

Actualización en infecciones de transmisión sexual: epidemiología, diagnóstico y tratamiento

En los últimos años ha habido importantes novedades en el campo de las infecciones de transmisión sexual como la secuenciación del genoma de *Treponema pallidum*, de *Chlamydia trachomatis* o de *Mycoplasma genitalium*; la reclasificación taxonómica de *Calymatobacterium granulomatis*; la implantación de sistemas comerciales de diagnóstico basados en la amplificación de ácidos nucleicos; la aparición de resistencias a quinolonas en *Neisseria gonorrhoeae*; nuevos esquemas de actuación en las candidiasis vulvovaginales que incluyen compuestos como el ácido bórico; la demostración que valaciclovir reduce la transmisibilidad del herpes genital o el empleo de inmunomoduladores en las verrugas genitales, y que constituyen el objetivo entre otros de esta revisión.

Aspectos generales del diagnóstico

En los últimos años ha habido novedades sustanciales que han hecho avanzar en el diagnóstico y la patogenia de las ITS como la secuenciación del genoma de *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Ureaplasma urealyticum* o *Mycoplasma genitalium*; el mejor conocimiento de los mecanismos de virulencia; uso de nuevas muestras para diagnóstico como orina o saliva o la aparición de nuevos métodos diagnósticos.

Las ITS son enfermedades en las que ha cambiado históricamente su diagnóstico debido a que hay dificultades para la obtención de muestras invasivas, los microorganismos causantes como *C. trachomatis* o *T. pallidum* son muy fastidiosos, hay insuficientes antígenos para su estandarización y un número bajo de copias del microorganismo en la muestra para que se pudiese detectar por los métodos habituales.

Desde el punto de vista diagnóstico se establecen distintos períodos históricos: antes de los años 1980 en que se disponía de métodos de cultivo para *C. trachomatis* y la serología, por ejemplo, para la sífilis; la aparición en los años 1980 de métodos sin cultivo como el método de inmunofluorescencia, enzimoimmunoanálisis (EIA) o sondas de ADN que adolecían de una baja sensibilidad, ya que requieren 10^4 - 10^7 organismos para su detección por lo que la sensibilidad es del 70% y, finalmente, en los años 1990 en que aparecen los métodos de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la reacción en cadena de la ligasa (LCR) o la amplificación mediada por transcriptasa (TMA) que mejoran la sensibilidad (90-95%) y la especificidad (95%) al ser posible detectar ácidos nucleicos en 10 - 10^2 organismos (la mayoría de muestras tienen 10^4), por lo que detectan entre el 15-20% más infecciones que por cultivo y 25-70% más que por inmunofluorescencia o enzimoimmunoanálisis (EIA). Esto tiene unas implicaciones claras cuando se hacen estudios de la prevalencia de estas enfermedades en distintos períodos de tiempo, ya que debe tenerse en cuenta el factor corrector de la sensibilidad de las pruebas usadas para establecer el aumento o disminución de la prevalencia de éstas.

Independientemente de las técnicas utilizadas, la recogida de la muestra sigue siendo un asunto capital (sobre todo en técnicas como el EIA), ya que muchas veces provoca que éstas den falsos negativos. Es importante también un envío rápido al laboratorio y mantener una temperatura de conservación adecuada. La idea fundamental es que el cultivo nunca llega a un 100% de sensibilidad, mientras los métodos moleculares sí, aunque adolecen de la posibilidad de falsos positivos si no se controlan bien las condiciones de la prueba.

Por otro lado, los métodos epidemiológicos se han visto limitados por la necesidad de obtener muestras invasivas, lo cual limita su eficacia en colectivos como los adolescentes y por la falta de métodos estandarizados para subtipificación de las cepas de algunos microorganismos. Además, otro de los problemas de estas enfermedades es que no existen diagnósticos rápidos en el sentido de que sean realizadas en un tiempo suficiente para que permitan el manejo o tratamiento del 100% de los pacientes en la primera consulta, ya que en esta categoría no entrarían ni el cultivo, ni las pruebas serológicas ni los métodos moleculares, excepto métodos inmunocromatográficos rápidos, que son pruebas al lado del enfermo, pero que adolecen de una sensibilidad más baja que los métodos moleculares convencionales.

