

Investigación de infecciones de transmisión sexual en varones heterosexuales asintomáticos pareja de mujeres con neoplasia cervical intraepitelial

José A. Varela^a, Luis Otero^b, M.^a Luisa Junquera^c, Santiago Melón^d, Asunción del Valle^b y Fernando Vázquez^e

^aServicio de Dermatología y Venereología. Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual. Ambulatorio de Pumarín. Gijón. España.

^bServicio de Microbiología. Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

^cServicio de Dermatología y Venereología. Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual. Hospital Monte Naranco. Oviedo. España.

^dServicio de Microbiología I. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^eServicio de Microbiología. Hospital Monte Naranco. Oviedo. España.

Resumen.—*Introducción.* Los virus del papiloma humano (VPH) son los agentes etiológicos de las verrugas genitales y de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN), siendo su mecanismo de transmisión la vía sexual. El objeto de este estudio es determinar la prevalencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) en varones heterosexuales asintomáticos que acuden a la consulta en busca de consejo después de haber diagnosticado a su pareja una CIN.

Métodos. Se estudiaron 181 varones asintomáticos, pareja de mujeres con diagnóstico de CIN, en la unidad de ITS en Gijón durante un período de 5 años (1999-2003). Se empleó el mismo protocolo diagnóstico en todos los casos: examen clínico, genitoscopia y obtención de muestras para cultivo de bacterias, hongos y *Trichomonas*, así como muestras para la detección genómica de *Chlamydia* y serología de sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de las hepatitis. *Resultados.* Se diagnosticaron 101 infecciones en 85 pacientes (47%), que por orden de mayor prevalencia fueron: uretritis por *Ureaplasma urealyticum* (35 de 181; 19,3%), verrugas genitales (31 de 181; 17,1%), *Haemophilus* spp. (12 de 181; 6,6%) y balanopostitis micótica (10 de 181; 5,5%).

Conclusiones. La prevalencia de ITS en las parejas de mujeres con CIN es elevada, y en estos casos es necesario establecer programas de detección y control de ITS en ambos miembros de la pareja.

Palabras clave: neoplasia cervical intraepitelial, virus del papiloma humano, prevalencia, infecciones de transmisión sexual.

RESEARCH ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN ASYMPTOMATIC HETEROSEXUAL MALES WHOSE PARTNERS HAVE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Abstract.—*Introduction.* Human papillomaviruses (HPV) are the etiological agents of genital warts and of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and they are sexually transmitted. The aim of this study is to determine the prevalence of sexually transmitted infections (STI) in asymptomatic heterosexual males who consult their physicians seeking advice after their partners have been diagnosed with CIN.

Methods. 181 asymptomatic males whose partners were women diagnosed with CIN were studied at the STI unit in Gijón over a five-year period (1999-2003). The same diagnostic protocol was used in all cases: clinical exam, genitoscopia and the taking of samples for bacterial, fungus and *Trichomonas* cultures, as well as samples for the genomic detection of *Chlamydia*, and syphilis, HIV and viral hepatitis serology.

Results. 101 infections were diagnosed in 85 patients (47%). By order of greatest prevalence, these were: urethritis from *Ureaplasma urealyticum* (35/181; 19.3%), genital warts (31/181; 17.1%), *Haemophilus* spp. (12 de 181; 6.6%) and mycotic balanoposthitis (10/181; 5.5%).

Conclusions. The prevalence of STI in the partners of women with CIN is high, and in these cases it is necessary to establish STI detection and control programs in both members of the couple.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, prevalence, sexually transmitted infections.

INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) son el agente etiológico del cáncer cervical invasivo, de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y de las verrugas geni-

tales. Su transmisión en estos casos es por vía sexual, por lo que la pareja sexual está implicada en la cadena de transmisión. La implicación del varón en el desarrollo del cáncer cervical ya ha sido estudiada^{1,2}, pero el papel que desempeña el varón como portador de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) concomitantes está aún por evaluar y es, en muchas ocasiones, subestimado u olvidado.

El objeto de este estudio es establecer la prevalencia de ITS en los varones asintomáticos que acuden a la consulta para obtener consejo después de que a su pareja sexual le haya sido diagnosticado una CIN.

Correspondencia:

Fernando Vázquez. Departamento de Biología Funcional.

Área de Microbiología. Facultad de Medicina, s/n.

33006 Oviedo. España.

fvazquez@uniovi.es - fernando.vazquez@sespa.princast.es

Recibido el 28 de febrero de 2006.

Aceptado el 24 de abril de 2006.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 181 varones heterosexuales asintomáticos que de forma consecutiva, acudieron a la Unidad de ITS de Gijón, bien de forma espontánea o inducidos por el ginecólogo, para obtener consejo después de que a su pareja se le hubiera diagnosticado una CIN en los servicios de ginecología del área. El período de estudio fue de 5 años, entre 1999 y 2003. En todos los casos se llevó a cabo el mismo protocolo de actuación: examen clínico, genitoscopia y determinaciones microbiológicas con la metodología que seguidamente se explicita.

