4, 5.8)	4.4 (3.2, 5.5)	0.34	0.89 (0.71-1.13)
54	135/3815	3.5 (3, 4.2)	3.8 (2.9, 4.6)	90/2390	3.8 (3, 4.6)	3.6 (2.5, 4.6)	0.56	1.08 (0.83-1.42)
55	85/3873	2.2 (1.8, 2.7)	1.8 (1.2, 2.4)	66/2434	2.7 (2.1, 3.4)	2.5 (1.6, 3.3)	0.16	1.26 (0.91-1.74)
61	177/3628	4.9 (4.2, 5.7)	5 (4, 5.9)	68/2437	2.8 (2.2, 3.5)	3.2 (2.2, 4.2)	<0.001	0.59 (0.44-0.78)
62	199/3482	5.7 (4.9, 6.6)	5.6 (4.6, 6.6)	120/2231	5.4 (4.5, 6.4)	5.3 (4, 6.6)	0.69	0.95 (0.76-1.20)
64	11/4067	0.3 (0.1, 0.5)	0.2 (0, 0.4)	3/2557	0.1 (0, 0.3)	0.1 (0, 0.2)	0.18	0.43 (0.12-1.53)

Tabla A9. Continuación

Tipo de VPH	No circuncidado			Circuncidado			Prueba log-rank P-valor	HR (I.C. 95%) [circuncidado versus no circuncidado]
	No. Infecciones/ No. PA	Incidencia por 100 PA (I.C. 95%)	Incidencia 12- meses % (I.C. 95%)	No. Infecciones/ No. PA	Incidencia por 100 PA (I.C. 95%)	Incidencia 12- meses % (I.C. 95%)		
66	150/3708	4 (3.4, 4.7)	3.8 (2.9, 4.6)	112/2261	5 (4.1, 6)	5.5 (4.2, 6.8)	0.08	1.25 (0.98-1.60)
67	42/4020	1 (0.8, 1.4)	0.9 (0.5, 1.3)	22/2528	0.9 (0.5, 1.3)	0.8 (0.3, 1.3)	0.59	0.87 (0.52-1.45)
69	9/4061	0.2 (0.1, 0.4)	0.1 (0, 0.2)	4/2556	0.2 (0, 0.4)	0.1 (0, 0.2)	0.60	0.73 (0.22-2.37)
70	85/3872	2.2 (1.8, 2.7)	2.3 (1.6, 2.9)	41/2467	1.7 (1.2, 2.3)	1.8 (1, 2.5)	0.20	0.78 (0.54-1.14)
71	64/3921	1.6 (1.3, 2.1)	1.7 (1.1, 2.3)	15/2531	0.6 (0.3, 1)	0.7 (0.2, 1.2)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.37 (0.21-0.65)</b>
72	63/3928	1.6 (1.2, 2.1)	1.6 (1.1, 2.2)	31/2503	1.2 (0.8, 1.8)	1.3 (0.7, 2)	0.31	0.80 (0.52-1.23)
73	70/3923	1.8 (1.4, 2.3)	1.5 (1, 2)	41/2478	1.7 (1.2, 2.2)	1.6 (0.9, 2.3)	0.71	0.93 (0.63-1.37)
81	113/3774	3 (2.5, 3.6)	3.2 (2.4, 3.9)	49/2447	2 (1.5, 2.6)	2.1 (1.3, 2.8)	<b>0.04</b>	<b>0.70 (0.50-0.98)</b>
82	43/4022	1.1 (0.8, 1.4)	0.7 (0.4, 1.1)	34/2487	1.4 (0.9, 1.9)	1.5 (0.8, 2.1)	0.35	1.24 (0.79-1.95)
83	78/3864	2 (1.6, 2.5)	2 (1.4, 2.6)	45/2453	1.8 (1.3, 2.5)	1.7 (1, 2.4)	0.60	0.91 (0.63-1.31)
84	225/3516	6.4 (5.6, 7.3)	6 (4.9, 7)	163/2125	7.7 (6.5, 8.9)	7.6 (6.1, 9.1)	0.09	1.19 (0.97-1.46)
89	215/3564	6 (5.3, 6.9)	5.9 (4.8, 6.9)	140/2202	6.4 (5.3, 7.5)	5.7 (4.3, 7)	0.51	1.07 (0.87-1.33)
IS39	35/4004	0.9 (0.6, 1.2)	0.6 (0.3, 1)	9/2543	0.4 (0.2, 0.7)	0.2 (0, 0.5)	<b>0.01</b>	<b>0.41 (0.20-0.86)</b>

<sup>1</sup> VPH global se definió como VPH positivo por al menos uno de los 37 tipos del VPH; <sup>2</sup> Los tipos de VPH oncogénicos fueron 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68; <sup>3</sup> Los tipos de VPH no oncogénicos fueron 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89 (CP6108) e IS39.

NOTA: PA, personas-año; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; I.C. 95%, intervalo de confianza al 95%.

Tabla A10. Resolución del VPH según el estado de la circuncisión masculina.

Tipo VPH	No Circuncidado		Circuncidado		Prueba log-rank P-valor	HR (I.C. 95%) [circuncidado versus no circuncidado]
	Nuevas infecciones/ eliminadas	Mediana del tiempo a la resolución (meses; I.C. 95%)	Nuevas infecciones/ eliminadas	Mediana del tiempo a la resolución (meses; I.C. 95%)		
VPH global <sup>1</sup>	2973/2392	6.6 (6.4, 6.8)	1841/1480	7.1 (6.8, 7.3)	<0.001	<b>0.85 (0.80-0.91)</b>
Oncogénicos <sup>2</sup>	1129/937	6.5 (6.3, 6.8)	767/629	6.7 (6.4, 7.1)	<0.001	<b>0.83 (0.75-0.92)</b>
16	145/118	7.1 (6.3, 8.9)	113/79	11.1 (7.2, 18.4)	<0.001	<b>0.56 (0.42-0.75)</b>
18	71/63	6.5 (6.1, 8.1)	51/44	6.3 (6.2, 7.2)	0.84	1.04 (0.71-1.54)
31	49/39	7.2 (6.5, 14.5)	37/31	6.4 (6.1, 6.9)	0.23	1.34 (0.83-2.17)
33	16/13	6.9 (5.9, 17.6)	16/16	6 (5.8, 6.6)	<b>0.02</b>	<b>2.54 (1.12-5.73)</b>
35	34/26	11.3 (6.5, 18.1)	18/15	10.8 (7.1, N.E.)	0.86	0.95 (0.50-1.80)
39	83/66	7 (6.3, 17.3)	71/56	11.2 (7.4, 12.8)	0.68	0.93 (0.65-1.32)
45	77/65	6.3 (6.1, 10.6)	51/48	6.1 (6.1, 6.5)	0.23	1.26 (0.87-1.84)
51	144/116	6.4 (6, 7.8)	117/88	8 (6.4, 13.1)	<b>0.02</b>	<b>0.72 (0.54-0.95)</b>
52	139/119	6.4 (6, 7.6)	84/70	6.7 (6.4, 12)	0.20	0.82 (0.61-1.11)
56	58/45	6 (6, 8.9)	44/41	6.3 (6, 7.9)	0.36	1.21 (0.79-1.86)
58	72/59	6.9 (6, 11.4)	34/26	7.1 (6.2, 12.9)	0.20	0.73 (0.46-1.17)
59	122/103	6.2 (6, 6.7)	89/73	6.4 (6.2, 8.5)	0.11	0.78 (0.58-1.06)
68	119/105	6.2 (6, 6.8)	42/42	6.4 (6.2, 10.4)	0.91	0.97 (0.68-1.39)
No Oncogénicos <sup>3</sup>	1844/1455	6.7 (6.4, 6.9)	1074/851	7.2 (6.9, 7.8)	<0.001	<b>0.86 (0.79-0.93)</b>
6	159/142	6.1 (6, 6.4)	80/61	7.8 (6.5, 12.5)	<0.001	<b>0.60 (0.44-0.81)</b>
11	37/27	7.8 (6.2, 14)	19/15	6.6 (6, 18.1)	0.54	1.22 (0.65-2.31)
26	17/14	6 (5.9, 7.1)	5/5	6.1 (6, N.E.)	0.62	0.76 (0.27-2.13)
40	47/41	6.4 (6, 7.8)	34/27	6.5 (6.2, 17.6)	0.09	0.66 (0.40-1.08)
42	63/53	9.1 (6.4, 12.3)	21/18	7.8 (6.2, N.E.)	0.96	1.02 (0.59-1.75)
53	150/123	6.7 (6.3, 7.8)	88/68	7.5 (6.2, 12.5)	0.10	0.78 (0.58-1.05)
54	111/86	8.3 (6.4, 12.1)	70/56	6.9 (6.4, 13.1)	0.93	1.02 (0.72-1.42)
55	67/53	7.2 (6.2, 12)	50/37	7 (6.6, 18.2)	0.20	0.76 (0.50-1.16)



Tabla A10. Continuación

Tipo VPH	No Circuncidado		Circuncidado		Prueba log-rank P-valor	HR (I.C. 95%) [circuncidado versus no circuncidado]
	Nuevas infecciones/ Infecciones eliminadas	Mediana del tiempo a la resolución (meses; I.C. 95%)	Nuevas infecciones/ Infecciones eliminadas	Mediana del tiempo a la resolución (meses; I.C. 95%)		
<b>61</b>	126/89	6.5 (6.1, 8.5)	48/43	6.9 (6.4, 13.3)	0.86	0.97 (0.67-1.40)
<b>62</b>	148/104	7.9 (6.5, 11.8)	94/73	7.9 (6.7, 12.3)	0.88	1.02 (0.76-1.38)
<b>64</b>	8/8	6 (5.9, N.E.)	2/2	5.7 (5.5, N.E.)	<b>0.04</b>	6.06 (0.84-43.74)
<b>66</b>	110/90	6.8 (6.2, 8.5)	87/69	7.1 (6.5, 11.9)	0.49	0.89 (0.65-1.23)
<b>67</b>	35/32	6 (6.7, 2)	19/19	6.3 (6.7, 4)	0.38	1.28 (0.71-2.31)
<b>69</b>	9/9	6 (5.7, N.E.)	2/2	7.1 (6.2, N.E.)	0.99	0.98 (0.20-4.93)
<b>70</b>	62/53	6.8 (6.2, 11.7)	32/28	6.7 (6.2, 12)	0.54	1.15 (0.73-1.83)
<b>71</b>	54/39	7.5 (6.2, 13)	14/9	7.5 (6, N.E.)	0.53	0.79 (0.38-1.64)
<b>72</b>	49/43	6.1 (6, 7.4)	25/23	6.2 (6, 7.1)	0.35	1.28 (0.76-2.17)
<b>73</b>	49/39	6.2 (6, 9.2)	35/30	7.6 (6.6, 13.6)	0.45	0.83 (0.51-1.33)
<b>81</b>	94/72	7.2 (6.4, 10.3)	39/35	6.6 (6.2, 11.5)	0.29	1.25 (0.83-1.88)
<b>82</b>	30/26	6.2 (6, 11.7)	25/21	6.4 (6.2, 14.2)	0.28	0.73 (0.40-1.32)
<b>83</b>	55/45	6.9 (6, 9.5)	32/25	8 (6.4, 13.9)	0.25	0.75 (0.46-1.22)
<b>84</b>	170/126	7.2 (6.4, 11.4)	131/91	10.4 (6.7, 13.8)	0.07	0.78 (0.60-1.03)
<b>89</b>	166/116	7.2 (6.3, 11.5)	115/88	8.4 (7.7, 12.5)	0.15	0.81 (0.62-1.07)
<b>IS39</b>	31/25	6.2 (6, 13.2)	7/6	13.1 (5.9, N.E.)	<b>0.78</b>	<b>0.87 (0.35-2.12)</b>

<sup>1</sup> VPH global se definió como VPH positivo por al menos uno de los 37 tipos del VPH; <sup>2</sup> Los tipos de VPH Oncogénicos fueron 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68; <sup>3</sup> Los tipos de VPH No Oncogénicos fueron 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89 (CP6108) e IS39.

**NOTA:** El análisis de resolución del VPH se limitó a infecciones del VPH incidentes; NE, no estimable; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%;

**Tabla A11.** Asociación entre la circuncisión masculina y la resolución de las infecciones transitorias por el VPH genital.

Circuncisión	VPH global			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>2</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	2806/4434	63.3	1.00	1.00
Si	1665/2515	66.2	0.95 (0.88 – 1.03)	0.98 (0.90 – 1.06)
<b>Total</b>	<b>4471/6949</b>			

Circuncisión	VPH Oncogénicos			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>3</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	1106/1624	68.1	1.00	1.00
Si	745/1066	69.9	0.88 (0.77 – 1.00)	0.91 (0.80 – 1.04)
<b>Total</b>	<b>1851/2960</b>	<b>68.1</b>	<b>1.00</b>	<b>1.00</b>

Circuncisión	VPH No Oncogénicos			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>4</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	1700/2810	60.5	1.00	1.00
Si	920/1449	63.5	0.99 (0.89 – 1.10)	1.01 (0.91 – 1.13)
<b>Total</b>	<b>2620/4259</b>			

<sup>1</sup> Ajustado por edad y país de residencia; <sup>2</sup> Modelo de Cox estratificado por país de residencia y edad, y ajustado por el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal), fumador actual (no/si), el resultado de VPH al inicio del estudio y el cumplimiento del seguimiento cada 6 meses; <sup>3</sup> Modelo de Cox estratificado por país de residencia y edad, y ajustado por el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, el número de parejas sexuales masculinas a lo largo de la vida (sexo anal), el resultado de VPH al inicio del estudio y el cumplimiento del seguimiento cada 6 meses; <sup>4</sup> Modelo de Cox estratificado por país de residencia y edad, y ajustado por el número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses, el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal), fumador actual (no/si), el resultado de VPH al inicio del estudio y el cumplimiento del seguimiento cada 6 meses.

**NOTA:** Unidad de análisis: infecciones; 120 infecciones que eran la combinación de infección persistente y transitoria fueron excluidas; inf., Infecciones; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%; AHR, adjusted hazard ratio o razón de riesgos instantáneos ajustada.

**Tabla A12.** Asociación entre la circuncisión masculina y la resolución de las infecciones persistentes por el VPH genital.

Circuncisión	VPH global			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>2</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	1474/3102	47.5	1.00	1.00
Si	836/1686	49.6	0.94 (0.84 – 1.05)	0.99 (0.88 – 1.12)
<b>Total</b>	<b>2310/4788</b>			

Circuncisión	VPH Oncogénicos			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>3</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	610/1128	54.1	1.00	1.00
Si	324/645	50.2	0.76 (0.64 – 0.91)	0.84 (0.70 – 1.01)
<b>Total</b>	<b>934/1773</b>			

Circuncisión	VPH No Oncogénicos			
	Inf./Total	%	Univariante <sup>1</sup>	Multivariante <sup>4</sup>
			HR (I.C. 95%)	AHR (I.C. 95%)
No	864/1974	43.8	1.00	1.00
Si	512/1041	49.2	1.07 (0.92 – 1.25)	1.10 (0.94 – 1.29)
<b>Total</b>	<b>1376/3015</b>			

<sup>1</sup> Ajustado por edad y país de residencia; <sup>2</sup> Modelo de Cox estratificado por país de residencia y edad, y ajustado por el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal), fumador actual (no/si), el resultado de VPH al inicio del estudio y el cumplimiento del seguimiento cada 6 meses; <sup>3</sup> Modelo de Cox estratificado por país de residencia y edad, y ajustado por el número de parejas sexuales femeninas a lo largo de la vida, el número de parejas sexuales masculinas a lo largo de la vida (sexo anal), el resultado de VPH al inicio del estudio y el cumplimiento del seguimiento cada 6 meses; <sup>4</sup> Modelo de Cox estratificado por país de residencia y edad, y ajustado por el número de parejas sexuales femeninas en los últimos 3-6 meses, el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses (sexo anal), fumador actual (no/si), el resultado de VPH al inicio del estudio y el cumplimiento del seguimiento cada 6 meses.

**NOTA:** Unidad de análisis: infecciones; 120 infecciones que eran la combinación de infección persistente y transitoria fueron excluidas; Inf., Infecciones; HR, hazard ratio o razón de riesgos instantáneos; I.C. 95%, Intervalo de confianza al 95%; AHR, adjusted hazard ratio o razón de riesgos instantáneos ajustada

## BIBLIOGRAFÍA

---

## **Bibliografía**

1. de Villiers E-M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2):2–10.
2. Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2):232–43.
3. Van Doorslaer K. Evolution of the papillomaviridae. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2):11–20.
4. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17–27.
5. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70.
6. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1-10.
7. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2):21–34.
8. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002 May;2(5):342–50.
9. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):321–2.
10. Satterwhite CL, Tortone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MCB, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*. 2013 Mar;40(3):187–93.
11. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/52-61.
12. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Jun 15;136(12):2752–60.
13. Reiter PL, Pendergraft WF, Brewer NT. Meta-analysis of human papillomavirus infection concordance. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2010 Nov;19(11):2916–31.

14. Widdice L, Ma Y, Jonte J, Farhat S, Breland D, Shiboski S, et al. Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. *J Infect Dis*. 2013 Apr 15;207(8):1286–94.
15. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F24-33.
16. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer*. 2009 Sep 1;101(5):865–70.
17. Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, et al. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet Lond Engl*. 2006 Nov 11;368(9548):1706–28.
18. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2006 Feb;15(2):326–33.
19. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):218–26.
20. Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, Dunne EF, Stone KM, Giuliano AR. Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis*. 2010 Aug 15;202(3):445–51.
21. Schabath MB, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, Quiterio M, Giuliano AR, et al. Smoking and human papillomavirus (HPV) infection in the HPV in Men (HIM) study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012 Jan;21(1):102–10.
22. Albero G, Castellsagué X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2012 Feb;39(2):104–13.
23. Smith JS, Backes DM, Hudgens MG, Bailey RC, Veronesi G, Bogaarts M, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection by penile site in uncircumcised Kenyan men. *Int J Cancer*. 2010 Jan 15;126(2):572–7.
24. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/42-51.
25. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers

- other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K17-28.
26. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, et al. The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis*. 2007 Oct 15;196(8):1146–52.
  27. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Seme K. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2016 Mar;76 Suppl 1:S3–13.
  28. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, Lu B, Smith D, Abrahamsen M, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis*. 2011 Jan 1;203(1):49–57.
  29. van der Snoek EM, Niesters HGM, Mulder PGH, van Doornum GJJ, Osterhaus ADME, van der Meijden WI. Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a Dutch gay-cohort study. *Sex Transm Dis*. 2003 Aug;30(8):639–44.
  30. Vorsters A, Micalessi I, Bilcke J, Ieven M, Bogers J, Van Damme P. Detection of human papillomavirus DNA in urine. A review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2012 May;31(5):627–40.
  31. Johnson DJ, Calderaro AC, Roberts KA. Variation in nuclear DNA concentrations during urination. *J Forensic Sci*. 2007 Jan;52(1):110–3.
  32. Bissett SL, Howell-Jones R, Swift C, De Silva N, Biscornet L, Parry JV, et al. Human papillomavirus genotype detection and viral load in paired genital and urine samples from both females and males. *J Med Virol*. 2011 Oct;83(10):1744–51.
  33. Kaspersen MD, Larsen PB, Ingerslev HJ, Fedder J, Petersen GB, Bonde J, et al. Identification of multiple HPV types on spermatozoa from human sperm donors. *PloS One*. 2011 Mar 29;6(3):e18095.
  34. Hebnæs JB, Olesen TB, Duun-Henriksen AK, Munk C, Norrild B, Kjaer SK. Prevalence of Genital Human Papillomavirus among Men in Europe: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2014 Nov;11(11):2630–44.
  35. Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, Moreira ED, Penny ME, et al. External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis*. 2011 Jan 1;203(1):58–65.
  36. Goldstone S, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. Prevalence of and risk factors for human papillomavirus (HPV)

- infection among HIV-seronegative men who have sex with men. *J Infect Dis.* 2011 Jan 1;203(1):66–74.
37. Nyitray AG, da Silva RJC, Baggio ML, Lu B, Smith D 'elle, Abrahamsen M, et al. The prevalence of genital HPV and factors associated with oncogenic HPV among men having sex with men and men having sex with women and men: the HIM study. *Sex Transm Dis.* 2011 Oct;38(10):932–40.
  38. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee J-H, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2008 Aug;17(8):2036–43.
  39. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJLM, van den Brule AJC. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect.* 2002 Jun;78(3):215–8.
  40. Baussano, I. Effect of Age-Difference between Heterosexual Partners on Risk of Cervical Cancer and Human Papillomavirus Infection. *Papillomavirus Research.* 2017;3:98–104.
  41. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* 2007 Feb 28;297(8):813–9.
  42. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005 Jun 1;191(11):1796–807.
  43. Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee J-H, et al. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis.* 2008 Sep 15;198(6):827–35.
  44. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi L-F, et al. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis.* 2007 Oct 15;196(8):1128–36.
  45. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis.* 2002 Aug 15;186(4):462–9.
  46. Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2011 Mar 12;377(9769):932–40.



47. IARC Monographs- Monographs available in PDF format [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/>
48. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep;4(9):e609-616.
49. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017 Apr 1;
50. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3030–44.
51. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):607–15.
52. Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin H-Y, Fulp W, Papenfuss MR, Abrahamsen M, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2013 Sep 7;382(9895):877–87.
53. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013;13:39.
54. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/35-41.
55. Arima Y, Winer RL, Feng Q, Hughes JP, Lee S-K, Stern ME, et al. Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202(8):1181–4.
56. Anic GM, Lee J-H, Stockwell H, Rollison DE, Wu Y, Papenfuss MR, et al. Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis*. 2011 Dec 15;204(12):1886–92.
57. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009 Mar 15;199(6):805–14.
58. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012 Jan 20;12:30.

59. Dickens P, Srivastava G, Loke SL, Larkin S. Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas. *J Pathol.* 1991 Nov;165(3):243–6.
60. Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000 Jul;31(1):107–9.
61. Lindeberg H. Laryngeal papillomas: histomorphometric evaluation of multiple and solitary lesions. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991 Jun;16(3):257–60.
62. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, et al. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F139-148.
63. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F123-138.
64. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):711–23.
65. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016 Jul;4(7):e453-463.
66. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016 Aug 15;63(4):519–27.
67. Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013 Mar 18;13:140.
68. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013 Apr 18;346:f2032.
69. Hartwig S, Baldauf J-J, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Res.* 2015 Dec;1:90–100.

70. Sudenga SL, Torres BN, Fulp WJ, Silva R, Villa LL, Lazcano-Ponce E, et al. Country-specific HPV-related genital disease among men residing in Brazil, Mexico and The United States: The HIM study. *Int J Cancer*. 2017 Jan 15;140(2):337–45.
71. Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):e217-225.
72. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res*. 2015 Dec;1:22–31.
73. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J, Bower M, Canfell K, Einstein M, et al. Eurogin 2016 Roadmap: How HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer*. 2016 Dec 22;
74. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2645–54.
75. Pierce Campbell CM, Lin H-Y, Fulp W, Papenfuss MR, Salmerón JJ, Quiterio MM, et al. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis*. 2013 Aug 1;208(3):373–84.
76. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1105–12.
77. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jan;6(1):21–31.
78. WHO | Male circumcision: global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability [Internet]. WHO. [cited 2017 Apr 11]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/malecircumcision/globaltrends/en/>
79. Doyle D. Ritual male circumcision: a brief history. *J R Coll Physicians Edinb*. 2005 Oct;35(3):279–85.
80. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Male circumcision. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e756-785.
81. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain M, Hasan AS. Religious circumcision: a Muslim view. *BJU Int*. 1999 Jan;83 Suppl 1:13–6.
82. Abdulwahab-Ahmed A, Mungadi IA. Techniques of Male Circumcision. *J Surg Tech Case Rep*. 2013;5(1):1–7.

83. Bruni, L. ICO Information Centre on HPV and Cancer. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. [Internet]. [cited 2016 Aug 4]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/>
84. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee J-H, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*. 2009 Mar 15;124(6):1251–7.
85. Nielson CM, Schiaffino MK, Dunne EF, Salemi JL, Giuliano AR. Associations between male anogenital human papillomavirus infection and circumcision by anatomic site sampled and lifetime number of female sex partners. *J Infect Dis*. 2009 Jan 1;199(1):7–13.
86. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis*. 2004 Oct;31(10):601–7.
87. Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduño JA, Cruz-Valdez A, Díaz V, Schiavon R, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer*. 2006 Oct 15;119(8):1934–9.
88. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, Nieuwoudt M, Lissouba P, Puren A, et al. Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis*. 2009 Jan 1;199(1):14–9.
89. Tobian AAR, Serwadda D, Quinn TC, Kigozi G, Gravitt PE, Laeyendecker O, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1298–309.
90. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee S-K, Meyer C, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis*. 2004 Feb 15;189(4):677–85.
91. Shin H-R, Franceschi S, Vaccarella S, Roh J-W, Ju Y-H, Oh J-K, et al. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis*. 2004 Aug 1;190(3):468–76.
92. Ng'ayo MO, Bukusi E, Rowhani-Rahbar A, Koutsky LA, Feng Q, Kwena ZA, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection among fishermen along Lake Victoria Shore in the Kisumu District, Kenya. *Sex Transm Infect*. 2008 Feb;84(1):62–6.
93. Ogilvie GS, Taylor DL, Achen M, Cook D, Kraiden M. Self-collection of genital human papillomavirus specimens in heterosexual men. *Sex Transm Infect*. 2009 Jun;85(3):221–5.

94. Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, 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 Feb 1;199(3):362–71.
95. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdéz A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernández-Avila M, et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2005 Jul;14(7):1710–6.
96. Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson P, Zhu X, et al. Reduced clearance of penile human papillomavirus infection in uncircumcised men. *J Infect Dis.* 2010 May 1;201(9):1340–3.
97. Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, et al. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2009 Jul 18;374(9685):229–37.
98. Tobian AAR, Kong X, Wawer MJ, Kigozi G, Gravitt PE, Serwadda D, et al. Circumcision of HIV-infected men and transmission of human papillomavirus to female partners: analyses of data from a randomised trial in Rakai, Uganda. *Lancet Infect Dis.* 2011 Aug;11(8):604–12.
99. McCoombe SG, Short RV. Potential HIV-1 target cells in the human penis. *AIDS Lond Engl.* 2006 Jul 13;20(11):1491–5.
100. Szabo R, Short RV. How does male circumcision protect against HIV infection? *BMJ.* 2000 Jun 10;320(7249):1592–4.
101. Donoval BA, Landay AL, Moses S, Agot K, Ndinya-Achola JO, Nyagaya EA, et al. HIV-1 target cells in foreskins of African men with varying histories of sexually transmitted infections. *Am J Clin Pathol.* 2006 Mar;125(3):386–91.
102. Patterson BK, Landay A, Siegel JN, Flener Z, Pessis D, Chaviano A, et al. Susceptibility to human immunodeficiency virus-1 infection of human foreskin and cervical tissue grown in explant culture. *Am J Pathol.* 2002 Sep;161(3):867–73.
103. Aridogan IA, Ilkit M, Izol V, Ates A, Demirhindi H. Glans penis and prepuce colonisation of yeast fungi in a paediatric population: pre- and postcircumcision results. *Mycoses.* 2009 Jan;52(1):49–52.
104. Günşar C, Kurutepe S, Alparslan O, Yilmaz O, Dağlar Z, Sencan A, et al. The effect of circumcision status on periurethral and glanular bacterial flora. *Urol Int.* 2004;72(3):212–5.
105. Serour F, Samra Z, Kushel Z, Gorenstein A, Dan M. Comparative periurethral bacteriology of uncircumcised and circumcised males. *Genitourin Med.* 1997 Aug;73(4):288–90.

106. Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2000 Oct 20;14(15):2361–70.
107. Siegfried N, Muller M, Deeks J, Volmink J, Egger M, Low N, et al. HIV and male circumcision--a systematic review with assessment of the quality of studies. *Lancet Infect Dis*. 2005 Mar;5(3):165–73.
108. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*. 2005 Nov;2(11):e298.
109. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2007 Feb 24;369(9562):657–66.
110. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2007 Feb 24;369(9562):643–56.
111. Lane T, Raymond HF, Dladla S, Rasethe J, Struthers H, McFarland W, et al. High HIV prevalence among men who have sex with men in Soweto, South Africa: results from the Soweto Men's Study. *AIDS Behav*. 2011 Apr;15(3):626–34.
112. Millett GA, Flores SA, Marks G, Reed JB, Herbst JH. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Oct 8;300(14):1674–84.
113. Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2006 Apr;82(2):101–109; discussion 110.
114. Gray RH, Serwadda D, Tobian AAR, Chen MZ, Makumbi F, Suntoke T, et al. Effects of genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 on the efficacy of male circumcision for HIV prevention: Analyses from the Rakai trials. *PLoS Med*. 2009 Nov;6(11):e1000187.
115. Sobngwi-Tambekou J, Taljaard D, Lissouba P, Zarca K, Puren A, Lagarde E, et al. Effect of HSV-2 serostatus on acquisition of HIV by young men: results of a longitudinal study in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis*. 2009 Apr 1;199(7):958–64.
116. Bailey RC, Mehta SD. Circumcision's place in the vicious cycle involving herpes simplex virus type 2 and HIV. *J Infect Dis*. 2009 Apr 1;199(7):923–5.
117. Larke N. Male circumcision, HIV and sexually transmitted infections: a review. *Br J Nurs Mark Allen Publ*. 2010 Jun 27;19(10):629–34.

118. Desai K, Boily M-C, Garnett GP, Mâsse BR, Moses S, Bailey RC. The role of sexually transmitted infections in male circumcision effectiveness against HIV--insights from clinical trial simulation. *Emerg Themes Epidemiol.* 2006 Dec 22;3:19.
119. Mehta SD, Moses S, Agot K, Parker C, Ndinya-Achola JO, Maclean I, et al. Adult male circumcision does not reduce the risk of incident *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, or *Trichomonas vaginalis* infection: results from a randomized, controlled trial in Kenya. *J Infect Dis.* 2009 Aug 1;200(3):370–8.
120. Talukdar A, Khandokar MR, Bandopadhyay SK, Detels R. Risk of HIV infection but not other sexually transmitted diseases is lower among homeless Muslim men in Kolkata. *AIDS Lond Engl.* 2007 Oct 18;21(16):2231–5.
121. Weiss HA, Hankins CA, Dickson K. Male circumcision and risk of HIV infection in women: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 Nov;9(11):669–77.
122. Castellsagué X, Peeling RW, Franceschi S, de Sanjosé S, Smith JS, Albero G, et al. *Chlamydia trachomatis* infection in female partners of circumcised and uncircumcised adult men. *Am J Epidemiol.* 2005 Nov 1;162(9):907–16.
123. Turner AN, Morrison CS, Padian NS, Kaufman JS, Behets FM, Salata RA, et al. Male circumcision and women's risk of incident chlamydial, gonococcal and trichomonal infections. *Sex Transm Dis.* 2008 Jul;35(7):689–95.
124. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Nalugoda F, Watya S, et al. The effects of male circumcision on female partners' genital tract symptoms and vaginal infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jan;200(1):42.e1-7.
125. Cherpes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 2008 Jan;35(1):78–83.
126. Zenilman JM, Fresia A, Berger B, McCormack WM. Bacterial vaginosis is not associated with circumcision status of the current male partner. *Sex Transm Infect.* 1999 Oct;75(5):347–8.
127. Aynaud O, Ionesco M, Barrasso R. Penile intraepithelial neoplasia. Specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cancer.* 1994 Sep 15;74(6):1762–7.
128. Bleeker MCG, Heideman D a. M, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJLM. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol.* 2009 Apr;27(2):141–50.

129. Larke NL, Thomas SL, dos Santos Silva I, Weiss HA. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC*. 2011 Aug;22(8):1097–110.
130. Schoen EJ, Oehrli M, Colby C d, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatrics*. 2000 Mar;105(3):E36.
131. Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ, Cupp MR. Human papillomavirus infection and intraepithelial, in situ, and invasive carcinoma of penis. *Urology*. 1993 Aug;42(2):159–70.
132. Wright JL, Lin DW, Stanford JL. Circumcision and the risk of prostate cancer. *Cancer*. 2012 Sep 15;118(18):4437–43.
133. Li Y-D, Teng Y, Dai Y, Ding H. The Association of Circumcision and Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(8):3823–7.
134. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Apr;27(4):302–8.
135. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005 Aug;90(8):853–8.
136. To T, Agha M, Dick PT, Feldman W. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet Lond Engl*. 1998 Dec 5;352(9143):1813–6.
137. Morris BJ, Krieger JN. Does male circumcision affect sexual function, sensitivity, or satisfaction?--a systematic review. *J Sex Med*. 2013 Nov;10(11):2644–57.
138. Kigozi G, Watya S, Polis CB, Buwembo D, Kiggundu V, Wawer MJ, et al. The effect of male circumcision on sexual satisfaction and function, results from a randomized trial of male circumcision for human immunodeficiency virus prevention, Rakai, Uganda. *BJU Int*. 2008 Jan;101(1):65–70.
139. Krieger JN, Mehta SD, Bailey RC, Agot K, Ndinya-Achola JO, Parker C, et al. Adult male circumcision: effects on sexual function and sexual satisfaction in Kisumu, Kenya. *J Sex Med*. 2008 Nov;5(11):2610–22.
140. Nordstrom MPC, Westercamp N, Jaoko W, Okeyo T, Bailey RC. Medical Male Circumcision Is Associated With Improvements in Pain During Intercourse and Sexual Satisfaction in Kenya. *J Sex Med*. 2017 Apr;14(4):601–12.
141. Bleustein CB, Fogarty JD, Eckholdt H, Arezzo JC, Melman A. waw. *Urology*. 2005 Apr;65(4):773–7.



142. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. s. *J Sex Med.* 2005 Jul;2(4):492–7.
143. Senol MG, Sen B, Karademir K, Sen H, Saraçoğlu M. The effect of male circumcision on pudendal evoked potentials and sexual satisfaction. *Acta Neurol Belg.* 2008 Sep;108(3):90–3.
144. Senkul T, İşerl C, şen B, Karademir K, Saraçoğlu F, Erden D. Circumcision in adults: effect on sexual function. *Urology.* 2004 Jan;63(1):155–8.
145. Richters J, Smith AMA, de Visser RO, Grulich AE, Rissel CE. Circumcision in Australia: prevalence and effects on sexual health. *Int J STD AIDS.* 2006 Aug;17(8):547–54.
146. Laumann EO, Masi CM, Zuckerman EW. Circumcision in the United States. Prevalence, prophylactic effects, and sexual practice. *JAMA.* 1997 Apr 2;277(13):1052–7.
147. Payne K, Thaler L, Kukkonen T, Carrier S, Binik Y. Sensation and sexual arousal in circumcised and uncircumcised men. *J Sex Med.* 2007 May;4(3):667–74.
148. Van Howe RS. Human papillomavirus and circumcision: a meta-analysis. *J Infect.* 2007 May;54(5):490–6.
149. Castellsagué X, Albero G, Clèries R, Bosch FX. HPV and circumcision: a biased, inaccurate and misleading meta-analysis. *J Infect.* 2007 Jul;55(1):91-93-96.
150. Cochran WG. The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics.* 1954;10(1):101–29.
151. Petitti DB. *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis.* Second Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 1999. 320 p. (Monographs in Epidemiology and Biostatistics).
152. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994 Dec;50(4):1088–101.
153. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997 Sep 13;315(7109):629–34.
154. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
155. Nyitray AG, Kim J, Hsu C-H, Papenfuss M, Villa L, Lazcano-Ponce E, et al. Test-retest reliability of a sexual behavior interview for men residing in Brazil, Mexico, and the United States: the HPV in Men (HIM) Study. *Am J Epidemiol.* 2009 Oct 15;170(8):965–74.

156. Flores R, Abalos AT, Nielson CM, Abrahamsen M, Harris RB, Giuliano AR. Reliability of sample collection and laboratory testing for HPV detection in men. *J Virol Methods*. 2008 Apr;149(1):136–43.
157. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlée F, Hildesheim A, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol*. 2000 Jan;38(1):357–61.
158. Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol*. 1998 Oct;36(10):3020–7.
159. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004 Apr 1;159(7):702–6.
160. Spiegelman D, Hertzmark E. Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. *Am J Epidemiol*. 2005 Aug 1;162(3):199–200.
161. Lin DY, Wei LJ. The Robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model. *J Am Stat Assoc*. 1989;84(408):1074–8.
162. LIN DY, WEI LJ, YING Z. Checking the Cox model with cumulative sums of martingale-based residuals. *Biometrika*. 1993 Sep 1;80(3):557–72.
163. Aynaud O, Piron D, Bijaoui G, Casanova JM. Developmental factors of urethral human papillomavirus lesions: correlation with circumcision. *BJU Int*. 1999 Jul;84(1):57–60.
164. Mallon E, Hawkins D, Dinneen M, Francics N, Fearfield L, Newson R, et al. Circumcision and genital dermatoses. *Arch Dermatol*. 2000 Mar;136(3):350–4.
165. Wilson RA. Circumcision and venereal disease. *Can Med Assoc J*. 1947 Jan;56(1):54–6.
166. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer*. 2005 Sep 10;116(4):606–16.
167. Dave SS, Fenton KA, Mercer CH, Erens B, Wellings K, Johnson AM. Male circumcision in Britain: findings from a national probability sample survey. *Sex Transm Infect*. 2003 Dec;79(6):499–500.
168. Dinh T-H, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999–2004. *Sex Transm Dis*. 2008 Apr;35(4):357–60.
169. Klavs I, Hamers FF. Male circumcision in Slovenia: results from a national probability sample survey. *Sex Transm Infect*. 2008 Feb;84(1):49–50.

170. Thomas DB, Ray RM, Pardthaisong T, Chutivongse S, Koetsawang S, Silpisornkosol S, et al. Prostitution, condom use, and invasive squamous cell cervical cancer in Thailand. *Am J Epidemiol.* 1996 Apr 15;143(8):779–86.
171. Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Voorhorst FJ, van den Brule AJC, Berkhof J, Hesselink AT, et al. HPV-associated flat penile lesions in men of a non-STD hospital population: less frequent and smaller in size than in male sexual partners of women with CIN. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2005 Jan 1;113(1):36–41.
172. Kjaer SK, de Villiers EM, Dahl C, Engholm G, Bock JE, Vestergaard BF, et al. Case-control study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. I: Role of the “male factor” in women with one lifetime sexual partner. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1991 Apr 22;48(1):39–44.
173. Nicolau SM, Camargo CGC, Stávale JN, Castelo A, Dôres GB, Lörincz A, et al. Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection. *Urology.* 2005 Feb;65(2):251–5.
174. Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, Vanni AC, Baréa F, Frassini R, et al. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al.* 2006 Feb;39(2):177–87.
175. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, McDuffie K, Thompson P, Shvetsov YB, et al. Circumcision and human papillomavirus infection in men: a site-specific comparison. *J Infect Dis.* 2008 Mar 15;197(6):787–94.
176. Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2007 Jun;16(6):1107–14.
177. Gray RH, Serwadda D, Kong X, Makumbi F, Kigozi G, Gravitt PE, et al. Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2010 May 15;201(10):1455–62.
178. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis.* 1971 Feb;47(1):1–13.
179. Parker SW, Stewart AJ, Wren MN, Gollow MM, Straton JA. Circumcision and sexually transmissible disease. *Med J Aust.* 1983 Sep 17;2(6):288–90.
180. Cook LS, Koutsky LA, Holmes KK. Circumcision and sexually transmitted diseases. *Am J Public Health.* 1994 Feb;84(2):197–201.