La obtención de la muestra de exudado uretral fue realizada con torunda de alginato insertada 3-4 cm en la uretra, que se emplea para realizar una extensión que se procesó mediante la tinción de Gram para la observación microscópica de células y bacterias. Se consideró la existencia de uretritis cuando se observaron más de 5 leucocitos polimorfonucleares por campo de 100 aumentos.

Se introdujeron dos torundas de alginato en la uretra de forma cada vez más profunda y se emplearon para inocular los medios de cultivo: agar chocolate con 1 % isovitalax y antibióticos (vancomicina, colimicina, anfotericina B y trimetoprima) (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) para cultivo de *Neisseria gonorrhoeae*; agar Sabouraud (BioMérieux, Marcy-l'Etoile France) para hongos; agar chocolate con 1 % isovitalax (BioMérieux, Marcy-l'Etoile France) y agar sangre para otros patógenos (BioMérieux, Marcy-l'Etoile France). Una de las torundas se empleó para la inoculación directa en la consulta, de un tubo con medio de Diamond (Oxoid, Basingstoke, United Kingdom) que se incubó y se examinó en el laboratorio de microbiología para el cultivo de *Trichomonas vaginalis*. La identificación de los distintos organismos aislados fue llevada a cabo en el laboratorio de microbiología mediante metodología previamente publicada³ y de aceptación general.

Se recogió una muestra uretral para cultivo de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* que se inocula en agar A9 y en Mycoplasma Test Kit (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France). Se consideró cultivo positivo cuando el recuento de colonias era igual o superior a 10^4 /ml.

Para el diagnóstico de infección uretral por *Chlamydia trachomatis* se realizó detección genómica mediante ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Amplificor™, PCR Diagnostic, Roche Diagnostic Systems, NJ, EE.UU.).

Igualmente se realizaron determinaciones para el diagnóstico de sífilis (prueba rápida reagínica en plasma [RPR], hemaglutinación de *Treponema pallidum* [TPHA] y anticuerpos treponémicos fluorescentes [FTA]), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (enzimoinmunoanálisis [EIA] y Western blott), hepatitis B (EIA), hepatitis C (EIA) y herpes genital tanto mediante inmunofluorescencia directa (direct IF -Syva Microtrack, Behring Diagnostics Inc., Cupertino, Ca. EE.UU.-) como cultivo viral (*shell-vial* y cultivo convencional), estas últimas determinaciones realizadas en el Laboratorio de Virología del Servicio de Microbiología del Hospital Central de Oviedo.

Las verrugas genitales se diagnostican mediante examen visual y peniscopia con ácido acético.

Se consideró promiscuo al paciente con dos o más parejas sexuales en los 6 meses previos.

RESULTADOS

TABLA 1. FACTORES DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES DE LOS VARONES PAREJA DE MUJERES CON NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL

Factores demográficos y sociales	Número (%) n = 181
Edad	
≤ 30	43 (23,7)
30-49	104 (57,5)
≥ 50	34 (18,8)
Estado civil	
Soltero	76 (42,0)
Casado	81 (44,7)
Divorciado	21 (11,6)
Viudo	3 (1,7)
Uso de preservativo	
No	179 (98,9)
Sí	2 (1,1)
Promiscuidad	
Sí	62 (34,3)
No	119 (65,7)

Durante los 5 años de duración del estudio (1999-2003), se incluyeron a 181 pacientes. El rango de edad fue de 21 a 74 años (media 39,4). Se estudiaron diversos factores demográficos y sociales que se detallan en la tabla 1. Todos los pacientes eran pareja de una mujer con diagnóstico de CIN, pero sólo 81 (44,7 %) estaban casados en el momento de la consulta. Cumplían criterio de promiscuidad 62 pacientes (34,3 %) y sólo dos (1,1 %) usaban preservativo en sus relaciones.

Se preguntó a los pacientes por episodios previos de ITS, contestando afirmativamente 54 (29,8 %). La infección más frecuentemente encontrada fueron las ladillas (*Phthirus pubis*, 13 casos; 7,2 %). Con respecto a los estudios efectuados en el momento de la consulta, 85 pacientes (47 %) presentaban una o varias ITS, diagnosticando un total de 101 infecciones. Las verrugas genitales se encontraron en 31 pacientes (17,1 %), y otras ITS distintas a las provocadas por el VPH en 70 (38,7 %): uretritis por *U. urealyticum* en 35 casos (19,3 %), por *C. trachomatis* en 4 casos

(2,2 %) y en uno (0,6 %) por *T. vaginalis*; se diagnosticó balanopostitis micótica en 10 pacientes (5,5 %), sífilis en dos (1,1 %), VIH en dos (1,1 %) y en 4 pacientes se diagnosticó una hepatitis C (2,2 %). Se aisló *Haemophilus* spp. en 12 pacientes (6,6 %). Las ITS previas y las diagnosticadas en el momento de la consulta se detallan en la tabla 2.