181. Donovan B, Bassett I, Bodsworth NJ. Male circumcision and common sexually transmissible diseases in a developed nation setting. *Genitourin Med.* 1994 Oct;70(5):317–20.
182. Lavreys L, Rakwar JP, Thompson ML, Jackson DJ, Mandaliya K, Chohan BH, et al. Effect of circumcision on incidence of human immunodeficiency virus type 1 and other sexually transmitted diseases: a prospective cohort study of trucking company employees in Kenya. *J Infect Dis.* 1999 Aug;180(2):330–6.
183. Tarnaud C, Lissouba P, Cutler E, Puren A, Taljaard D, Auvert B. Association of low-risk human papillomavirus infection with male circumcision in young men: results from a longitudinal study conducted in Orange Farm (South Africa). *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:567408.
184. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, et al. Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2007 Oct 15;196(8):1137–45.
185. Tobian AAR, Kong X, Gravitt PE, Eaton KP, Kigozi G, Serwadda D, et al. Male circumcision and anatomic sites of penile high-risk human papillomavirus in Rakai, Uganda. *Int J Cancer.* 2011 Dec 15;129(12):2970–5.
186. Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jørgensen HO, Meijer CJLM, van den Brule AJC. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2005 Jun;14(6):1528–33.
187. Cook LS, Koutsky LA, Holmes KK. Clinical presentation of genital warts among circumcised and uncircumcised heterosexual men attending an urban STD clinic. *Genitourin Med.* 1993 Aug;69(4):262–4.
188. Vanbuskirk K, Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Arima Y, Lee S-K, et al. Circumcision and acquisition of human papillomavirus infection in young men. *Sex Transm Dis.* 2011 Nov;38(11):1074–81.
189. Hussain LA, Lehner T. Comparative investigation of Langerhans' cells and potential receptors for HIV in oral, genitourinary and rectal epithelia. *Immunology.* 1995 Jul;85(3):475–84.
190. Gray RH, Wawer MJ, Serwadda D, Kigozi G. The role of male circumcision in the prevention of human papillomavirus and HIV infection. *J Infect Dis.* 2009 Jan 1;199(1):1–3.



## ARTÍCULOS DE LA TESIS DOCTORAL

---

# Male circumcision, human papillomavirus and cervical cancer: from evidence to intervention

F Xavier Bosch, Ginesa Albero, Xavier Castellsagué

## Introduction

The relationship between male circumcision and genital human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer has been greatly clarified in recent years. Along with the strong evidence from both observational studies and three randomised clinical trials (RCTs) consistently showing that male circumcision reduces the risk of HIV infection,<sup>1–4</sup> the rapidly accumulating evidence for a protective effect of male circumcision on HPV and cervical cancer has prompted the suggestion that male circumcision could be considered a major intervention measure to prevent the incidence of both diseases. Thus, the introduction of safe male circumcision, if widely accepted and implemented, might be in particular relevant in developing countries in which no other measures to curtail AIDS and cervical cancer are available.

This commentary examines the evidence on the protective effect of male circumcision on penile HPV through a meta-analysis on the association between male circumcision and penile HPV and also summarises the authors' own research data from a large multicentre case-control study that assessed the relationship between male circumcision and cervical cancer. Both pieces of evidence strongly suggest that male circumcision may indeed have an additional protective value against HPV and cervical cancer to the already established benefit for HIV prevention.

## Circumcision and penile HPV: an updated meta-analysis

We have recently published results from a systematic review and meta-analysis of published studies reporting on the association between male circumcision and penile HPV or genital warts up to March 2006.<sup>5</sup> Here we present an update that includes published studies on the topic up to September 2007. The details of the studies included in the first meta-analysis in terms of study design, type of study population, anatomical sites sampled, and the HPV DNA detection methods used have already been described. This update adds three additional studies<sup>6–8</sup> that increase the number of subjects to a total of 5880

circumcised and 4257 uncircumcised men.<sup>9</sup> These subjects were recruited in 14 studies conducted in the USA (five studies), Mexico (two studies), Australia (two studies), South Korea, Denmark, England, Kenya, and in a multinational study conducted in Brazil, Colombia, Spain, Thailand and The Philippines. Most studies were of cross-sectional nature. The study populations were very heterogeneous across studies and included university students, sexually transmitted infection (STI)/vasectomy clinic patients, military men, subjects from the general population, truck drivers or husbands of women with and without cervical cancer. Age at circumcision was only reported in two studies, thus its overall potential effect on penile HPV could not be appropriately assessed.

After taking into account the key potential sources of heterogeneity and publication bias, we found inverse associations between male circumcision and penile HPV and, to a lesser extent, genital warts. Thus, male circumcision was associated with a statistically significant reduced risk of penile HPV [odds ratio (OR) 0.52, 95% CI 0.33–0.82; Figure 1]. This inverse association was not as strong, but still statistically significant, when penile HPV and genital warts were combined into a single outcome variable (OR 0.63, 95% CI 0.45–0.90). In contrast, the inverse association between male circumcision and genital warts did not reach statistical significance (OR 0.89, 95% CI 0.59–1.33). It is well established that genital warts are virtually always caused by HPV and that the diagnosis is highly accurate. The lack of a strong effect of male circumcision on genital warts might be due to the fact that in addition to the urethra, glans and prepuce, these lesions frequently occur in the penile shaft, a site for which circumcision is unlikely to exert an effect.

## Circumcision and cervical cancer

A recent solid piece of evidence confirming the potential impact of male circumcision on HPV transmission and cervical carcinogenesis comes from the International Agency for Research on Cancer (IARC) multicentre case-control study on cervical cancer conducted in Spain,

*J Fam Plann Reprod Health Care* 2009; **35**(1): 5–7

<sup>1</sup>Catalan Institute of Oncology, IDIBELL; Cancer Epidemiology Research Programme (CERP); Unit of Infections and Cancer (UNIC); L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>CIBER en Epiemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain

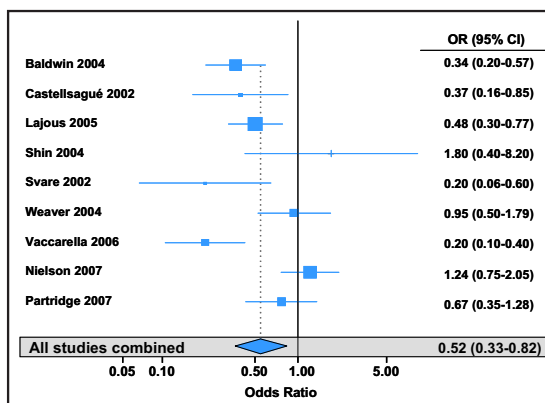
<sup>3</sup>Programme in Public Health and the Methodology of Biomedical Research, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Cerdanyola del Vallès, Spain

F Xavier Bosch<sup>1,2</sup>, MD, PhD, Chief of International Affairs and Cancer Epidemiology Research Program (CERP)

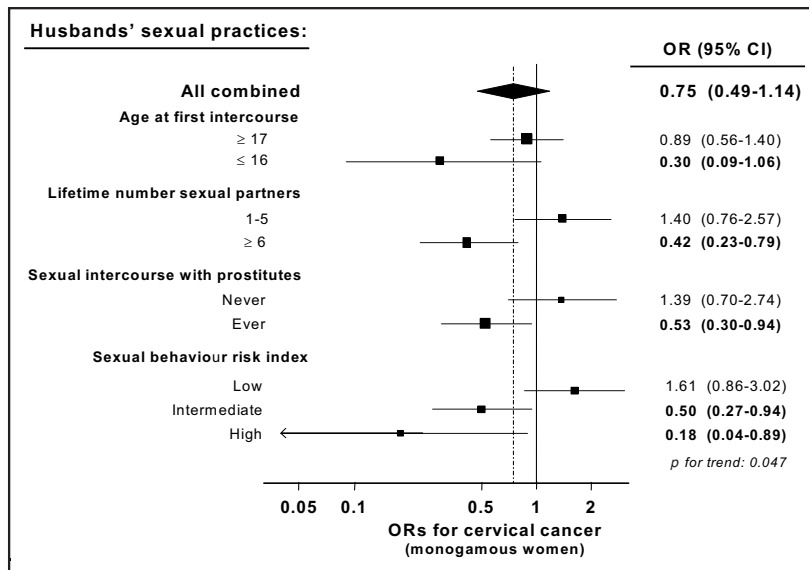
Ginesa Albero<sup>1,2,3</sup>, MSc, Statistician

Xavier Castellsagué<sup>1</sup>, MD, PhD, Coordinator of Unit of Infections and Cancer (UNIC)

**Correspondence to:** Professor F Xavier Bosch, Unit of Infections and Cancer (UNIC), Cancer Epidemiology Research Programme (CERP), Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, Avda. Gran Via, s/n Km 2.7, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain. E-mail: x.bosch@iconologia.net



**Figure 1** Meta-analysis for the association between male circumcision and penile human papillomavirus (HPV) DNA. CI, confidence interval; OR, odds ratio



**Figure 2** Odds ratios for the association between male circumcision and cervical cancer in monogamous women overall and according to husbands' sexual behaviour characteristics. The black square and horizontal line represents the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) for that stratum. The area of the black squares is proportional to the estimate's precision. The diamond represents the combined OR and 95% CI. Husbands with a high sexual behaviour risk index were those with sexual debut before 17 years of age and six or more lifetime number of sexual partners. Husbands with a low sexual behaviour risk index were those with a later sexual debut and a lower number of sexual partners. The remaining husbands were considered to have an intermediate sexual behaviour risk index. For all models reference group is wives of uncircumcised men in that stratum. Models were adjusted by study, male's and female's age, male's education attained, male's age at first sexual intercourse, male's frequency of genital washing after sex, male's lifetime number of sexual partners and female's age at first intercourse

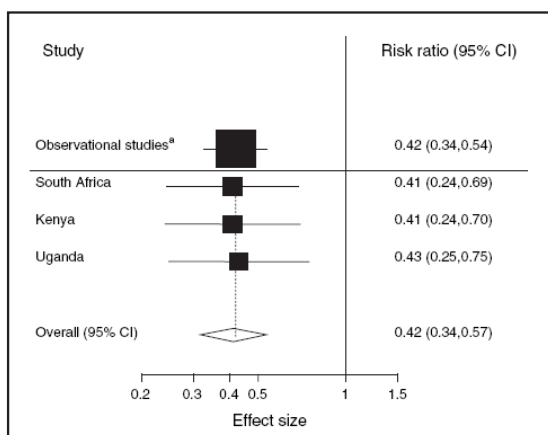
Colombia, Brazil, Thailand and The Philippines.<sup>10</sup> Female case patients were women who had newly diagnosed, histologically confirmed cervical carcinoma in situ or invasive cervical cancer. Control women were recruited from the general population in Spain and Colombia and from the same hospitals as the case patients in the other centres. Men who were eligible for the present study were the husbands or stable partners of the women with cervical cancer and the control women enrolled in each centre. Two samples of exfoliated cells were obtained from the penis: one from the distal urethra with the use of a very thin, wet, cotton-tipped swab and one from the external surface of the glans and coronal sulcus with the use of a standard size, wet, cotton-tipped swab. A total of 1913 couples were included in the final analysis. The main objective of the study was to compare penile HPV DNA detection in circumcised and uncircumcised men and to estimate a woman's risk of developing cervical HPV and cervical cancer according to the husband's circumcision status and sexual behaviour. Among the 370 circumcised men, 49.5% had the procedure before puberty (before 13 years of age) and 82% at or before sexual debut. The mean and median ages at circumcision were 15 and 13 years, respectively.

Penile HPV was detected in 166/847 uncircumcised men (19.6%) and in 16/292 circumcised men (5.5%). After adjustment for age at first intercourse, lifetime number of sexual partners, and other potential confounders, we found that circumcised men were about three times less likely to harbour HPV in their penis than did uncircumcised men (OR 0.37, 95% CI 0.16-0.85).

Consistent with the venereal nature of HPV, we also found that male circumcision was associated with a reduced risk of both cervical HPV and cervical cancer in the female partner. As shown in Figure 2, among monogamous women, circumcision status of the husband was associated with a reduced risk of cervical cancer, particularly and most strongly among women whose male consorts had engaged in high-risk sexual behaviours as measured by an early age at first sexual intercourse, a high lifetime number of sexual partners, and ever having sexual intercourse with women who were prostitutes. Furthermore, as shown in Figure 2, the use of a computed sexual behaviour risk index revealed a statistically

significant dose-response relationship between increasing husband's sexual behaviour risk and wife's cervical cancer risk reduction linked to the husband's circumcision status. Concerning the effect of age at circumcision in this study, a somewhat greater protective effect for penile HPV, cervical HPV and cervical cancer was observed when the procedure was done after puberty or after sexual debut as compared to that performed at younger ages. However, the difference in the effects did not reach statistical significance.

Our finding that male circumcision may reduce the risk of cervical cancer in female sex partners is highly plausible for several quantitative reasons derived from further data analyses of the same IARC case-control study.<sup>10</sup> First, because circumcision was found to be associated with a significant reduction in the risk of penile HPV infection; second, because penile HPV was also associated with a four-fold increased risk of cervical



**Figure 3** Meta-analysis for the association between male circumcision and HIV infection from data from three randomised controlled intervention trials of male circumcision in Africa and from 15 observational studies that adjusted for potential confounders.<sup>1</sup> Figure reproduced, with permission, from: Weiss HA, Halperin D, Bailey RC, Hayes RJ, Schmid G, Hankins CA. Male circumcision for HIV prevention: from evidence to action? *AIDS* 2008; **22**: 567-574. © Lippincott Williams & Wilkins



HPV infection in the female partner; and finally, because cervical HPV infection was also associated with a 77-fold increase in the risk of cervical cancer. Thus, within the same study data we consistently found strong associations in the three key steps occurring from male circumcision to cervical cancer development: (1) male circumcision reducing the risk of penile HPV, (2) penile HPV increasing the risk of cervical HPV and (3) cervical HPV increasing the risk of cervical cancer. Thus, circumcision can be considered an important co-factor in the natural history of HPV infection, since it may influence the risk of HPV acquisition and transmission as well as of cervical cancer development.

In conclusion, this IARC study proves strong epidemiological evidence that male circumcision is associated with a reduced risk of genital HPV infection in men and with a reduced risk of cervical cancer in women, notably among women with high-risk partners.

### From evidence to intervention

The inverse associations found between male circumcision, HPV and cervical cancer are consistent with the current rapidly accumulating scientific evidence associating adult male circumcision with a reduced risk of acquiring and transmitting a number of STIs,<sup>11</sup> in particular, the strong evidence from RCTs<sup>2-4</sup> showing that male circumcision may substantially reduce the risk of HIV infection (Figure 3).<sup>1</sup>

Taking into account the overall evidence of the protective role of male circumcision on HIV, HPV and other STIs, male circumcision could be regarded as a potential one-time, single, affordable and safe global preventative option, acting like a global vaccine to reduce the burden of a number of STI-related diseases. Male circumcision should in particular be considered in adult men in high-risk countries that cannot afford the implementation of primary and secondary prevention strategies to control HIV, HPV and HPV-related cancers both in men and women.

Most routine circumcision procedures in developed countries occur almost exclusively in infancy or early childhood. A very small percentage of men require or request the procedure as adults. In contrast, in the clinical trials of male circumcision and HIV, the procedure is performed during adulthood. Thus, it remains to be better assessed whether infant circumcision also may exert long-term protective effects for HIV and HPV during adulthood, many years after the removal of the prepuce occurs.

In the context of the urgent need for initiatives to prevent AIDS and cervical cancer, the conclusive evidence that male circumcision reduces the risk of HIV and HPV acquisition is both promising and challenging. The evidence is solidly available and further data from intervention RCTs on circumcision and HPV should be available shortly. The challenge now is translating this evidence into public health policy: a complex task that will need to be context specific. The fact that the World Health Organization (WHO) and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) are endorsing the introduction or expansion of male circumcision programmes for HIV prevention should increase the demand for safe adult male circumcision services in populations with a high STI-related disease burden.<sup>1</sup> International funding agencies such as the US President's Emergency Plan For AIDS Research (PEPFAR), the Agence Nationale de Recherche sur la SIDA (ANRS), the Bill and Melinda Gates Foundation and the US National

Institutes of Health are also supporting this initiative with further operational research. The scaling-up of the procedure taking into account its feasibility, cultural acceptability and the local epidemiology of HPV and HIV may result in a substantial reduction of the burden of both AIDS and cervical cancer in years to come. Close monitoring and evaluation of these programmes will certainly be needed to ensure that the procedure is well implemented and accompanied by counselling and follow-up to demonstrate that the intervention brings benefit and no harm.

### Statements on funding and competing interests

**Funding** The work was partially supported by grants from the European Community [CI 1-0371-F(CD)]; the Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Spain (86/753, 87/1513, 88/2049, 90/0901, 95/0955, 01/1237, 01/1236, and BAE 01/5013); Programa Interministerial de Investigación y Desarrollo, Spain (SAF 96/0323); Spanish public grants from the Instituto de Salud Carlos III (grants FIS PI030240, FIS PI061246, RCESP C03/09, RTICESP C03/10, RTIC RD06/0020/0095 and CIBERESP), from the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR 2005SGR 00695), and from the Marató de TV3 Foundation (051530), all of which had no role in the data collection, analysis or interpretation of the results.

**Competing interests** The authors have received educational, research or travel grants from the pharmaceutical industry as indicated: F Xavier Bosch – GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Sanofi Pasteur MSD; Ginesa Albero – GlaxoSmithKline; Xavier Castellsagué – GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Sanofi Pasteur MSD.

### References

- Weiss HA, Halperin D, Bailey RC, Hayes RJ, Schmid G, Hankins CA. Male circumcision for HIV prevention: from evidence to action? *AIDS* 2008; **22**: 567–574.
- Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; **2**: e298.
- Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **369**: 643–656.
- Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007; **369**: 657–666.
- Castellsagué X, Albero G, Cleries R, Nielson C, Giuliano A, Bosch FX. HPV and circumcision: a biased, inaccurate and misleading meta-analysis. *J Infect* 2007; **55**: 91–93.
- Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduno JA, Cruz-Valdez A, Diaz V, Schiavon R, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer* 2006; **119**: 1934–1939.
- Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; **16**: 1107–1114.
- Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi LF, et al. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis* 2007; **196**: 1128–1136.
- Castellsagué X, Albero G, Cleries R, Nielson C, Giuliano A, Bosch FX. Male circumcision and penile HPV: an updated meta-analysis. 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Beijing, China, 3–9 November 2007; Abstract 8B: 117.
- Castellsagué X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1105–1112.
- Castellsagué X, Peeling RW, Franceschi S, de Sanjose S, Smith JS, Albero G, et al. *Chlamydia trachomatis* infection in female partners of circumcised and uncircumcised adult men. *Am J Epidemiol* 2005; **162**: 907–916.

REVIEW

---

## Male Circumcision and Genital Human Papillomavirus: A Systematic Review and Meta-Analysis

*Ginesa Albero, MPH,\*†‡ Xavier Castellsagué, PhD,\*† Anna R. Giuliano, PhD,§  
and Francesc Xavier Bosch, PhD¶*



RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study

Ginesa Albero<sup>1,2,3</sup>, Luisa L Villa<sup>4</sup>, Eduardo Lazcano-Ponce<sup>5</sup>, William Fulp<sup>6</sup>, Mary R Papenfuss<sup>6</sup>, Alan G Nyitray<sup>6</sup>, Beibei Lu<sup>6</sup>, Xavier Castellsagué<sup>1,2</sup>, Martha Abrahamsen<sup>6</sup>, Danélle Smith<sup>6</sup>, F Xavier Bosch<sup>1</sup>, Jorge Salmerón<sup>7</sup>, Manuel Quiterio<sup>5</sup> and Anna R Giuliano<sup>6\*</sup>

## Abstract

**Background:** Accumulated evidence from epidemiological studies and more recently from randomized controlled trials suggests that male circumcision (MC) may substantially protect against genital HPV infection in men. The purpose of this study was to assess the association between MC and genital HPV infection in men in a large multinational study.

**Methods:** A total of 4072 healthy men ages 18–70 years were enrolled in a study conducted in Brazil, Mexico, and the United States. Enrollment samples combining exfoliated cells from the coronal sulcus, glans penis, shaft, and scrotum were analyzed for the presence and genotyping of HPV DNA by PCR and linear array methods. Prevalence ratios (PR) were used to estimate associations between MC and HPV detection adjusting for potential confounders.

**Results:** MC was not associated with overall prevalence of any HPV, oncogenic HPV types or unclassified HPV types. However, MC was negatively associated with non-oncogenic HPV infections (PR 0.85, 95% confident interval: 0.76-0.95), in particular for HPV types 11, 40, 61, 71, and 81. HPV 16, 51, 62, and 84 were the most frequently identified genotypes regardless of MC status.

**Conclusions:** This study shows no overall association between MC and genital HPV infections in men, except for certain non-oncogenic HPV types for which a weak association was found. However, the lack of association with MC might be due to the lack of anatomic site specific HPV data, for example the glans penis, the area expected to be most likely protected by MC.

**Keywords:** Male circumcision, Genital, HPV, Non-oncogenic, Prevalence

## Background

Genital human papillomavirus (HPV) infection is one of the most common sexually transmitted infections (STI) in the world [1]. Genital HPV prevalence in men has been reported to range from 2% to 93% among high-risk men such as HIV-positive males, male partners of women with HPV infection or abnormal cytology, and patients attending STI clinics and from 1% to 84% among all other groups [2]. Most observational studies have shown an inverse association between male circumcision (MC) and genital HPV infection [3-9]. Three randomized controlled

trials (RCT) in Africa have shown that MC substantially reduces HIV infection in men [10-12], and two of these have also found that MC reduced the prevalence of high risk HPV infections [13,14]. A recent systematic review and meta-analysis showed an inverse association between MC and genital HPV prevalence in men [15]. Another review reported a strong protective effect of MC against penile cancer [16]. However, the association reported between MC and genital HPV infection has not been consistent across all studies [17-21]. We previously published interim data in support of an inverse association between MC and genital HPV detection in the first 1158 men enrolled in the HPV in Men study (*HIM Study*) [6]. In the present analysis, we re-evaluated the association between

\* Correspondence: anna.giuliano@moffitt.org

<sup>6</sup>H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL 33612, USA  
Full list of author information is available at the end of the article

MC and HPV detection, type distribution and possible effect modification by sexual behavior among all men enrolled in the *HIM Study*.

## Methods

### Study population

The *HIM Study* is a multinational longitudinal study of HPV in men. Between June 2005 and September 2009, 4072 men who completed both the pre-enrollment and the enrollment visits formed the study population for the present analysis. Details of the cohort have been previously described [6,22]. In brief, men were eligible for participation if they were aged 18–70 years, residents of Tampa, Florida, Cuernavaca, Mexico, or São Paulo, Brazil, had no prior anal or penile cancer or genital warts, and no current diagnosis of STIs. Men were recruited from several population sources. In Brazil, men were recruited from the general population, public health clinic attendees, and partners of women participating in a natural history study of HPV. Men visiting the clinic for STI symptoms or treatment were excluded. In Mexico, men were recruited through a large health plan, from factories, and the military. In the United States, men were recruited from the University of South Florida and the Tampa metropolitan area. Men who were eligible to participate reviewed a written informed consent with a trained study team member. Consenting participants underwent a clinical examination at 10 visits: a pre-enrollment visit, an enrollment visit approximately 2 weeks later, and 8 additional visits after enrollment that occurred every 6 months over a period of 4 years. Before study initiation, the human subjects committees of the University of South Florida, the Centro de Referencia e Tratamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS, Brazil, and the National Institute of Public Health of Mexico approved the research protocol.

At the enrollment visit, men completed an 88-item Computer-Assisted Self-Interview (CASI) that has been demonstrated to elicit reliable responses [23]. The CASI collected information about participant socio-demographic characteristics, tobacco consumption, and sexual behaviors. After the interview, a clinician examined each participant for signs of STIs and assessed circumcision status. Participants with full or partial circumcision were considered to be circumcised.

### Penile and scrotal sampling

Three different saline pre-wetted Dacron (Digene, Gaithersburg, MD, USA) swabs were obtained from the coronal sulcus/glans penis, penile shaft, and scrotum, and placed in 450  $\mu$ l of Specimen Transportation Medium, and combined into one sample before DNA extraction. Among uncircumcised men, the foreskin was sampled at the time of collection of the coronal sulcus/glans penis sample. We have previously shown

the validity and high sampling reproducibility of these three anatomical sites in the assessment of HPV DNA status [24,25]. All HPV samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until PCR analysis and genotyping were performed.

### HPV analyses

DNA was extracted with the Media Kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA) by a robotic system according to the manufacturer's instructions. DNA was stored at  $4^{\circ}\text{C}$  until use. HPV testing of the combined DNA extract was undertaken by use of PCR for amplification of a fragment of the HPV L1 gene. Specimens were tested for the presence of HPV by amplification of 30 ng of DNA with the PGMY09/11 L1 consensus primer system [26]. HPV genotyping was done with the linear array method on all samples irrespective of the HPV PCR result (Roche Molecular Diagnostics, Alameda, CA, USA) [27].

Before genotyping, amplification products were run on 2% agarose gels to visualise a 450 bp band corresponding to HPV amplification for identification of samples that might have an HPV type other than the 37 types analyzed in the genotyping assay. Samples in which HPV was amplified on PCR, but did not hybridise with a specific HPV type during genotyping were categorized as unclassified infections. The 13 HPV types that were classified as oncogenic were: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68. The non-oncogenic HPV types were: 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, and CP6108 [28]. Samples were considered valid if they were HPV positive by PCR or by genotyping, or  $\beta$ -globin positive, regardless of HPV result. Valid samples were available from 3969 of 4072 participants.

### Statistical analysis

The present analysis included four classifications of HPV detection. A participant was considered positive for "Any HPV type" if he tested HPV positive by PCR or by genotyping for any HPV genotype. The category of "Oncogenic HPV" included men who were positive for only oncogenic genotypes as well as those who were positive for both oncogenic and non-oncogenic types. The "Non-oncogenic HPV" category consisted of those participants who tested positive for non-oncogenic HPV genotypes only. The "Unclassified HPV infections" included men with samples that tested positive for HPV by PCR but negative for all of the 37 genotypes tested.

Differences in the distribution of socio-demographic characteristics, tobacco consumption and sexual behavior characteristics by circumcision status were compared using Pearson's chi-square test. Prevalence ratios (PRs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using univariate and multivariable modified Poisson regression with robust variance [29,30]. Separate models

were constructed for each HPV outcome (i.e., any HPV, oncogenic HPV, non-oncogenic HPV, and unclassified HPV infections). Uncircumcised men served as the reference group for circumcision status, and men who had no detectable HPV (HPV negative on both PCR and genotyping assays) served as the comparison group in the modeling of each HPV outcome. All risk factor variables and potential confounders were initially considered using multivariable modified Poisson regression modeling. For variable selection, all variables in a model were included, and then individually eliminated if not statistically significant at the 0.05 level. This variable selection procedure was performed for the four HPV outcomes. Variables that were not statistically significant in any of the models were excluded from the final multivariable models.

To explore whether sexual behavior modified the association between MC and HPV detection, we stratified the analysis by lifetime number of female sexual partners, and formally tested the interaction between lifetime number of female sexual partners and MC by including in the model both the interaction and the main-effect terms. Statistical analyses were conducted using SAS software, version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) and R 2.13.0 (R Development Core Team). All statistical tests were two sided with a significance threshold of 0.05.

## Results

Socio-demographic characteristics of the 3969 participants by circumcision status are summarized in Table 1. The majority of men were uncircumcised (64.1%). The mean age of participants was 30.9 years among circumcised men and 33.4 years among uncircumcised men. Most circumcised men were recruited from the United States (72.1%) and among uncircumcised men, 46.8% were recruited from Brazil, and 43.8% from Mexico. Among circumcised men, 66.2% were positive for any HPV, 29.4% for oncogenic HPV, 19.7% for non-oncogenic HPV only, and 17.1% for unclassified HPV infections. Among uncircumcised men, 67.0% were positive for any HPV, 30.0% for oncogenic HPV, 24.3% for non-oncogenic HPV, and 12.7% for unclassified HPV infections. Statistically significant differences by circumcision status were observed for age, country of residence, race, marital status, education, sexual orientation, number of female sexual partners in the past 3–6 months, male anal sexual partners in the past 3 months, self-reported STI history, and HPV status.

The univariate and multivariable associations of MC with each of the four pre-defined individual outcomes (i.e., any HPV, oncogenic HPV, non-oncogenic HPV, and unclassified HPV infections) are presented in Table 2. No association was observed between MC and HPV detection for any HPV or oncogenic HPV in either the univariate or the multivariable analyses. However, MC

was significantly negatively associated with non-oncogenic HPV detection in both the univariate (PR 0.87, 95% CI 0.78-0.97) and the multivariable models (PR 0.85, 95% CI 0.76-0.95). MC was significantly positively associated with prevalence of unclassified HPV infections in the univariate analysis (PR 1.21, 95% CI 1.05-1.39) but not in the final multivariable analysis (PR 1.07, 95% CI 0.92-1.24).

As shown in Table 3, the association between MC and non-oncogenic HPV differed significantly by the number of lifetime female sexual partners (test of interaction,  $P = 0.006$ ). Thus, MC was associated with a reduced prevalence of non-oncogenic HPV infections among men reporting 1 to 4 lifetime female sexual partners in both models (univariate PR 0.62, 95% CI 0.45-0.83; multivariable PR 0.59, 95% CI 0.42-0.83). In contrast, no association with MC was observed among men reporting 5 or more lifetime female sexual partners for non-oncogenic HPV. Although in the univariate analysis MC was associated with a statistically significant increased risk of unclassified HPV infections (PR 1.24, 95% CI 1.01-1.51) among men reporting 1–4 partners, the PR was reduced to 1.03 (95% CI 0.82-1.28) in the final multivariable analysis. No associations with MC were observed among men reporting 5 or more lifetime female sexual partners for any HPV, oncogenic HPV, or unclassified HPV infections. The test of interaction between MC and lifetime female sexual partners was not statistically significant for the other three outcomes (i.e., any HPV type, oncogenic HPV, and unclassified HPV infections). Moreover, no association was found between MC and detection of HPV by country of residence (data not shown).

Table 4 presents the type-specific HPV distribution by circumcision status. HPV 16, 51, 62, 84, and CP6108 were the most frequently identified genotypes regardless of MC status. Concerning individual HPV genotypes, MC was associated with significantly reduced risk of non-oncogenic HPV types 11 (PR 0.46, 95% CI 0.24-0.88), 40 (PR 0.30, 95% CI 0.15-0.61), 61 (PR 0.50, 95% CI 0.36-0.71), 71 (PR 0.17, 95% CI 0.07-0.43), and 81 (PR 0.55, 95% CI 0.36-0.82). MC was not associated with prevalence of any of the individual thirteen oncogenic HPV types detected.

## Discussion

Our study found that MC was not associated with overall prevalence of genital HPV for any HPV, oncogenic HPV infections, or unclassified HPV infections. However, MC was negatively associated with non-oncogenic HPV infections. After adjustment for potential confounders and stratification by lifetime number of female sexual partners, the protective association between MC and non-oncogenic HPV detection was particularly evident in men reporting 1 to 4 lifetime female sexual partners. The lack of an effect of MC among men with a

**Table 1 Socio-demographic characteristics of study participants by circumcision status N = 3969**

	Circumcision				P-value
	No		Yes		
	N = 2545 (64.1%)		N = 1424 (35.9%)		
	N	%	N	%	
<b>Age</b>					<b>&lt; 0.001</b>
Mean (SD)		33.4 (10.3)		30.9 (12.1)	
18-30	1115	43.8	822	57.7	
31-44	1119	44.0	406	28.5	
45-70	311	12.2	196	13.8	
<b>Country of residence</b>					<b>&lt; 0.001</b>
US	241	9.5	1027	72.1	
Brazil	1190	46.8	197	13.8	
Mexico	1114	43.8	200	14.0	
<b>Race</b>					<b>&lt; 0.001</b>
White	877	35.1	889	63.1	
Black	397	15.9	218	15.5	
Asian/Pacific Islander	65	2.6	46	3.3	
Mexican	1020	40.8	183	13.0	
Other (American Indian, Mixed)	141	5.6	73	5.2	
Unknown	45		15		
<b>Marital status</b>					<b>&lt; 0.001</b>
Single	946	37.3	838	58.9	
Married	1035	40.8	322	12.7	
Cohabiting	373	14.7	104	4.1	
Divorced/Separated/Widowed	183	7.2	158	11.1	
Unknown	8		2		
<b>Education</b>					<b>&lt; 0.001</b>
<12 Years	750	29.6	133	9.3	
Completed 12 Years	774	30.6	292	20.5	
13-15 Years	377	14.9	623	43.8	
Completed 16 Years	497	19.6	273	19.2	
≥17 Years	135	5.3	102	7.2	
Unknown	12		1		
<b>Current smoker</b>					0.054
No	1916	75.4	1112	78.2	
Yes	624	24.6	310	21.8	
Unknown	5		2		
<b>Sexual orientation</b>					<b>&lt; 0.001</b>
MSW	2092	82.5	1245	87.7	
MSWM	161	6.4	54	3.8	
MSM	132	5.2	41	2.9	
No sex	150	5.9	79	5.6	
Unknown	10		5		

**Table 1 Socio-demographic characteristics of study participants by circumcision status N = 3969 (Continued)**

<b>Lifetime female sexual partners</b>					0.059
Median (SD)	6 (2055.1)		7 (79.4)		
0-1	440	18.5	253	18.4	
2-9	1040	43.8	560	40.8	
10-19	416	17.5	234	17.0	
20-49	354	14.9	229	16.7	
50+	124	5.2	98	7.1	
Unknown	171		50		
<b>Female sexual partners in past 3-6 months</b>					<b>&lt; 0.001</b>
Mean (SD)	1.4 (2.4)		1.4 (1.7)		
0	717	30.7	329	24.3	
1	940	40.3	668	49.3	
2	349	15.0	163	12.0	
3+	326	14.0	196	14.5	
Unknown	213		68		
<b>Male anal sexual partners in past 3 months</b>					<b>0.002</b>
Mean (SD)	0.3 (3.3)		0.1 (1.0)		
0	2341	92.9	1363	95.7	
1	75	3.0	25	1.8	
2	31	1.2	16	1.1	
3+	73	2.9	20	1.4	
Unknown	25		0		
<b>Diagnosis of STIs, ever</b>					<b>&lt; 0.001</b>
No	1992	81.3	1209	86.9	
Yes	459	18.7	183	13.1	
Unknown	94		32		
<b>HPV status</b>					<b>&lt; 0.001</b>
Negative	840	33.0	481	33.8	
Oncogenic HPV	763	30.0	419	29.4	
Non-oncogenic HPV	618	24.3	280	19.7	
Unclassified HPV	324	12.7	244	17.1	
<b>HPV multiple infections</b>					0.169
2+ HPV types	794	57.5	379	54.2	
1 HPV type	587	42.5	320	45.8	
Negative	840		481		

**NOTE.** SD, standard deviation; US, the United States; MSW, men who have sex with women; MSWM, men who have sex with women and men; MSM, men who have sex with men; STI, sexually transmitted infections. Numbers in bold correspond to P values < 0.05.

greater number of lifetime sexual partners might be explained by immunity to HPV acquired over time by men who were repeatedly exposed to HPV infections [6]. Other studies have observed a plateau in risk for HPV detection despite increasing number of lifetime sexual partners [3,6]. However, in another analysis of the *HIM Study*, anti-HPV 16 serum antibody status at enrollment was not associated with the risk of a subsequent genital HPV 16 infection [31].

A preliminary analysis of the HIM study that included the first 1158 men who completed both the pre-enrollment and the enrollment visits, showed that MC was negatively associated with the detection of both non-oncogenic and oncogenic HPV types [6]. However, after increasing the sample size to 3969 men in this analysis, the association was only found for non-oncogenic HPV types after adjusting for potential confounders. Three other studies have reported statistically significant



**Table 2 Association between male circumcision and genital HPV detection in men**

	Any HPV (n = 3969)		Oncogenic HPV (n = 2503)		Non-Oncogenic HPV (n = 2219)		Unclassified HPV (n = 1889)	
	Univariate PR (95% CI)	Multivariable <sup>1</sup> PR (95% CI)	Univariate PR (95% CI)	Multivariable <sup>1</sup> PR (95% CI)	Univariate PR (95% CI)	Multivariable <sup>1</sup> PR (95% CI)	Univariate PR (95% CI)	Multivariable <sup>1</sup> PR (95% CI)
<b>Circumcision</b>								
<b>No</b>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
<b>Yes</b>	0.99 (0.94 - 1.04)	0.96 (0.91 - 1.01)	0.98 (0.90 - 1.07)	0.95 (0.87 - 1.03)	<b>0.87 (0.78 - 0.97)</b>	<b>0.85 (0.76 - 0.95)</b>	<b>1.21 (1.05 - 1.39)</b>	1.07 (0.92 - 1.24)

**NOTE.** PR, prevalence ratio; CI, confidence interval. Numbers in bold correspond to statistically significant point estimates.

<sup>1</sup>Adjusted for race, marital status, lifetime female sexual partners, female sexual partners in past 3-6 months and male anal sexual partners in the past 3 months.

associations between MC and detection of non-oncogenic HPV types [5,14,32]. One MC RCT conducted in South Africa observed significantly lower prevalence of both oncogenic and non-oncogenic HPV types in urethral swab samples among circumcised men than uncircumcised men [13,32]. In another clinical trial in Uganda, the prevalence of both oncogenic and non-oncogenic HPV types using samples of the coronal sulcus/glans penis was lower among circumcised men than uncircumcised men [14]. Further, a study conducted among men attending a public

STI clinic, found that MC was associated with reduced risk for both oncogenic and non-oncogenic HPV types using samples of the coronal sulcus/glans penis [5]. However, results from three other studies did not support a protective role of MC on genital non-oncogenic HPV infection [3,19,20].

The study of the effects of MC on genital HPV infections poses inherent complexities. Inconsistency of results across studies may be due to the genital site selected for HPV sampling or by the procedure used to collect exfoliated

**Table 3 Association between MC and genital HPV detection in men by lifetime number of female partners**

	N	Circumcision		P	
		No	Yes		
			Univariate PR (95% CI)		Multivariable <sup>1</sup> PR (95% CI)
<b>Any HPV</b>					
<b>Lifetime number of female partners</b>				P = 0.146 <sup>2</sup>	
<b>1-4</b>	1099	1.00	0.97 (0.87-1.08)	0.92 (0.81-1.03)	
<b>5-12</b>	1183	1.00	0.98 (0.91-1.07)	0.96 (0.88-1.05)	
<b>13+</b>	1083	1.00	1.03 (0.97-1.10)	1.03 (0.96-1.10)	
<b>Oncogenic HPV</b>					
<b>Lifetime number of female partners</b>				P = 0.204 <sup>2</sup>	
<b>1-4</b>	667	1.00	0.93 (0.73 - 1.19)	0.96 (0.73 - 1.26)	
<b>5-12</b>	726	1.00	0.96 (0.82 - 1.12)	0.92 (0.77 - 1.09)	
<b>13+</b>	697	1.00	1.06 (0.95 - 1.18)	1.06 (0.95 - 1.19)	
<b>Non-Oncogenic HPV</b>					
<b>Lifetime number of female partners</b>				P = 0.006 <sup>2</sup>	
<b>1-4</b>	647	1.00	<b>0.62 (0.45 - 0.83)</b>	<b>0.59 (0.42 - 0.83)</b>	
<b>5-12</b>	668	1.00	0.89 (0.74 - 1.07)	0.88 (0.72 - 1.08)	
<b>13+</b>	542	1.00	1.03 (0.88 - 1.20)	1.03 (0.88 - 1.21)	
<b>Unclassified HPV</b>					
<b>Lifetime number of female partners</b>				P = 0.952 <sup>2</sup>	
<b>1-4</b>	717	1.00	<b>1.24 (1.01 - 1.51)</b>	1.03 (0.82 - 1.28) <sup>3</sup>	
<b>5-12</b>	527	1.00	1.25 (0.96 - 1.61)	1.15 (0.86 - 1.53) <sup>3</sup>	
<b>13+</b>	330	1.00	1.19 (0.83 - 1.71)	1.10 (0.74 - 1.62) <sup>3</sup>	

**NOTE.** PR, prevalence ratio; CI, confidence interval. Numbers in bold correspond to statistically significant point estimates.