En la exploración se encontraron signos indicativos de ITS en 81 pacientes (44,8 %), y en 57 de ellos (70,4 %) se diagnosticó una infección, pero en 24 casos (29,6 %) no se llegó a ningún diagnóstico etiológico. El hallazgo más frecuente fue la presencia de exudado uretral purulento (46 de 81; 56,8 %), seguido de verrugas genitales (31 pacientes; 38,3 %) y eritema (13 pacientes; 16,0 %). En 100 pacientes (55,2 %) no se encontraron hallazgos de interés a la exploración, pero en 28 de ellos (28 %), las determinaciones microbiológicas proporcionaron el diagnóstico de alguna ITS.

DISCUSIÓN

Los VPH comprenden una familia de virus ADN de doble cadena que son causa de verrugas anogenitales en mujeres y en varones, y están relacionados directamente con la producción de cáncer de cérvix, vagina, ano y pene. El cáncer cervical es la segunda causa de cáncer entre mujeres, y más del 99 % de los casos pueden ser atribuidos a una infección por VPH⁴. La infección por VPH se adquiere mediante actividad sexual, y las parejas de mujeres con cáncer cervical están expuestas al virus, por lo que acuden a la consulta para recibir consejo, bien de forma espontánea o inducidos por el ginecólogo de su pareja. Los factores de riesgo que se relacionan con la adquisición de verrugas genitales en varones están relacionados con la exposición a múltiples parejas y ya han sido estudiados por otros autores⁵. Pero el riesgo de estos pacientes a adquirir otra ITS está aún poco estudiado y en nuestra opinión no se le presta la debida atención en la práctica clínica.

Analizando los factores sociales de la población del estudio, llama la atención que sólo el 34,7 % de los pacientes tuviesen estado civil casado, así como que presentasen características de promiscuidad el 34,3 % de todos los estudiados. Estos datos reflejan una población promiscua, que tiene un elevado riesgo de adquirir ITS, a lo que se suma un uso bajísimo del preservativo (1,1 %), en contraste con los datos previamente publicados por nuestro grupo en un estudio de 15 años de los pacientes que acudían a nuestra unidad con uretritis⁶, en los que el uso de preservativo alcanza el 7,1 %. La explicación podría ser que los pacientes que acuden en busca de consejo después de un diagnóstico de CIN en su pareja habitual, y que además están asintomáticos, no consideran su conducta sexual como de riesgo y, en este contexto, el preserva-

TABLA 2. ITS PREVIAS Y CONCOMITANTES

ITS	Número (%) n = 181
ITS previas	54 (29,8)
Sífilis	1 (0,6)
Uretritis gonocócica	3 (1,7)
<i>Phthirus pubis</i>	13 (7,2)
Balanopostitis micótica	10 (5,5)
Herpes genital	2 (1,1)
VIH	1 (0,6)
Verrugas genitales	4 (2,2)
Otras ITS	20 (11,0)
ITS diagnosticadas en la unidad	101 (55,8)
Uretritis por <i>Ureaplasma urealyticum</i>	35 (19,3)
Verrugas genitales	31 (17,1)
Uretritis por <i>Chlamydia</i>	4 (2,2)
Uretritis por <i>Trichomonas</i>	1 (0,6)
Balanopostitis micótica	10 (5,5)
Sífilis	2 (1,1)
VIH	2 (1,1)
Hepatitis C	4 (2,2)
<i>Haemophilus</i> spp.	12 (6,6)

ITS: infecciones de transmisión sexual; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

tivo no se considera necesario a no ser que se contemple como un método anticonceptivo.

Un tercio de los pacientes (29,8 %) refieren historia previa de ITS, lo que concuerda con los datos del estudio de Bistoletti et al⁷ que encuentran antecedentes de ITS en el 33 % de los varones pareja de mujeres con CIN-III tratadas mediante conización. En este mismo trabajo, las ITS más frecuentes fueron gonorrea y verrugas genitales, con 11 y 4 casos, respectivamente, mientras que en nuestra población, la infección más frecuente fue la infestación por *P. pubis* (13 de 181; 7,2 %). Esta alta incidencia de infestación no concuerda con los datos obtenidos en nuestra unidad durante un período de 14 años y que han sido recientemente publicados⁸, en los que la incidencia de ladillas es del 3,7 %. Una explicación podría deberse a que la infestación por ladillas es diagnosticada por el propio paciente, procediendo al autotratamiento sin acudir a la consulta, y recordando perfectamente el episodio cuando es preguntado posteriormente al respecto. Esto nos sugiere que los diagnósticos que se realizan en la consulta son menores que la incidencia real de la infestación en la población.