<sup>1</sup>Adjusted for race, marital status, female sexual partners in past 3-6 months and male anal sexual partners in the past 3 months.

<sup>2</sup>Test for interaction between MC and lifetime number of female partners.

<sup>3</sup>Adjusted for race, marital status, and male anal sexual partners in the past 3 months.

**Table 4 Genital type-specific HPV distribution in men by circumcision status**

HPV	Circumcision				N total	PR (95% CI)
	No		Yes			
	N	%	N	%		
<b>Oncogenic</b>						
16	190	7.5	117	8.2	307	1.10 (0.88-1.37)
18	51	2.0	40	2.8	91	1.40 (0.93-2.11)
31	51	2.0	20	1.4	71	0.70 (0.42-1.17)
33	20	0.8	4	0.3	24	0.36 (0.12-1.04)
35	41	1.6	24	1.7	65	1.05 (0.63-1.72)
39	96	3.8	49	3.4	145	0.91 (0.65-1.28)
45	47	1.8	18	1.3	65	0.68 (0.40-1.17)
51	158	6.2	95	6.7	253	1.07 (0.84-1.37)
52	166	6.5	78	5.5	244	0.84 (0.65-1.09)
56	55	2.2	20	1.4	75	0.65 (0.39-1.08)
58	71	2.8	27	1.9	98	0.68 (0.44-1.05)
59	131	5.1	91	6.4	222	1.24 (0.96-1.61)
68	54	2.1	37	2.6	91	1.22 (0.81-1.85)
<b>Non-oncogenic</b>						
6	156	6.1	84	5.9	240	0.96 (0.74-1.24)
11	43	1.7	11	0.8	54	<b>0.46 (0.24-0.88)</b>
26	4	0.2	4	0.3	8	1.79 (0.45-7.14)
40	54	2.1	9	0.6	63	<b>0.30 (0.15-0.60)</b>
42	40	1.6	15	1.1	55	0.67 (0.37-1.21)
53	141	5.5	86	6.0	227	1.09 (0.84-1.41)
54	56	2.2	34	2.4	90	1.09 (0.71-1.65)
55	64	2.5	35	2.5	99	0.98 (0.65-1.47)
61	147	5.8	39	2.7	186	<b>0.47 (0.34-0.67)</b>
62	218	8.6	102	7.2	320	0.84 (0.67-1.05)
64	3	0.1	1	0.1	4	0.60 (0.06-5.72)
66	124	4.9	81	5.7	205	1.17 (0.89-1.53)
67	16	0.6	4	0.3	20	0.45 (0.15-1.33)
69	7	0.3	1	0.1	8	0.26 (0.03-2.07)
70	71	2.8	29	2.0	100	0.73 (0.48-1.12)
71	53	2.1	5	0.4	58	<b>0.17 (0.07-0.42)</b>
72	39	1.5	12	0.8	51	0.55 (0.29-1.05)
73	51	2.0	22	1.5	73	0.77 (0.47-1.27)
81	94	3.7	28	2.0	122	<b>0.53 (0.35-0.81)</b>
82	18	0.7	12	0.8	30	1.19 (0.58-2.47)
83	81	3.2	31	2.2	112	0.68 (0.45-1.03)
84	197	7.7	119	8.4	316	1.08 (0.87-1.34)
IS39	20	0.8	6	0.4	26	0.54 (0.22-1.33)
CP6108	162	6.4	113	7.9	275	1.25 (0.99-1.57)

**NOTE.** PR, prevalence ratio; CI, confidence interval. Numbers in bold correspond to statistically significant point estimates.

cells. Most studies sampled only a single anatomical site or a pooled combination of a few sites for the detection of HPV. It has been suggested that sampling of the penile shaft, the coronal sulcus/glans penis, and the scrotum is necessary for optimal overall genital HPV detection [25]. In a US study, an inverse association was found between MC and HPV detection in samples from the urethra, coronal sulcus/glans penis, and penile shaft, but not in samples from the scrotum, semen, anal canal, and perianal area [33]. In another US study, the inverse association between MC and HPV detection was restricted to the coronal sulcus/glans penis [20]. A recently published longitudinal study conducted in the US among 477 male university students, uncircumcised men were also more likely to have HPV-positive glans and urine specimens than circumcised men, whereas circumcised men were more likely to be positive in the shaft/scrotum [34].

Taken together, results from these studies consistently show that the protective effect of MC may be restricted to infections occurring at the distal part of the penis, including the urethra, the coronal sulcus, and the glans. Since MC is limited to the removal of the foreskin, it seems unlikely that MC has any effect on infections occurring in the rest of the penis or the scrotum. Indeed the use in our study of an aggregate outcome that combined infections in more than one anatomical site greatly limited our ability to identify a true protective effect in specific anatomical subsites, possibly resulting in an overall underestimation of a MC protective effect.

It is interesting to note that this anatomical site-specific pattern of HPV infections is also observed for genital warts in at least two clinical studies [35,36]. One study of men attending an STD clinic in England found that circumcised men presented genital warts more often on the shaft of the penis and less often on the glans penis than uncircumcised men [35]. Similarly, in a study of heterosexual men attending an STD clinic in Washington, circumcised men presented genital warts more often on the penile shaft whereas uncircumcised men presented genital warts more often on the glans, corona, frenulum or meatus [36]. It is clear from these clinical studies that MC differentially reduces the risk of genital warts in the glans as compared to the rest of the genital area. As approximately 90% of genital warts are related to HPV 6/11 infections [37], these data are consistent with our finding that MC is associated with a significantly reduced prevalence of HPV 11.

It is unclear why MC would be associated with a reduced detection of non-oncogenic HPV types but not of oncogenic HPV types. One possible explanation is that MC infers a weak protective effect capable of preventing only less virulent HPV infections such as those caused by non-oncogenic types. Indeed, some studies provide evidence that non-oncogenic HPV types have a

shorter persistence than oncogenic HPV types [7,38,39]. However, our own previous data from the *HIM Study* showed that the median time to clearance was not substantially different between non-oncogenic and oncogenic HPV types [40].

In this study, the distribution of the most common HPV types was not different by MC status. However, for less common types, such as HPV types 11, 40, 61, 71 and 81, we did find a lower prevalence in circumcised men than in uncircumcised men. Four studies have reported on the type-specific HPV distribution by MC status [20,32,34,41]. In a clinical trial of MC among young men in South Africa, HPV types 40, 42, 53, 70, 84, and CP6108 were found in the intention-to-treat analysis to be less frequently detected in circumcised men as compared to uncircumcised men when using urethral samples [32]. In another study of university males in Hawaii, the distribution of non-oncogenic HPV types in the coronal sulcus/glans penis did not vary by circumcision status, HPV 84 being the most common non-oncogenic type in both circumcised and uncircumcised men. However, the distribution of oncogenic HPV types did vary by MC status. Thus, while the most common oncogenic HPV types among circumcised men were types 16 and 39, those among uncircumcised men were types 66, 52, 53, and 73 [20]. Consistent with these two studies on type-specific prevalence, an RCT in Uganda found that type-specific incidence rates of HPV types 18 and 33 were lower in circumcised men than in uncircumcised men. Similarly, type-specific clearance rates for HPV types 39, 51, and 58 over a 24-month period were increased in circumcised men as compared to uncircumcised men when using samples from the coronal sulcus/glans penis [41]. Finally, in a longitudinal study of university males in Washington using samples from the penile shaft/scrotum, corona sulcus/glans, and urine, the incidence of the most common HPV types did not vary by circumcision status. The most common oncogenic HPV types at the 36-month cumulative incidence were 16, 18, and 51, and the most common non-oncogenic HPV types were 6, 53, and 66 in both circumcised and uncircumcised men [34].

The mechanism by which circumcision might protect against HPV infection remains unclear. Removal of the foreskin could minimize the chance of acquisition of new infections or could result in an increased clearance of preexisting infections [4,42]. Additional data on HPV acquisition and clearance according to MC status and anatomical site are necessary to better assess the role of MC in the natural history of HPV infections in men.

## Conclusions

In conclusion, this study shows no association between MC and an overall prevalence of genital HPV infections

in men but MC is associated with a reduced prevalence of genital non-oncogenic HPV types. However, the lack of association with MC might be due to the analysis could not assess specific associations in the glans penis, the area expected to be most likely protected by removal of the foreskin.

## Abbreviations

HPV: Human papillomavirus; STI: Sexually transmitted infections; MC: Male circumcision; RCT: Randomized controlled trials; HIM Study: HPV in men study; CASI: Computer-Assisted Self-Interview; PRs: Prevalence ratios; CIs: Confidence intervals.

## Competing interests

G.A. My research unit is involved in vaccine trials organized by GlaxoSmithKline and Merck/Sanofi Pasteur MSD. Travel fund to conferences/symposia/meetings are occasionally granted by either GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD or Qiagen. A.R.G. and L.L.V. are on the speakers' bureau for Merck and are members of its advisory board. A.G.N. has received research funding from Merck & Co. X.C. Research Grants (GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Sanofi Pasteur MSD); Speakers Bureau (GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD); Steering Committee (GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD). F.X.B. Advisory Board (GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Sanofi Pasteur MSD); Speakers Bureau (GlaxoSmithKline); Research Grants (Merck Sharp & Dohme, Sanofi Pasteur MSD). X.C. and F.X.B. My research unit is involved in vaccine trials organized by GlaxoSmithKline and Merck/Sanofi Pasteur MSD. Travel fund to conferences/symposia/meetings and honorarium are occasionally granted by either GlaxoSmithKline, Merck, Sanofi Pasteur MSD, MTM or Qiagen. All other authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

ARG, LLV, and EL were the principal investigators, conceived the study, wrote the protocols, assured funding, identified clinical investigators and study personnel, and made critical revision of the manuscript. GA was responsible for conduct analysis, interpretation of data, and drafting and revision of the manuscript. WF, and MRP made the statistical analyses, and made substantial comments to the manuscript. MA trained and supervised study clinical staff, and made substantial contributions to the manuscript. DS wrote the HPV assays protocols, performed the HPV DNA detection and genotyping of the samples validating the techniques with other referent HPV laboratories and made substantial comments to the manuscript. JS and MQ coordinated the field work in terms of study implementation and data collection, and made substantial comments to the manuscript. AGN, BL, XC, and FXB participated in the interpretation of data, and critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Financial support

This project was supported through a grant from the National Cancer Institute, National Institutes of Health [CA RO1CA098803 01-A1]. The work was partially supported by the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris de Recerca [2009 BE-2 001444]; Instituto de Salud Carlos III [grants RCESP C03/09, RTICESP C03/10, RTIC RD06/0020/0095 and CIBERESP].

## Acknowledgements

The authors give special thanks to the men who provided personal information and biological samples for the study. The authors would also like to thank the Digene Corporation for providing Specimen Transportation Medium for the collection and storage of samples at no charge to the study and the *HIM Study* team from Tampa: C. Gage, K. Eyring, N. Lambermont, E. Jolles, K. Kennedy, K. Isaacs, A. Bobanic, K. Wolf, A. Bilotto, A. Ajidahun, M. Blackmer, M. O'Keefe, B. Sirak, H. Lin, Brazil: M. L. Baggio, L. Galan, R. J. Carvalho da Silva, E. Gomes, E. Brito, F. Cernicchiaro, R. Matsuo, V. Souza, R. Cintra, R. Cunha, B. Fietzek, R. Hessel, V. Relvas, F. Silva, J. Antunes, G. Ribeiro, R. Bocalon, R. Otero, R. Terrieri, S. Araujo, M. Ishibashi, the CRT- DST/AIDS Nursing team, and Mexico: A. Cruz, P. Hernandez, G. Diaz Garcia, O. Rojas Juarez, R.C. Gonzales Sosa, R. J. Alvear Vazquez, and HIM Study Co-Investigator, Johns Hopkins Ray Viscidi.

#### Author details

<sup>1</sup>Unit of Infections and Cancer (UNIC), Cancer Epidemiology Research Program (CERP), Catalan Institute of Oncology (ICO), L'Hospitalet de Llobregat 08908, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP (Epidemiology and Public Health Biomedical Research Consortium), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Program in Public Health and the Methodology of Biomedical Research, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Campus Universitat Autònoma, s/n, Cerdanyola del Valles, 08193, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo 01323-903, Brazil. <sup>5</sup>Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca 62100, Mexico. <sup>6</sup>H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL 33612, USA. <sup>7</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuernavaca 62140, Mexico.

Received: 10 May 2012 Accepted: 10 January 2013

Published: 17 January 2013

#### References

1. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S: Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010, **202**:1789–1799.
2. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM: Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health* 2011, **48**:540–552.
3. Svare EJ, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ: Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect* 2002, **78**:215–218.
4. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al: Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002, **346**:1105–1112.
5. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR: Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2004, **31**:601–607.
6. Giuliano AR, Lazzano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al: Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009, **124**:1251–1257.
7. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernandez-Avila M, et al: Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14**:1710–1716.
8. Vaccarella S, Lazzano-Ponce E, Castro-Garduno JA, Cruz-Valdez A, Diaz V, Schiavon R, et al: Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer* 2006, **119**:1934–1939.
9. Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, 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**:362–371.
10. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al: Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007, **369**:643–656.
11. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al: Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007, **369**:657–666.
12. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A: Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005, **2**:e298.
13. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, Nieuwoudt M, Lissouba P, Puren A, et al: Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm. *South Africa. J Infect Dis* 2009, **199**:14–19.
14. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, Kigozi G, Gravitt PE, Laeyendecker O, et al: Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009, **360**:1298–1309.
15. Albero G, Castellsague X, Giuliano AR, Bosch FX: Male Circumcision and Genital Human Papillomavirus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2012, **39**:104–113.
16. Morris BJ, Gray RH, Castellsague X, Bosch FX, Halperin DT, Waskett JH, et al: The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis. *Adv Urol* 2011, **201**(1):812368.
17. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, et al: Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis* 2004, **189**:677–685.
18. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, et al: Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis* 2004, **190**:468–476.
19. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, et al: Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis* 2007, **196**:1137–1145.
20. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, McDuffie K, Thompson P, Shvetsov YB, et al: Circumcision and human papillomavirus infection in men: a site-specific comparison. *J Infect Dis* 2008, **197**:787–794.
21. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi LF, et al: Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis* 2007, **196**:1128–1136.
22. Giuliano AR, Lazzano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al: The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, **17**:2036–2043.
23. Nyitray AG, Kim J, Hsu CH, Papenfuss M, Villa L, Lazzano-Ponce E, et al: Test-retest reliability of a sexual behavior interview for men residing in Brazil, Mexico, and the United States: the HPV in Men (HIM) Study. *Am J Epidemiol* 2009, **170**:965–974.
24. Flores R, Abalos AT, Nielson CM, Abrahamsen M, Harris RB, Giuliano AR: Reliability of sample collection and laboratory testing for HPV detection in men. *J Viral Methods* 2008, **149**:136–143.
25. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, et al: The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis* 2007, **196**:1146–1152.
26. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A, et al: Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000, **38**:357–361.
27. Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM: Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol* 1998, **36**:3020–3027.
28. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al: A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009, **10**:321–322.
29. Zou G: A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004, **159**:702–706.
30. Spiegelman D, Hertzmark E: Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. *Am J Epidemiol* 2005, **162**:199–200.
31. Lu B, Viscidi RP, Wu Y, Lee JH, Nyitray AG, Villa LL, et al: Prevalent Serum Antibody Is Not a Marker of Immune Protection against Acquisition of Oncogenic HPV16 in Men. *Cancer Res* 2012, **72**:676–685.
32. Tarnaud C, Lissouba P, Cutler E, Puren A, Taljaard D, Auvert B: Association of low-risk human papillomavirus infection with male circumcision in young men: results from a longitudinal study conducted in Orange Farm (South Africa). *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011, **201**(1):567408.
33. Nielson CM, Schiaffino MK, Dunne EF, Salemi JL, Giuliano AR: Associations between male anogenital human papillomavirus infection and circumcision by anatomic site sampled and lifetime number of female sex partners. *J Infect Dis* 2009, **199**:7–13.
34. Vanbuskirk K, Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Arima Y, Lee SK, et al: Circumcision and acquisition of human papillomavirus infection in young men. *Sex Transm Dis* 2011, **38**:1074–1081.
35. Oriel JD: Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971, **47**:1–13.
36. Cook LS, Koutsky LA, Holmes KK: Clinical presentation of genital warts among circumcised and uncircumcised heterosexual men attending an urban STD clinic. *Genitourin Med* 1993, **69**:262–264.
37. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, De SS, Kjaer SK, et al: Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign condons. *Vaccine* 2008, **10**(26):K17–K28.
38. Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jorgensen HQ, Meijer CJ, van den Brule AJ: Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14**:1528–1533.

39. Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson P, Zhu X, *et al*: **Reduced clearance of penile human papillomavirus infection in uncircumcised men.** *J Infect Dis* 2010, **201**:1340–1343.
40. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazzcano E, Papenfuss MR, *et al*: **Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study.** *Lancet* 2011, **377**:932–940.
41. Gray RH, Serwadda D, Kong X, Makumbi F, Kigozi G, Gravitt PE, *et al*: **Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda.** *J Infect Dis* 2010, **201**:1455–1462.
42. Gray RH, Wawer MJ, Serwadda D, Kigozi G: **The role of male circumcision in the prevention of human papillomavirus and HIV infection.** *J Infect Dis* 2009, **199**:1–3.

doi:10.1186/1471-2334-13-18

**Cite this article as:** Albero *et al*: Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study. *BMC Infectious Diseases* 2013 **13**:18.

**Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Male circumcision and the incidence and clearance of genital human papillomavirus (HPV) infection in men: the HPV Infection in men (HIM) cohort study

Ginesa Albero<sup>1,2,3</sup>, Xavier Castellsagué<sup>1,2</sup>, Hui-Yi Lin<sup>4</sup>, William Fulp<sup>4</sup>, Luisa L Villa<sup>5</sup>, Eduardo Lazcano-Ponce<sup>6</sup>, Mary Papenfuss<sup>4</sup>, Martha Abrahamsen<sup>4</sup>, Jorge Salmerón<sup>6,7</sup>, Manuel Quiterio<sup>6</sup>, Alan G Nyitray<sup>8</sup>, Beibei Lu<sup>4</sup>, F Xavier Bosch<sup>1</sup> and Anna R Giuliano<sup>4\*</sup>

## Abstract

**Background:** Reported associations of male circumcision (MC) with human papillomavirus (HPV) infection in men have been inconsistent.

**Methods:** 4,033 healthy men were examined every six months for a median of 17.5 months. In each study visit, exfoliated cell specimens from the coronal sulcus/glans penis, penile shaft, and scrotum were collected and combined into one sample per person for HPV DNA detection. Samples were tested for 37 HPV types. Cox proportional hazards models were used to evaluate the association between MC and the incidence and clearance of HPV infections and specific genotypes.

**Results:** The overall incidence of new HPV infections did not differ by MC status (for any HPV, adjusted hazard ratio (aHR) 1.08, 95% confidence interval (CI) 0.91-1.27). However, incidence was significantly lower among circumcised versus uncircumcised men for HPV types 58 ( $p = 0.01$ ), 68 ( $p < 0.001$ ), 42 ( $p = 0.01$ ), 61 ( $p < 0.001$ ), 71 ( $p < 0.001$ ), 81 ( $p = 0.04$ ), and IS39 ( $p = 0.01$ ), and higher for HPV types 39 ( $p = 0.01$ ) and 51 ( $p = 0.02$ ). Despite the lack of an overall association in the risk of HPV clearance by MC (for any HPV, aHR 0.95, 95% CI 0.88-1.02), median times to clearance were significantly shorter among circumcised than uncircumcised men for HPV types 33 ( $p = 0.02$ ) and 64 ( $p = 0.04$ ), and longer for HPV types 6 ( $p < 0.001$ ), 16 ( $p < 0.001$ ), and 51 ( $p = 0.02$ ).

**Conclusions:** MC is not associated with the incidence and clearance of genital HPV detection, except for certain HPV types. The use of a single combined sample from the penis and scrotum for HPV DNA detection likely limited our ability to identify a true effect of MC at the distal penis.

**Keywords:** Male circumcision, Genital, HPV, Incidence, Clearance

## Background

The majority of sexually active men and women will acquire genital human papillomavirus (HPV) infection at some point during their lifetime. In 2008, an estimated 610,000 cancers in men and women were attributed to HPV infection worldwide [1]. The natural history of cervical HPV infection is well characterized; however, little is known about genital HPV infection in men. A recent randomized controlled trial (RCT) of male circumcision (MC) in Uganda (Africa) showed that MC reduced the

incidence of high-risk HPV (HR-HPV) infections and increased clearance of HR-HPV infections at the coronal sulcus [2]. However, findings regarding the role of MC in the incidence and clearance of genital HPV infections have not been consistent across studies [3-5].

Our previously published data regarding the prevalence of genital HPV among all men enrolled in the HPV Infection in Men (HIM) Study showed no overall association between MC and genital HPV infections, except for certain HPV types [6]. The purpose of this study was to determine whether MC affects the incidence and clearance of genital HPV infections in a

\* Correspondence: Anna.Giuliano@moffitt.org

<sup>4</sup>H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL 33612, USA  
Full list of author information is available at the end of the article

large, multinational cohort study of healthy men in Brazil, Mexico, and the United States (USA).

## Methods

### Study population

From June 2005 through September 2009, healthy men were enrolled in an ongoing longitudinal study of HPV infection in men, the HIM cohort study. Men were recruited from the general population, universities, and organized health-care systems. Details of the study have been previously described [7]. In brief, men were included if they 1) were aged 18–70 years, 2) were residents of southern Florida, USA, Cuernavaca, Mexico, or São Paulo, Brazil, 3) had no prior diagnosis of penile or anal cancer, 4) had no prior diagnosis of genital or anal warts, 5) had no current diagnosis or symptoms of sexually transmitted infections (STIs), 6) had not participated in an HPV vaccine study, 7) reported no previous diagnosis of HIV, 8) had not been imprisoned, homeless, or received drug treatment during the past six months, 9) were willing to commit to 10 scheduled visits every six months, and 10) had no plans to relocate within the next four years. Men who were eligible to participate reviewed and signed a written informed consent form. Before study initiation, the Human Subjects Committees of the University of South Florida, the Centro de Referencia e Tratamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS, Brazil, and The National Institute of Public Health of Mexico approved the research protocol.

Consenting participants completed a pre-enrollment visit, an enrollment visit scheduled approximately two weeks later, and eight additional visits after enrollment that occurred every six months over a period of four years. At each study visit, participants completed an 88-item computer-assisted self-interview (CASI) which collected information regarding sociodemographic characteristics, tobacco consumption, and sexual behavior. The primary languages spoken by participants from Brazil, Mexico, and the United States were Portuguese, Spanish, and English, respectively, and the CASI was available in these languages. After the interview, men underwent a clinical examination at which time circumcision status was assessed. Participants with full or partial circumcision were considered circumcised.

### Penile and scrotal sampling

Sampling techniques have been described in detail previously [8]. Briefly, exfoliated epithelial cells from the coronal sulcus/glans penis, penile shaft, and scrotum were collected using three different saline pre-wetted Dacron swabs and combined into one sample before DNA extraction. Among uncircumcised men, the foreskin was sampled at the time of collecting the coronal sulcus/glans penis specimen. All HPV samples were stored

at  $-80^{\circ}\text{C}$  prior to polymerase chain reaction (PCR) analysis and genotyping. These sampling procedures were standardized across the three countries, with one clinical site per country. Staff at each site collecting specimens and conducting physical exams were either medical doctors or nurse practitioners.

### HPV analyses

The detailed protocol for HPV analysis has been previously described [8]. Briefly, DNA was extracted using the Media Kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA), according to the manufacturer's instructions. HPV testing was undertaken by use of PCR for amplification of a fragment of the HPV L1 gene. Specimens were tested for the presence of HPV with the PGM09/11 L1 consensus primer system [9]. HPV genotyping was conducted on all specimens, regardless of the HPV PCR result, using the Linear Array method (Roche Molecular Diagnostics, Alameda, CA, USA) [10] to detect 37 HPV types. The 13 HPV types classified as oncogenic included: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68. Non-oncogenic HPV types: 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, and 89 (CP6108) [11]. Samples were considered valid if they were positive for  $\beta$ -globin and/or any HPV DNA genotype.

### Statistical analysis

Differences in the distribution of sociodemographic characteristics, tobacco consumption, and sexual behavior characteristics by circumcision status were compared using the Pearson's chi-square test. Differences in the median time to follow-up by MC status were compared using a nonparametric equality of medians test.

The classification of "any HPV" was defined as a positive test result for at least one of the 37 HPV genotypes included in the Linear Array test. HPV detection of single or multiple oncogenic HPV types was classified as "oncogenic HPV". Similarly, HPV detection of single or multiple non-oncogenic HPV types was classified as "non-oncogenic HPV".

HPV incidence by circumcision status was estimated according to different classifications of HPV types: any HPV, oncogenic HPV, non-oncogenic HPV, and for each specific HPV type. For each of the above analyses, only participants free of the relevant HPV type at enrollment were included. Men with concomitant incident HPV infections could contribute to several HPV classifications. Time to newly acquired HPV was estimated using the time from the date of study entry to the date of the first detection of HPV DNA, assuming a new infection arose at the date of detection. The exact 95% confidence intervals (CIs) for incidence estimates were based on the number of events modeled as a Poisson variable for the total person-months. The unit of observation was

the individual participant, and each man with an incident HPV infection was counted only once during follow-up using only data from the first occurrence. Cumulative incidence of any HPV, HPV 16, oncogenic HPV, and non-oncogenic HPV types was estimated for circumcised and uncircumcised men using the Kaplan-Meier method.

Cox proportional hazards models were used to assess the association between HPV incidence and circumcision status [12]. Hazards ratios (HRs) and 95% CIs were used as measures of association for comparison of circumcised versus uncircumcised men. The proportional hazards assumption for the Cox models was tested [13], and no violations were found, except in the non-oncogenic HPV model. The non-oncogenic HPV incidence model was stratified according to age to reduce violations of the proportional hazards assumption.

HPV clearance was defined as a participant testing HPV negative at two subsequent consecutive visits following a positive HPV test result, excluding those testing HPV positive for the first time at a participant's final visit. Time to HPV clearance was estimated by using the time at which the participant first tested positive to the date of the first negative test. Median time to clearance was estimated among incident infections using the Kaplan-Meier method for any HPV, oncogenic HPV, non-oncogenic HPV, and for each specific HPV type, according to circumcision status. Analyses were performed for each individual HPV type. Men whose HPV infections did not clear were censored in the analysis.

Cox proportional hazards models with the robust covariance matrix estimator to account for within-subject correlation were used to assess the association between HPV clearance and circumcision status [12]. Men with HPV infections, regardless of baseline HPV status, were included in the models. HRs and 95% CIs were used as measures of association for the comparison of circumcised versus uncircumcised men. The proportional hazards assumption for the Cox models was tested [13], and HPV clearance models were stratified according to age and country to reduce violations of the proportional hazards assumption.

An HPV infection was considered persistent if a man was HPV DNA-positive at two or more consecutive visits with the same specific HPV type, and an HPV infection was considered transient if a man was positive only once. When a participant missed a study visit, the results from the next visit were used.

The same variable selection procedure was used to evaluate factors associated with incidence and clearance of HPV infections. Factors that had a  $p$ -value  $< 0.10$  were considered covariates. Backwards selection methods, with a significance threshold of 0.05, were used to identify covariates for inclusion in the final multivariable model.

Candidate variables included education, marital status, smoking status, lifetime number of female sexual partners, lifetime number of male anal sex partners, number of female sexual partners in the past 3–6 months, number of male anal sex partners in the past 3 months, and six-month visit compliance status (i.e. whether the elapsed time between follow-up visits was longer than 6.5 months). Country (USA, Brazil, and Mexico) and age (categorical) were included in all models as study design factors. In addition, HPV status at baseline was a candidate variable in the HPV clearance models.

Statistical analyses were conducted using R 2.13.0 (R Development Core Team) and SAS software, version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Statistical tests were two-sided, with a significance threshold of 0.05.

## Results

Of the 4,074 initial HIM Study participants, 4,033 contributed valid samples for HPV DNA detection and were included in the analyses. Thus, 19 circumcised and 22 uncircumcised men (chi-square  $p$ -value = 0.03) contributed inadequate samples, as determined by both lack of  $\beta$ -globin detection and absence of any HPV genotype. The median duration of follow-up was 17.5 months (interquartile range [IQR], 6.9 – 31.0 months) for this analysis. There were no significant differences in the median duration of follow-up for circumcised (17.9 months) versus uncircumcised men (17.1 months) ( $p = 0.5$  for nonparametric equality of medians test). More than 60% of men contributed at least 4 visits (IQR, 3 – 6 visits). The majority of men were uncircumcised (63.6%) (Table 1). Sociodemographic and behavioral characteristics of men varied by circumcision status. Circumcised men were generally younger (mean age: 31 vs. 33 years) and were residents of the USA (72.7%). Statistically significant differences by circumcision status were observed for marital status, sexual orientation, lifetime number of female sexual partners, number of female sexual partners in the past 3–6 months, lifetime number of male sexual partners, number of male anal sexual partners in past 3 months, self-reported diagnosis of STIs, and six-month visit compliance status (Table 1).

### HPV incidence by MC status

Kaplan-Meier analyses showed that the overall incidence of any HPV did not differ by circumcision status ( $P = 0.287$ , log-rank test). Similarly, incidence of HPV 16, oncogenic HPV, and non-oncogenic HPV did not differ by circumcision status (Figure 1). Estimates for incidence per 100 person-years of any HPV, oncogenic HPV, and non-oncogenic HPV were 50.5, 28.4, and 39.8, respectively, among uncircumcised men, and 45.6, 28.7, and 34.0, respectively, among circumcised men (Table 2). However, the incidence of oncogenic HPV types 39, 51,



**Table 1 Baseline characteristics of participants in the study cohort**

	Uncircumcised N = 2564		Circumcised N = 1469		P-value <sup>a</sup>
	N	% column	N	% column	
<b>Age (years)</b>					<b>&lt;0.0001</b>
	Mean (SD)	33.3 (10.3)		31.0 (12.2)	
	18-30	1125	43.9	841	57.2
	31-44	1125	43.9	421	28.7
	45-70	314	12.2	207	14.1
<b>Country of residence</b>					<b>&lt;0.0001</b>
	USA	247	9.6	1068	72.7
	Brazil	1200	46.8	198	13.5
	Mexico	1117	43.6	203	13.8
<b>Marital status</b>					<b>&lt;0.0001</b>
	Single	955	37.4	861	58.7
	Married	1040	40.7	332	22.6
	Cohabiting	374	14.6	108	7.4
	Divorced/Separated/Widowed	187	7.3	165	11.3
<b>Current smoker</b>					0.054
	No	1931	75.5	1147	78.2
	Yes	628	24.5	320	21.8
<b>Sexual orientation</b>					<b>&lt;0.0001</b>
	MSW	2107	82.5	1285	87.8
	MSWM	162	6.3	55	3.8
	MSM	134	5.2	42	2.9
	No sex	151	5.9	82	5.6
<b>Lifetime number of female sexual partners</b>					<b>0.025</b>
	Median (SD)		6 (2047.3)		7 (78.2)
	0	253	10.6	137	9.7
	1	193	8.1	130	9.2
	2-9	1044	43.6	566	39.9
	10-19	423	17.7	246	17.3
	20-49	355	14.8	238	16.8
	50+	124	5.2	101	7.1
<b>Number of female sexual partners in past 3-6 months</b>					<b>&lt;0.0001</b>
	Mean (SD)		1.4 (2.3)		1.3 (1.7)
	0	722	30.7	347	24.8
	1	948	40.3	690	49.3
	2	351	14.9	165	11.8
	3+	329	14.0	197	14.1
<b>Lifetime number of male sexual partners</b>					<b>&lt;0.0001</b>
	Median (SD)		0 (71.1)		0 (25.9)
	0	2132	84.1	1334	90.9
	1	108	4.3	41	2.8
	2-9	173	6.8	55	3.7
	10+	123	4.9	37	2.5

**Table 1 Baseline characteristics of participants in the study cohort (Continued)**

Number of male anal sexual partners in past 3 months						0.003
	Median (SD)	0 (3.3)		0 (1.0)		
	None	2360	92.9	1406	95.7	
	1	75	3.0	25	1.7	
	2	31	1.2	16	1.1	
	3+	73	2.9	22	1.5	
<b>Diagnosis of STIs, ever</b>						<b>&lt;0.0001</b>
	No	2006	81.2	1246	86.8	
	Yes	463	18.8	190	13.2	
<b>HPV status at baseline</b>						0.793
	Negative	847	33.0	492	33.5	
	Positive	1717	67.0	977	66.5	
<b>Six-month visit compliance status</b>						<b>&lt;0.0001</b>
	No	1584	61.8	846	57.6	
	Yes	980	38.2	623	42.4	

\*Pearson's chi-square test was used for statistical comparison between circumcised and uncircumcised men. Some categories do not sum to the total because of missing values. Subjects with unknown values for each characteristic were not included for calculations of p-values.

NOTE: SD, standard deviation; MSW, men who have sex with women; MSWM, men who have sex with women and men; MSM, men who have sex with men, STIs, sexually transmitted infections.

58, and 68, and of non-oncogenic HPV types 42, 61, 71, 81 and IS39, did differ between circumcised and uncircumcised participants. Incidence was significantly higher among circumcised men than uncircumcised men for HPV types 39 (HR 1.47, 95% CI 1.11-1.94) and 51 (HR 1.30, 95% CI 1.04-1.61). In contrast, incidence was significantly lower among circumcised men than uncircumcised men for HPV types 58 (HR 0.61, 95% CI 0.43-0.88), 68 (HR 0.56, 95% CI 0.40-0.78), 42 (HR 0.59, 95% CI 0.38-0.90), 61 (HR 0.59, 95% CI 0.44-0.78), 71 (HR 0.37, 95% CI 0.21-0.65), 81 (HR 0.70, 95% CI 0.50-0.98), and IS39 (HR 0.41, 95% CI 0.20-0.86). The 12-month cumulative incidence of any HPV, oncogenic HPV, and non-oncogenic HPV among uncircumcised men was 38.7%, 23.7%, and 32.5%, respectively, compared with 35.2%, 23.3%, and 28.9%, respectively, among circumcised men.

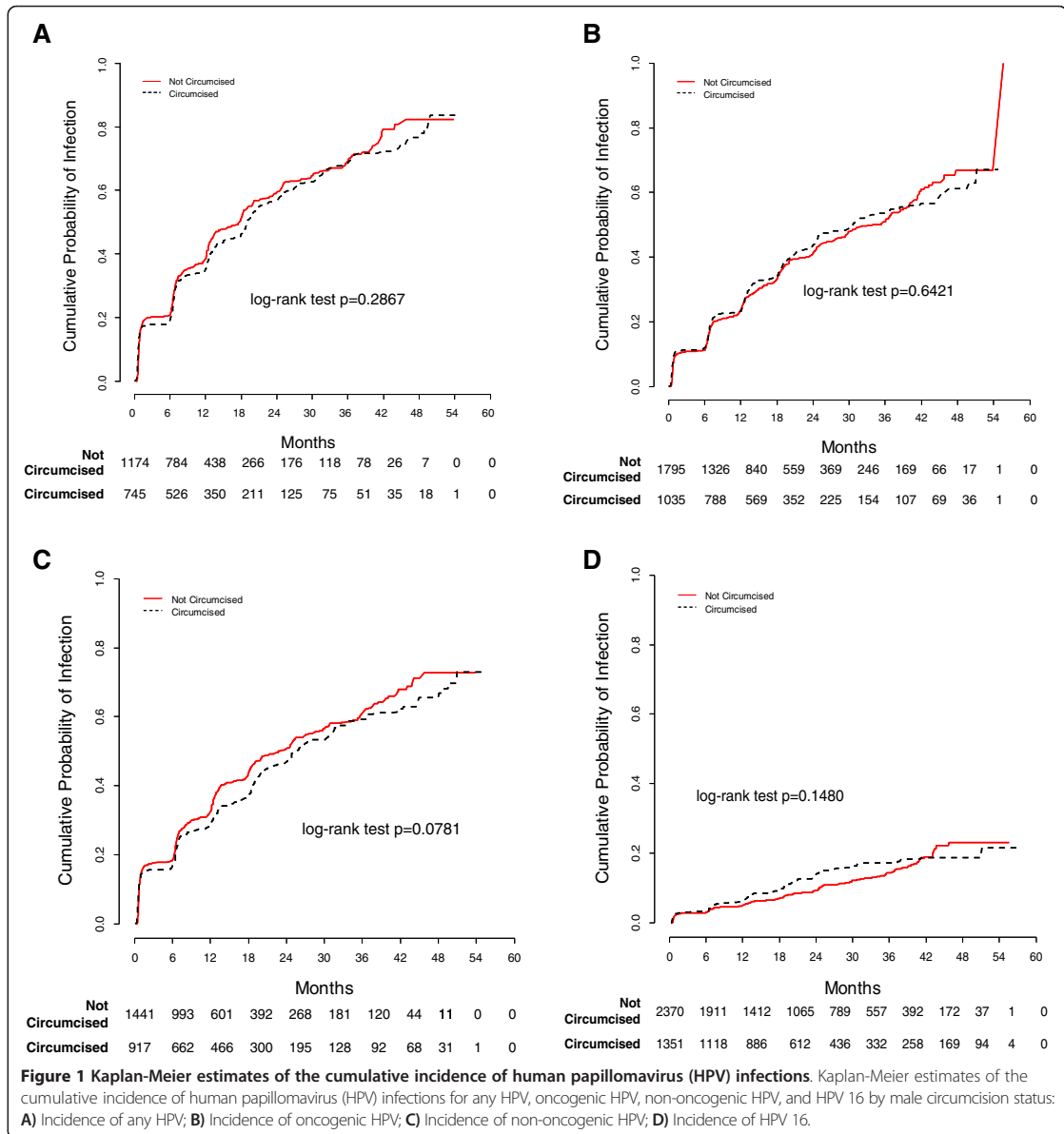
In univariate and multivariate analyses, no differences in the risk of HPV incidence by circumcision status were observed (Table 3). A total of 359 circumcised men (48.2%) had an incident infection, compared with 555 uncircumcised men (47.3%). For any HPV, no differences in incidence were found by circumcision status in univariate and multivariate analyses (adjusted hazard ratio [aHR] 1.08, 95% CI 0.91-1.27). Similarly, no differences in incidence were found by circumcision status for oncogenic HPV (aHR 1.11, 95% CI 0.94-1.31) and non-oncogenic HPV (aHR 1.11, 95% CI 0.94-1.30). The magnitude of the associations remained the same after adjustment for potential confounders, including socio-demographic characteristics and sexual behavior, or

when changing the unit of analysis from men to infection (data not shown). Results were consistent when analyses were stratified by country of residence (data not shown).

#### HPV clearance by MC status

Kaplan-Meier analyses showed that the median time to clearance of any HPV infection was significantly longer among circumcised men than uncircumcised men ( $P < 0.0001$ , log-rank test) (Figure 2). Similarly, median time to clearance of oncogenic HPV and non-oncogenic HPV types was significantly shorter among uncircumcised men than circumcised men. Median time to clearance was also significantly shorter among uncircumcised men than circumcised men for HPV types 6 (HR 0.60, 95% CI 0.44-0.81), 16 (HR 0.56, 95% CI 0.42-0.75), and 51 (HR 0.72, 95% CI 0.54-0.95) (Table 4). Correspondingly, the probability of clearing an HPV infection was significantly lower among circumcised men compared to uncircumcised men. However, median time to clearance was significantly shorter among circumcised men compared to uncircumcised men for HPV 33 (HR 2.54, 95% CI 1.12-5.73). Although the median time to clearance for HPV 64 was significantly shorter among circumcised versus uncircumcised men, the corresponding HR did not reach statistical significance (HR 6.06, 95% CI 0.84-43.74).