En el momento de la consulta, la mitad de los varones (85 de 181; 47 %) fueron diagnosticados de una o varias ITS, encontrándose verrugas genitales en el 17,1 % (31 de 181), y otras infecciones no relacionadas con el VPH en el 38,7 % de los casos (70 de 181). Estos datos refuerzan aún más el concepto de que CIN y VPH son una ITS más en el conjunto de todas las ITS, por lo que ante el hallazgo de una de ellas, de-

bemos evaluar al paciente y a su pareja para el resto de infecciones prevalentes en la población.

Las infecciones por VPH en el varón pareja de una mujer con CIN han sido estudiadas por diferentes autores y, así, Bleeker et al⁹ encuentran lesiones en el pene en el 68 % de los varones, Kokelj et al¹⁰ encuentran infección por VPH en el 40 % y Barrasso et al¹¹ encuentran lesiones penianas en el 32,8 % de los varones en esta misma situación. En nuestra serie el porcentaje es inferior (19,9 %), y ello puede ser debido a que valoramos únicamente las lesiones visibles o las observadas mediante peniscopia, pero no realizamos detección del ADN viral, por lo que no pudieron ser diagnosticadas las infecciones subclínicas.

La ITS más frecuentemente diagnosticada fue la uretritis por *U. urealyticum* (19,3 %), con valores parecidos a los de la población general atendida en nuestra unidad⁶ (25,0 %). Encontramos 12 pacientes (6,6 %) con aislamiento de *Haemophilus* spp. en la muestra uretral, hallazgo que ha sido relacionado con prácticas de sexo oral-genital¹². La prevalencia de uretritis por *Haemophilus* en la población que acude a consulta a nuestra unidad durante un período de 12 años fue del 3,2 %, tal como fue reflejado en una publicación previa⁶. Las infecciones genitales bacterianas y las lesiones uretrales por VPH parece que pueden estar relacionadas, en base a que la uretritis bacteriana causa metaplasia escamosa en el epitelio uretral, que es un factor favorecedor de la colonización por VPH¹³.

Todos los varones pareja de mujeres con CIN deben ser estudiados en la búsqueda de ITS, independientemente de la presencia o ausencia de signos a la exploración, puesto que el 28 % de los pacientes sin hallazgos a la exploración fueron posteriormente diagnosticados de una ITS mediante técnicas microbiológicas, y por otro lado, el 70,4 % de los pacientes con signos presentaron posteriormente hallazgos microbiológicos. Por estas razones, todos los pacientes que acudan a consulta para consejo deben ser evaluados mediante un protocolo específico que permita descartar las ITS más prevalentes en el área.

En conclusión, nuestros datos muestran que la prevalencia de ITS en la población de varones asintomáticos pareja de mujeres con CIN es elevada, por lo que es importante realizar la búsqueda activa de infección por VPH así como otras ITS, en una población con alto riesgo de infección pero que habitualmente no tomamos en consideración. La infección por VPH, como todas las demás ITS, precisa de pro-

gramas de actuación que incluyan a ambos miembros de la pareja.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002;346:1105-12.
2. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex*. 2003;Suppl 3:345-53.
3. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington: ASM Press; 1995.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-9.
5. Van Den Eeden SK, Habel LA, Sherman KJ, McKnight B, Stergachis A, Daling JR. Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among men. A population-based study. *Sex Transm Dis*. 1998;25:278-84.
6. Varela JA, Otero L, García MJ, et al. Trends in the prevalence of pathogens causing urethritis in Asturias, Spain, 1989-2000. *Sex Transm Dis*. 2003;30:280-3.
7. Bistoletti P, Lidbrink P. Sexually transmitted diseases including genital papillomavirus infection in male sexual partners of women treated for cervical intraepithelial neoplasia III by conization. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:611-3.
8. Varela JA, Otero L, Espinosa E, Sánchez C, Junquera ML, Vázquez F. *Phthirus pubis* in a sexually transmitted diseases unit: a study of 14 years. *Sex Transm Dis*. 2003;30:292-6.
9. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Van Den Brule AJ, et al. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:351-7.
10. Kokelj F, Baraggino E, Stinco G, Wiesenfeld U. Study of the partners of women with human papillomavirus infection. *Int J Dermatol*. 1993;32:661-3.
11. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 1987;317:916-23.
12. Edwards S, Carne C. Oral sex and the transmission of viral STIs. *Sex Transm Infect*. 1998;74:6-10.
13. Aynaud O, Piron D, Bijaoui G, Casanova JM. Developmental factors of urethral human papillomavirus lesions: correlation with circumcision. *BJU Int*. 1999;84:57-60.