Univariate and multivariate analyses for clearance are presented in Table 5. HPV clearance was significantly decreased for any HPV infection among circumcised men compared to uncircumcised men in the univariate analysis (HR 0.92, 95% CI 0.86-0.99). However, after



adjustment, this difference was no longer significant (aHR 0.95, 95% CI 0.88-1.02). Similarly, there were no differences in the risk of clearance for oncogenic HPV (aHR 0.90, 95% CI 0.81-1.00) or non-oncogenic HPV (aHR 0.98, 95% CI 0.89-1.07) by circumcision status. The magnitude of the associations with MC did not change substantially for transient (Table 6) versus persistent (Table 7) HPV infections. Moreover, similar results were observed when analyses were stratified by country of residence (data not shown).

## Discussion

MC was not associated with an overall reduction in the incidence of genital HPV detection in men. Other longitudinal studies also found no differences in the risk of HPV incidence by MC [3-5]. Lu et al. [3] and Hernandez et al. [4] used combined samples from the coronal sulcus, glans penis, shaft of the penis, and scrotum for HPV detection and found no differences in HPV acquisition by MC. Although VanBuskirk et al. [5] observed site-specific differences in HPV incidence by MC, they

**Table 2 Incidence of HPV by male circumcision status**

HPV Type	Uncircumcised men		Circumcised men		Log-rank test p	HR (95% CI) circumcised versus uncircumcised
	No. Infections/No. PYs	Incidence per 100 PYs (95% CI)	No. Infections/No. PYs	Incidence per 100 PYs (95% CI)		
<b>Any HPV<sup>a</sup></b>						
<b>Oncogenic<sup>b</sup></b>						
<b>16</b>	555/1098	50.5 (46.4, 54.9)	359/788	45.6 (41, 50.5)	0.29	0.93 (0.81-1.06)
	584/2055	28.4 (26.2, 30.8)	369/1285	28.7 (25.9, 31.8)	0.64	1.03 (0.84-1.26)
	204/3546	5.8 (5, 6.6)	143/2164	6.6 (5.6, 7.8)	0.15	1.17 (0.95-1.45)
<b>18</b>	97/3886	2.5 (2, 3)	71/2421	2.9 (2.3, 3.7)	0.24	1.20 (0.88-1.63)
	71/3904	1.8 (1.4, 2.3)	52/2462	2.1 (1.6, 2.8)	0.40	1.17 (0.81-1.67)
<b>33</b>	24/4039	0.6 (0.4, 0.9)	16/2532	0.6 (0.4, 1)	0.86	1.06 (0.56-2.00)
	44/3951	1.1 (0.8, 1.5)	26/2492	1 (0.7, 1.5)	0.83	0.95 (0.58-1.55)
<b>39</b>	106/3800	2.8 (2.3, 3.4)	95/2358	4 (3.3, 4.9)	<b>0.01</b>	<b>1.47 (1.11-1.94)</b>
	94/3876	2.4 (2, 3)	62/2451	2.5 (1.9, 3.2)	0.70	1.06 (0.77-1.47)
<b>51</b>	187/3615	5.2 (4.5, 6)	142/2160	6.6 (5.5, 7.7)	<b>0.02</b>	<b>1.30 (1.04-1.61)</b>
	164/3525	4.7 (4, 5.4)	98/2277	4.3 (3.5, 5.2)	0.80	0.97 (0.75-1.24)
<b>56</b>	79/3894	2 (1.6, 2.5)	56/2443	2.3 (1.7, 3)	0.40	1.16 (0.82-1.63)
	104/3845	2.7 (2.2, 3.3)	42/2467	1.7 (1.2, 2.3)	<b>0.01</b>	<b>0.61 (0.43-0.88)</b>
<b>59</b>	165/3672	4.5 (3.8, 5.2)	119/2223	5.4 (4.4, 6.4)	0.14	1.19 (0.94-1.51)
	143/3789	3.8 (3.2, 4.4)	48/2393	2 (1.5, 2.7)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.56 (0.40-0.78)</b>
<b>Non-oncogenic<sup>c</sup></b>						
<b>6</b>	596/1497	39.8 (36.7, 43.1)	372/1094	34 (30.6, 37.6)	0.08	0.83 (0.69-1.00)
	201/3553	5.7 (4.9, 6.5)	104/2258	4.6 (3.8, 5.6)	0.11	0.82 (0.65-1.04)
<b>11</b>	58/3961	1.5 (1.1, 1.9)	25/2511	1 (0.6, 1.5)	0.12	0.69 (0.43-1.10)
	21/4050	0.5 (0.3, 0.8)	6/2541	0.2 (0.1, 0.5)	0.08	0.45 (0.18-1.12)
<b>40</b>	65/3941	1.6 (1.3, 2.1)	44/2479	1.8 (1.3, 2.4)	0.72	1.07 (0.73-1.58)
	78/3914	2 (1.6, 2.5)	29/2494	1.2 (0.8, 1.7)	<b>0.01</b>	<b>0.59 (0.38-0.90)</b>
<b>53</b>	198/3630	5.5 (4.7, 6.3)	110/2276	4.8 (4, 5.8)	0.34	0.89 (0.71-1.13)
	135/3815	3.5 (3, 4.2)	90/2390	3.8 (3, 4.6)	0.56	1.08 (0.83-1.42)
<b>55</b>	85/3873	2.2 (1.8, 2.7)	66/2434	2.7 (2.1, 3.4)	0.16	1.26 (0.91-1.74)
	177/3628	4.9 (4.2, 5.7)	68/2437	2.8 (2.2, 3.5)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.59 (0.44-0.78)</b>
<b>62</b>	199/3482	5.7 (4.9, 6.6)	120/2231	5.4 (4.5, 6.4)	0.69	0.95 (0.76-1.20)
	11/4067	0.3 (0.1, 0.5)	3/2557	0.1 (0, 0.3)	0.18	0.43 (0.12-1.53)
<b>66</b>	150/3708	4 (3.4, 4.7)	112/2261	5 (4.1, 6)	0.08	1.25 (0.98-1.60)
	42/4020	1 (0.8, 1.4)	22/2528	0.9 (0.5, 1.3)	0.59	0.87 (0.52-1.45)
<b>69</b>	9/4061	0.2 (0.1, 0.4)	4/2556	0.2 (0, 0.4)	0.60	0.73 (0.22-2.37)

**Table 2 Incidence of HPV by male circumcision status (Continued)**

<b>70</b>	85/3872	2.2 (1.8, 2.7)	2.3 (1.6, 2.9)	41/2467	1.7 (1.2, 2.3)	1.8 (1, 2.5)	0.20	0.78 (0.54-1.14)
<b>71</b>	64/3921	1.6 (1.3, 2.1)	1.7 (1.1, 2.3)	15/2531	0.6 (0.3, 1)	0.7 (0.2, 1.2)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.37 (0.21-0.65)</b>
<b>72</b>	63/3928	1.6 (1.2, 2.1)	1.6 (1.1, 2.2)	31/2503	1.2 (0.8, 1.8)	1.3 (0.7, 2)	0.31	0.80 (0.52-1.23)
<b>73</b>	70/3923	1.8 (1.4, 2.3)	1.5 (1, 2)	41/2478	1.7 (1.2, 2.2)	1.6 (0.9, 2.3)	0.71	0.93 (0.63-1.37)
<b>81</b>	113/3774	3 (2.5, 3.6)	3.2 (2.4, 3.9)	49/2447	2 (1.5, 2.6)	2.1 (1.3, 2.8)	<b>0.04</b>	<b>0.70 (0.50-0.98)</b>
<b>82</b>	43/4022	1.1 (0.8, 1.4)	0.7 (0.4, 1.1)	34/2487	1.4 (0.9, 1.9)	1.5 (0.8, 2.1)	0.35	1.24 (0.79-1.95)
<b>83</b>	78/3864	2 (1.6, 2.5)	2 (1.4, 2.6)	45/2453	1.8 (1.3, 2.5)	1.7 (1, 2.4)	0.60	0.91 (0.63-1.31)
<b>84</b>	225/3516	6.4 (5.6, 7.3)	6 (4.9, 7)	163/2125	7.7 (6.5, 8.9)	7.6 (6.1, 9.1)	0.09	1.19 (0.97-1.46)
<b>89</b>	215/3564	6 (5.3, 6.9)	5.9 (4.8, 6.9)	140/2202	6.4 (5.3, 7.5)	5.7 (4.3, 7)	0.51	1.07 (0.87-1.33)
<b>IS39</b>	35/4004	0.9 (0.6, 1.2)	0.6 (0.3, 1)	9/2543	0.4 (0.2, 0.7)	0.2 (0, 0.5)	<b>0.01</b>	<b>0.41 (0.20-0.86)</b>

<sup>a</sup>Any HPV was defined as at least one of 37 HPV genotypes;

<sup>b</sup>Oncogenic HPV types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68;

<sup>c</sup>Non-oncogenic HPV types: 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89 (CP6108), and IS39;

NOTE: PY, person-year; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

**Table 3 Univariate and multivariate hazard ratios for the association between male circumcision and incidence of genital HPV infection**

Circumcision	Any HPV			Oncogenic HPV			Non-Oncogenic HPV			
	Inf./ Total	%	Multivariate <sup>b</sup>	Inf./ Total	%	Univariate <sup>a</sup>	Inf./ Total	%	Univariate <sup>a</sup>	Multivariate <sup>d</sup>
			AHR (95% CI)			HR (95% CI)			AHR (95% CI)	
No	555/ 1174	47.3	1.00	584/ 1795	32.5	1.00	596/ 1441	41.4	1.00	1.00
Yes	359/ 745	48.2	1.08 (0.92 – 1.27)	369/ 1035	35.7	1.11 (0.94 – 1.31)	372/ 917	40.6	1.09 (0.93 – 1.28)	1.11 (0.94 – 1.30)
<b>Total</b>	<b>914/ 1919</b>			<b>953/ 2830</b>			<b>968/ 2358</b>			

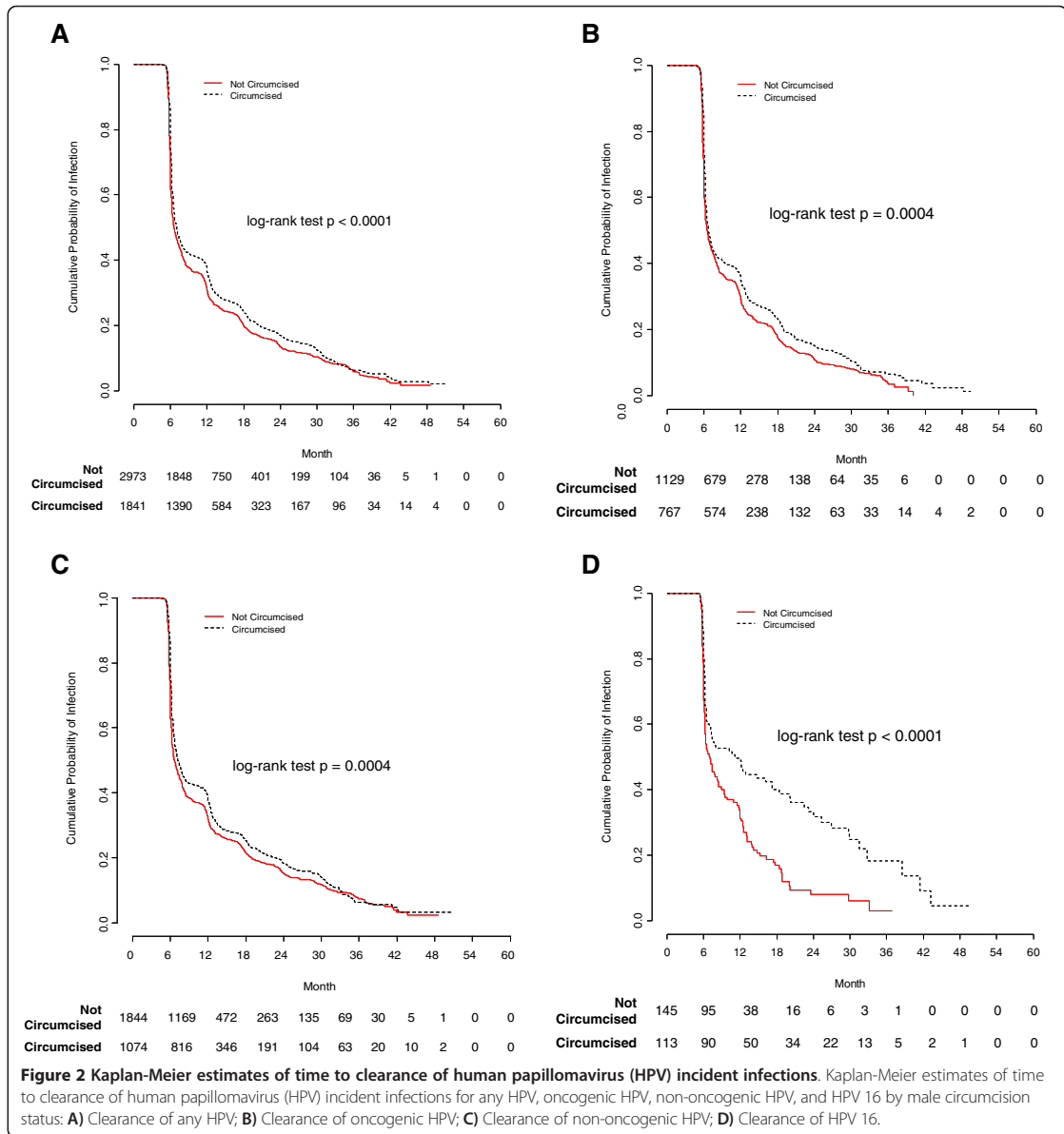
<sup>a</sup>Adjusted for age and country.

<sup>b</sup>Adjusted for country, age, marital status, lifetime number of female sexual partners, recent number of female sexual partners, recent number of male anal sex partners, and six-month visit compliance status;

<sup>c</sup>Adjusted for country, age, marital status, lifetime number of female sexual partners, recent number of female sexual partners, and recent number of male anal sex partners;

<sup>d</sup>Cox model stratified by age and adjusted for country, marital status, lifetime number of female sexual partners, recent number of female sexual partners, lifetime number of male anal sex partners, and six-month visit compliance status;

NOTE: Unit of analysis: men; Inf., infections; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; AHR, adjusted hazard ratio.



found no differences in overall HPV incidence by MC at any site (penile shaft, glans/corona, and scrotum). Our findings are not consistent with those from a RCT conducted in Uganda, which found that MC reduced the incidence of HR-HPV infections (rate ratio [RR] 0.67, 95% CI 0.50-0.90) [2]. However, this RCT was not comparable to our study, as they reported associations with specimens collected from only the coronal sulcus [2].

Despite the lack of evidence for an overall association, we did find higher HPV incidences rates in uncircumcised

men than in circumcised men for most genotypes. These differences were statistically significant for HPV types 58, 68, 42, 61, 71, 81, and IS39. In contrast, the incidence of oncogenic HPV types 39 and 51 were significantly higher among circumcised than uncircumcised men. Consistent with our study, VanBuskirk et al. [5] reported higher HPV incidence among uncircumcised than circumcised men for >50% of the 21 specific HPV types assessed. Moreover, the RCT in Uganda found that HPV incidence was higher among uncircumcised men

**Table 4 Clearance of HPV by male circumcision status**

HPV Type	Uncircumcised men		Circumcised men		Log-rank test p	HR (95% CI) [circumcised versus uncircumcised]
	New infections/Cleared infections	Median time to clearance (months; 95% CI)	New infections/Cleared infections	Median time to clearance (months; 95% CI)		
<b>Any HPV<sup>a</sup></b>	2973/2392	6.6 (6.4, 6.8)	1841/1480	7.1 (6.8, 7.3)	<0.001	<b>0.85 (0.80-0.91)</b>
<b>Oncogenic<sup>b</sup></b>	1129/937	6.5 (6.3, 6.8)	767/629	6.7 (6.4, 7.1)	<0.001	<b>0.83 (0.75-0.92)</b>
<b>16</b>	145/118	7.1 (6.3, 8.9)	113/79	11.1 (7.2, 18.4)	<0.001	<b>0.56 (0.42-0.75)</b>
<b>18</b>	71/63	6.5 (6.1, 8.1)	51/44	6.3 (6.2, 7.2)	0.84	1.04 (0.71-1.54)
<b>31</b>	49/39	7.2 (6.5, 14.5)	37/31	6.4 (6.1, 6.9)	0.23	1.34 (0.83-2.17)
<b>33</b>	16/13	6.9 (5.9, 17.6)	16/16	6 (5.8, 6.6)	<b>0.02</b>	<b>2.54 (1.12-5.73)</b>
<b>35</b>	34/26	11.3 (6.5, 18.1)	18/15	10.8 (7.1, NE)	0.86	0.95 (0.50-1.80)
<b>39</b>	83/66	7 (6.3, 17.3)	71/56	11.2 (7.4, 12.8)	0.68	0.93 (0.65-1.32)
<b>45</b>	77/65	6.3 (6.1, 10.6)	51/48	6.1 (6.1, 6.5)	0.23	1.26 (0.87-1.84)
<b>51</b>	144/116	6.4 (6, 7.8)	117/88	8 (6.4, 13.1)	<b>0.02</b>	<b>0.72 (0.54-0.95)</b>
<b>52</b>	139/119	6.4 (6, 7.6)	84/70	6.7 (6.4, 12)	0.20	0.82 (0.61-1.11)
<b>56</b>	58/45	6 (6, 8.9)	44/41	6.3 (6, 7.9)	0.36	1.21 (0.79-1.86)
<b>58</b>	72/59	6.9 (6, 11.4)	34/26	7.1 (6.2, 12.9)	0.20	0.73 (0.46-1.17)
<b>59</b>	122/103	6.2 (6, 6.7)	89/73	6.4 (6.2, 8.5)	0.11	0.78 (0.58-1.06)
<b>68</b>	119/105	6.2 (6, 6.8)	42/42	6.4 (6.2, 10.4)	0.91	0.97 (0.68-1.39)
<b>Non-oncogenic<sup>c</sup></b>	1844/1455	6.7 (6.4, 6.9)	1074/851	7.2 (6.9, 7.8)	<0.001	<b>0.86 (0.79-0.93)</b>
<b>6</b>	156/142	6.1 (6, 6.4)	80/61	7.8 (6.5, 12.5)	<0.001	<b>0.60 (0.44-0.81)</b>
<b>11</b>	37/27	7.8 (6.2, 14)	19/15	6.6 (6, 18.1)	0.54	1.22 (0.65-2.31)
<b>26</b>	17/14	6 (5.9, 7.1)	5/5	6.1 (6, NE)	0.62	0.76 (0.27-2.13)
<b>40</b>	47/41	6.4 (6, 7.8)	34/27	6.5 (6.2, 17.6)	0.09	0.66 (0.40-1.08)
<b>42</b>	63/53	9.1 (6.4, 12.3)	21/18	7.8 (6.2, NE)	0.96	1.02 (0.59-1.75)
<b>53</b>	150/123	6.7 (6.3, 7.8)	88/68	7.5 (6.2, 12.5)	0.10	0.78 (0.58-1.05)
<b>54</b>	111/86	8.3 (6.4, 12.1)	70/56	6.9 (6.4, 13.1)	0.93	1.02 (0.72-1.42)
<b>55</b>	67/53	7.2 (6.2, 12)	50/37	7 (6.6, 18.2)	0.20	0.76 (0.50-1.16)
<b>61</b>	126/89	6.5 (6.1, 8.5)	48/43	6.9 (6.4, 13.3)	0.86	0.97 (0.67-1.40)
<b>62</b>	148/104	7.9 (6.5, 11.8)	94/73	7.9 (6.7, 12.3)	0.88	1.02 (0.76-1.38)
<b>64</b>	8/8	6 (5.9, NE)	2/2	5.7 (5.5, NE)	<b>0.04</b>	6.06 (0.84-43.74)
<b>66</b>	110/90	6.8 (6.2, 8.5)	87/69	7.1 (6.5, 11.9)	0.49	0.89 (0.65-1.23)
<b>67</b>	35/32	6 (6, 7.2)	19/19	6.3 (6, 7.4)	0.38	1.28 (0.71-2.31)
<b>69</b>	9/9	6 (5.7, NE)	2/2	7.1 (6.2, NE)	0.99	0.98 (0.20-4.93)



**Table 4 Clearance of HPV by male circumcision status (Continued)**

<b>70</b>	62/53	6.8 (6.2, 11.7)	32/28	6.7 (6.2, 12)	0.54	1.15 (0.73-1.83)
<b>71</b>	54/39	7.5 (6.2, 13)	14/9	7.5 (6, NE)	0.53	0.79 (0.38-1.64)
<b>72</b>	49/43	6.1 (6, 7.4)	25/23	6.2 (6, 7.1)	0.35	1.28 (0.76-2.17)
<b>73</b>	49/39	6.2 (6, 9.2)	35/30	7.6 (6.6, 13.6)	0.45	0.83 (0.51-1.33)
<b>81</b>	94/72	7.2 (6.4, 10.3)	39/35	6.6 (6.2, 11.5)	0.29	1.25 (0.83-1.88)
<b>82</b>	30/26	6.2 (6, 11.7)	25/21	6.4 (6.2, 14.2)	0.28	0.73 (0.40-1.32)
<b>83</b>	55/45	6.9 (6, 9.5)	32/25	8 (6.4, 13.9)	0.25	0.75 (0.46-1.22)
<b>84</b>	170/126	7.2 (6.4, 11.4)	131/91	10.4 (6.7, 13.8)	0.07	0.78 (0.60-1.03)
<b>89</b>	166/116	7.2 (6.3, 11.5)	115/88	8.4 (7.7, 12.5)	0.15	0.81 (0.62-1.07)
<b>IS39</b>	31/25	6.2 (6, 13.2)	7/6	13.1 (5.9, NE)	0.78	0.87 (0.35-2.12)

<sup>a</sup>Any HPV was defined as at least one of 37 HPV genotypes;

<sup>b</sup>Oncogenic HPV types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68;

<sup>c</sup>Non-oncogenic HPV types: 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89 (CP6108), and IS39;

NOTE: Analysis of clearance was limited to incident HPV detection; NE, not estimable; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

**Table 5 Univariate and multivariate hazard ratios for the association between male circumcision and clearance of genital HPV infection**

Circumcision	Any HPV			Oncogenic HPV			Non-Oncogenic HPV			
	Inf./ Total	%	Univariate <sup>a</sup> HR (95% CI)	Inf./ Total	%	Univariate <sup>a</sup> HR (95% CI)	Inf./ Total	%	Univariate <sup>a</sup> HR (95% CI)	Multivariate <sup>d</sup> AHR (95% CI)
No	4353/ 5981	72.8	1.00	1748/ 2266	77.1	1.00	2605/ 3715	70.1	1.00	1.00
Yes	2548/ 3398	75.0	<b>0.92 (0.86 – 0.99)</b>	1089/ 1410	77.2	<b>0.86 (0.78 – 0.96)</b>	1459/ 1988	73.4	0.97 (0.89 – 1.05)	0.98 (0.89 – 1.07)
<b>Total</b>	6901/ 9379			2837/ 3676			4064/ 5703			

<sup>a</sup>Adjusted for age and country;

<sup>b</sup>Cox model stratified by country and age, and adjusted for lifetime number of female sexual partners, recent number of male anal sex partners, smoking status, HPV status at baseline, and six-month visit compliance status;

<sup>c</sup>Cox model stratified by country and age, and adjusted for lifetime number of female sexual partners, lifetime number of male anal sex partners, HPV status at baseline, and six-month visit compliance status;

<sup>d</sup>Cox model stratified by country and age, and adjusted for recent number of female sexual partners, recent number of male anal sex partners, smoking status, HPV status at baseline, and six-month visit compliance status.

NOTE: Unit of analysis: infections; Abbreviations: Inf., infections; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; AHR, adjusted hazard ratio.

**Table 6 Univariate and multivariate hazard ratios for the association between male circumcision and clearance of transient genital HPV infection**

Circumcision	Any HPV			Oncogenic HPV			Non-Oncogenic HPV		
	Inf./ Total	%	Multivariate <sup>b</sup>	Inf./ Total	%	Univariate <sup>a</sup>	Inf./ Total	%	Univariate <sup>a</sup>
			AHR (95% CI)			HR (95% CI)			AHR (95% CI)
No	2806/ 4434	63.3	1.00	1106/ 1624	68.1	1.00	1700/ 2810	60.5	1.00
Yes	1665/ 2515	66.2	0.95 (0.88 – 1.03)	745/ 1066	69.9	0.88 (0.77 – 1.00)	920/ 1449	63.5	0.99 (0.89 – 1.10)
<b>Total</b>	4471/ 6949			1851/ 2690			2620/ 4259		

<sup>a</sup>Adjusted for age and country.

<sup>b</sup>Cox model stratified by country and age, and adjusted for lifetime number of female sexual partners, recent number of male anal sex partners, smoking status, HPV status at baseline, and six-month visit compliance status.

<sup>c</sup>Cox model stratified by country and age, and adjusted for lifetime number of female sexual partners, lifetime number of male anal sex partners, HPV status at baseline, and six-month visit compliance status.

<sup>d</sup>Cox model stratified by country and age, and adjusted for recent number of female sexual partners, recent number of male anal sex partners, smoking status, HPV status at baseline, and six-month visit compliance status.

NOTE: Unit of analysis: infections; Excluded 120 infections that were a combination of persistent and transient infection; Abbreviations: Inf, infections; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; AHR, adjusted hazard ratio.

**Table 7 Univariate and multivariate hazard ratios for the association between male circumcision and clearance of persistent genital HPV infection**

Circumcision	Any HPV			Oncogenic HPV			Non-Oncogenic HPV			
	Inf./Total	%	Multivariate <sup>b</sup>	Inf./Total	%	Univariate <sup>a</sup>	Inf./Total	%	Univariate <sup>a</sup>	Multivariate <sup>d</sup>
			AHR (95% CI)			HR (95% CI)			AHR (95% CI)	
<b>No</b>	1474/ 3102	47.5	1.00	610/ 1128	54.1	1.00	864/ 1974	43.8	1.00	1.00
<b>Yes</b>	836/ 1686	49.6	0.94 (0.84 – 1.05)	324/ 645	50.2	0.76 (0.64 – 0.91)	512/ 1041	49.2	1.07 (0.92 – 1.25)	1.10 (0.94 – 1.29)
<b>Total</b>	2310/ 4788			934/ 1773			1376/ 3015			

<sup>a</sup>Adjusted for age and country.

<sup>b</sup>Cox model stratified by country and age, and adjusted for lifetime number of female sexual partners, recent number of male anal sex partners, smoking status, HPV status at baseline, and six-month visit compliance status.

<sup>c</sup>Cox model stratified by country and age, and adjusted for lifetime number of female sexual partners, lifetime number of male anal sex partners, HPV status at baseline, and six-month visit compliance status.

<sup>d</sup>Cox model stratified by country and age, and adjusted for recent number of female sexual partners, recent number of male anal sex partners, smoking status, HPV status at baseline, and six-month visit compliance status.

NOTE: Unit of analysis: infections; Excluded 120 infections that were a combination of persistent and transient infection; Abbreviations: Inf, infections; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; AHR, adjusted hazard ratio.

than among circumcised men for all HR-HPV genotypes, being statistically significant for HR-HPV types 18 and 33 [2].

No differences in overall HPV clearance by MC were observed in our study. This finding is in agreement with findings from other longitudinal studies [4,5]. VanBuskirk et al. [5] found that MC had no effect on the likelihood of detecting a persistent versus transient HPV infection over an 8-month period. Hernandez et al. [4] found that the duration of HPV infection did not vary by MC for the penile shaft, scrotum, or for all genital sites combined. However, the median duration of HPV infection at the glans/coronal sulcus was significantly longer in uncircumcised men than in circumcised men [4]. Similarly, MC increased clearance rates of HR-HPV infections at the coronal sulcus in the Uganda RCT [2]. In the study by Lu et al. [3], circumcised men were more likely to clear infection with any HPV and oncogenic HPV types using a combined HPV sample from the coronal sulcus, glans penis, shaft, and scrotum for HPV detection.

Differences in HPV clearance by MC for certain HPV types were observed in the present study. Median times to clearance for HPV types 33 and 64 were significantly shorter among circumcised men compared to uncircumcised men. The RCT in Uganda reported higher rates of clearance among circumcised men than uncircumcised men at the coronal sulcus for most HR-HPV types, but the differences were only statistically significant for HR-HPV types 39, 51, and 58 [2]. In contrast, we found that the median times to clearance for HPV types 16, 51, and 6 were significantly longer among circumcised men than uncircumcised men.

Even though our study was not designed to assess the effects of MC and HPV by anatomic genital subsite, there is evidence from the literature that the association between MC and HPV DNA detection varies according to the subsite sampled. Four out of five studies show that the effect of MC in reducing HPV infection is stronger at the glans/corona than at other, more distant, subsites [14-18]. Weaver et al. [14], found that HPV prevalence was significantly lower among circumcised men (17%) compared to uncircumcised men (32%) on the glans and foreskin. Interestingly, and consistent with our findings, when combining results from all subsites, overall HPV prevalence was similar between circumcised (31%) and uncircumcised (29%) men. Consistent with these results, a study by Nielson et al. [15] reported that HPV prevalence at the glans penis/coronal sulcus was significantly lower among circumcised men (29.8%) compared to uncircumcised men (35.2%). However, HPV prevalence combining the glans, shaft, and scrotum was similar in circumcised (48.3%) and uncircumcised men (44.8%). In another US study, Hernandez et al. [16]

reported a significantly lower HPV prevalence at the glans penis/coronal sulcus among circumcised men (29%) compared to uncircumcised men (46%). However, HPV prevalence at the external genitalia was similar among circumcised (63%) versus uncircumcised (71%) men. At year 1 in the RCT in Uganda [17], HR-HPV types were more frequently detected on the coronal sulcus than on the penile shaft among both circumcised and uncircumcised men. In addition, HR-HPV prevalence at year 1 on the penile coronal sulcus was significantly lower among circumcised men (21.5%) as compared to uncircumcised men (36.3%). Finally, a study by Partridge et al. [18], conducted among male university students in the USA, found that circumcision status was not associated with incident HPV infection for any of the individual subsites or for all sites combined.

Further supporting the evidence for an effect of MC on HPV infection on the proximal region of the penis, three additional studies reported specific inverse associations between MC and HPV infection in the glans, coronal sulcus, and the distal urethra [19], the glans and coronal sulcus [20], or the urethra [21].

In addition to the subsites included for HPV DNA detection, several other factors may explain the contrasting effects observed across studies, such as differences in participants' ages, the proportion of circumcised men, the number of HPV genotypes included in testing, the time intervals between visits, and the age at which circumcision was performed.

To our knowledge, this is the first international study reporting HPV incidence and clearance by specific HPV types in circumcised and uncircumcised men. With a sample size of 4,033 men, it is also the largest study exploring these associations. A key strength of the present study is its longitudinal design, which allowed repeated measures of genital HPV DNA status for each participant, with a median follow-up of 17.5 months and scheduled visits every six months.

Our study, despite being large, multinational, and prospective, is not free of some limitations, including: (1) the potential for misclassification of HPV infection, as we combined samples from different anatomic subsites; (2) the potential for misclassification of prevalent infections as incident infections, which may inflate the estimates of cumulative incidence; (3) the possibility of not distinguishing HPV clearance from failure to detect a true HPV infection, even though two HPV negative results following one positive result were required to define HPV clearance; (4) potentially limited generalizability, as only men willing to comply with multiple clinical visits over four years were included in the study; and (5) the potential for confounding, as there may have been relevant factors related to religious or cultural practices that may also be associated with both MC status and HPV incidence or clearance that were not taken into account.

## Conclusions

Overall, our study found that circumcision status was not associated with incidence and clearance of genital HPV detection, except for among specific HPV types. However, the use in this study of a single combined sample from the penis and scrotum likely limited our ability to identify a true effect at the distal penis. Further research is needed to determine how male circumcision impacts HPV incidence and clearance by specific anatomic subsite and HPV types.

## Abbreviations

HPV: Genital human papillomavirus; MC: Male circumcision; RCT: Randomized controlled trials; HR-HPV: High-risk human papillomavirus; HIM Study: HPV Infection in men study; STIs: Sexually transmitted infections; CASI: Computer-assisted self-interview; PCR: Polymerase chain reaction; CIs: Confidence intervals; HRs: Hazard ratios; IQR: Interquartile range; aHR: Adjusted hazard ratio; RR: Rate ratio.

## Competing interests

GA: Travel grants to conferences/meetings are occasionally granted by either GlaxoSmithKline, Merck, Sanofi Pasteur MSD, Roche or Qiagen.

GA, XC, and FXB: My research unit is involved in HPV vaccine trials organized by GlaxoSmithKline, Merck and Sanofi Pasteur MSD.

XC: Travel grants to scientific meetings and honorarium for consultancy are occasionally granted by either GlaxoSmithKline, Merck, Sanofi Pasteur MSD. ARG: has received research grant support from Merck & Co., Inc. and GSK. ARG and LLV: are on the speakers' bureau for Merck and are members of its advisory board.

AGN: has received research funding from Merck & Co.

FXB: Travel grants to conferences/symposia/meetings and honorarium are occasionally granted by either GlaxoSmithKline, Merck, Sanofi Pasteur MSD, Roche or Qiagen.

All other authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

ARG, LLV, and EL-P were the principal investigators, conceived the study, wrote the protocols, assured funding, identified clinical investigators and study personnel, and made critical revision of the manuscript. GA was responsible for conduct analysis, interpretation of data, and drafting and revision of the manuscript. WF, H-YL, and MRP made the statistical analyses, and made substantial comments to the manuscript. MA trained and supervised study clinical staff, and made substantial contributions to the manuscript. JS and MQ coordinated the field work in terms of study implementation and data collection, and made substantial comments to the manuscript. AGN, BL, XC, and FXB participated in the interpretation of data, and critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgments

The authors would like to thank the HIM Study Teams in the USA (Moffitt Cancer Center, Tampa, FL: AR Giuliano, JL Messina, C Gage, K Eyring, K Kennedy, K Isaacs, A Bobanic, BA Sirak, MT O'Keefe, DJ Ingles, MB Schabath, CM Pierce Campbell; Johns Hopkins, Baltimore, MD: RP Viscidi), Brazil (Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS, Fundação Faculdade de Medicina Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, and Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo: LL Villa, ML Baggio, L Galan, RJ Carvalho da Silva, L Sichero, E Gomes, E Brito, F Cernicchiaro, R Cintra, R Cunha, R Matsuo, V Souza, B Fietzek, R Hessel, V Relvas, F Silva, J Antunes, G Ribeiro, R Bocalon, R Otero, R Terreri, S Araujo, M Ishibashi, CRT-DST/AIDS nursing team), and Mexico (Instituto Mexicano del Seguro Social and Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca: E Lazcano-Ponce, A Cruz Valdez, R Alvear Vásquez, O Rojas Juárez, R González Sosa, A Salgado Morales, A Rodríguez Galván, P Román Rodríguez, A Landa Vélez, M Zepeda Mendoza, G Díaz García, V Chávez Abarca, J Ruiz Sotelo, A Gutiérrez Luna, M Hernández Nevárez, G Sánchez Martínez, A Ortiz Rojas, C Barrera Flores). The authors would also like to thank the men who provided personal information and biological samples for the study. Finally, we would like to thank Donna J. Ingles for her work copyediting the manuscript.

## Author details

<sup>1</sup>Unit of Infections and Cancer (UNIC), Cancer Epidemiology Research Program (CERP), Catalan Institute of Oncology (ICO), IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat 08908, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP (Epidemiology and Public Health Biomedical Research Consortium), Madrid, Spain. <sup>3</sup>Program in Public Health and the Methodology of Biomedical Research, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Campus Universitat Autònoma, s/n, Cerdanyola del Valles 08193, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL 33612, USA. <sup>5</sup>Department of Radiology and Basic Oncology, School of Medicine, University of São Paulo and School of Medical Sciences, Santa Casa de São Paulo 01223-001, Brazil. <sup>6</sup>Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca 62100, Mexico. <sup>7</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuernavaca 62140, Mexico. <sup>8</sup>The University of Texas, School of Public Health, Houston, TX 77030, USA.

Received: 30 September 2013 Accepted: 5 February 2014

Published: 10 February 2014

## References

- Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S: **Global burden of human papillomavirus and related diseases.** *Vaccine* 2012, **30**(Suppl 5):F12-F23.
- Gray RH, Serwadda D, Kong X, Makumbi F, Kigozi G, Gravitt PE, Watya S, Nalugoda F, Sempijija V, Tobian AA, Kiwanuka N, Moulton LH, Sewankambo NK, Reynolds SJ, Quinn TC, Iga B, Laeyendecker O, Oliver AE, Wawer MJ: **Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda.** *J Infect Dis* 2010, **201**:1455-1462.
- Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, Harris RB, Giuliano AR: **Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study.** *J Infect Dis* 2009, **199**:362-371.
- Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson P, Zhu X, Ning L: **Reduced clearance of penile human papillomavirus infection in uncircumcised men.** *J Infect Dis* 2010, **201**:1340-1343.
- Vanbuskirk K, Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Arima Y, Lee SK, Stern ME, O'Reilly SF, Koutsky LA: **Circumcision and acquisition of human papillomavirus infection in young men.** *Sex Transm Dis* 2011, **38**:1074-1081.
- Albero G, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Fulp W, Papenfuss MR, Nyitray AG, Lu B, Castellsague X, Abrahamsen M, Smith D, Bosch FX, Salmeron J, Quiterio M, Giuliano AR: **Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study.** *BMC Infect Dis* 2013, **13**:18.
- Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Salmeron J, Anic GM, Rollison DE, Smith D: **Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study.** *Lancet* 2011, **377**:932-940.
- Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Jolles E, Nielson CM, Baggio ML, Silva R, Quiterio M: **The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, **17**:2036-2043.
- Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A, Schiffman MH, Scott DR, Apple RJ: **Improved amplification of genital human papillomaviruses.** *J Clin Microbiol* 2000, **38**:357-361.
- Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM: **Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method.** *J Clin Microbiol* 1998, **36**:3020-3027.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianov A: **A review of human carcinogens-Part B: biological agents.** *Lancet Oncol* 2009, **10**:321-322.
- Lin DY, Wei LJ: **The robust inference for the cox proportional hazards model.** *J Am Stat Assoc* 1989, **84**:1074-1078.
- Lin DY, Wei LJ, Ying Z: **Checking the Cox model with cumulative sums of martingale-based residuals.** *Biometrika* 1993, **80**:557-572.
- Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, Stern M, Koutsky LA: **Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men.** *J Infect Dis* 2004, **189**:677-685.

15. Nielson CM, Schiaffino MK, Dunne EF, Salemi JL, Giuliano AR: **Associations between male anogenital human papillomavirus infection and circumcision by anatomic site sampled and lifetime number of female sex partners.** *J Infect Dis* 2009, **199**:7–13.
16. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, McDuffie K, Thompson P, Shvetsov YB, Ning L, Goodman MT: **Circumcision and human papillomavirus infection in men: a site-specific comparison.** *J Infect Dis* 2008, **197**:787–794.
17. Tobian AA, Kong X, Gravitt PE, Eaton KP, Kigozi G, Serwadda D, Oliver AE, Nalugoda F, Makumbi F, Chen MZ, Wawer MJ, Quinn TC, Gray RH: **Male circumcision and anatomic sites of penile high-risk human papillomavirus in Rakai, Uganda.** *Int J Cancer* 2011, **129**:2970–2975.
18. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi LF, Stern ME, Lee SK, O'Reilly SF, Hawes SE, Kiviat NB, Koutsky LA: **Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students.** *J Infect Dis* 2007, **196**:1128–1136.
19. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S: **Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners.** *N Engl J Med* 2002, **346**:1105–1112.
20. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR: **Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic.** *Sex Transm Dis* 2004, **31**:601–607.
21. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, Nieuwoudt M, Lissouba P, Puren A, Taljaard D: **Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa.** *J Infect Dis* 2009, **199**:14–19.

doi:10.1186/1471-2334-14-75

**Cite this article as:** Albero et al.: Male circumcision and the incidence and clearance of genital human papillomavirus (HPV) infection in men: the HPV Infection in men (HIM) cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2014 **14**:75.

**Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