Las pruebas diagnósticas para las ITS requieren tener en cuenta la sensibilidad de la prueba, la especificidad, los valores predictivos, la prevalencia de la enfermedad en la población, el coste y el uso amigable tanto para el laboratorio, el clínico, como para el paciente. Los métodos de AAN tienen como ventajas que teóricamente son más sensibles y específicos en función de la prevalencia, aumentan la seguridad diagnóstica, permiten un mejor tratamiento dirigido, mejoran el estudio epidemiológico de las ITS sobre su prevalencia y transmisión, permiten incorporar nuevas poblaciones al cribado, no requieren microorganismos viables y reproducibles, y utilizan diferentes cebadores, con lo que constituyen un nuevo patrón oro. Las tendencias actuales van a plataformas de detección múltiple para susceptibilidad y subtipificación, la realización en tiempo real y la recogida por el propio paciente. Por otro lado, como desventajas es que son métodos demasiado sensibles y específicos; no permiten la realización de pruebas de susceptibilidad; hay problemas de diagnóstico con microorganismos genéticamente dinámicos (p. ej., no detectan variantes libres de plásmido de *C. trachomatis*); no sirven para seguimiento del tratamiento; no están disponibles por su coste en países subdesarrollados; no sirven para uso en abuso sexual y problemas medicolegales, ni para uso en evolución terapéutica, y, por último, la posible presencia de los inhibidores de la prueba. Debido a la presencia de inhibidores de la Taq polimerasa (?? 5% de sangre, sustancias pigmentadas como bilirrubina [10 mg/ml] y fenazopiridina [10 mg/ml], leucocitos ? 250.000 cél./ml, urea, vaporizadores femeninos y polvo de talco en la muestra) las nuevas pruebas incorporan un paso de captura de la diana o tratan las muestras para eliminar los inhibidores. No se ha determinado aún su valor en muestras como el chorro medio de orina. Los falsos negativos aparecen por inapropiada recogida, error técnico, confusión de muestra, tratamiento antibiótico concurrente o el número de microorganismos en la muestra. Son técnicas por tanto imperfectas, que requieren la interpretación clínica y de otros datos adicionales como la historia sexual del paciente. Por todo ello, los CDC consideran estas pruebas presuntivas de evidencia de infección y debe considerarse realizar una prueba adicional después de un resultado positivo, ya que puede conducir a un impacto social, psicológico o médico para el paciente y siempre se hará una prueba adicional después de una prueba de cribado positiva si el valor predictivo positivo es bajo (?? 90%). Por eso es deseable incluir una nota de precaución de la posibilidad de falsos positivos en un informe positivo. Un tema importante también es la posibilidad de tratar a un paciente con una prueba positiva, los CDC aconsejan tratar tan pronto como sea posible ya que el

tratamiento es relativamente seguro y barato, independientemente de que se hagan métodos alternativos o incluso si el método alternativo es negativo.

A su vez los métodos de tipificación molecular en lesiones como las úlceras genitales: aclaran la distribución geográfica de cepas y modos de transmisión, discriminan entre fallo de tratamiento y reinfección, identifican cepas de virulencia diferentes y proveen una manera de estudio de la diversidad genética de estos agentes.

Uretritis y cervicitis

Chlamydia trachomatis

Existen unos 89 millones de casos nuevos de los que 2,75 corresponden a Europa con 563 a 10.081 casos por 100.000 habitantes en el mundo.

La mayoría de las infecciones, tanto en varones como en mujeres son asintomáticas. Las manifestaciones clínicas en las mujeres incluyen síndrome uretral, uretritis, bartolinitis, cervicitis, infecciones del tracto genital superior, perihepatitis y artritis reactiva. Además, puede producir complicaciones en la función reproductora, como infertilidad y embarazo ectópico. Durante el embarazo puede causar amenaza de parto prematuro, rotura prematura de membranas, bajo peso neonatal, muerte neonatal y endometritis posparto. El neonato tiene elevado riesgo (50-75%) de adquirir la infección en forma de conjuntivitis o neumonía. En varones produce uretritis no gonocócica, epididimitis, proctitis, proctocolitis, conjuntivitis, síndrome de Reiter, infertilidad y prostatitis crónica.

El cultivo de clamidias es técnicamente complejo, muy laborioso y con baja sensibilidad por lo que los métodos moleculares se han convertido en el patrón oro. La hibridación con sonda de ADN es el método molecular comercial más antiguo con una sensibilidad similar al cultivo y menor que AAN. Estos últimos son de cuatro tipos: PCR (Amplicor PCR, Roche Diagnostic Systems) con una segunda generación como mejores controles internos para detección de presencia de inhibidores de la PCR en la muestra y usa un formato automatizado, LCR (Abbott Lab) retirado del mercado y que usa como diana el plásmido críptico como en la PCR, TMA (Gen-Probe) o ensayo de amplificación mediado por transcripción con ARN ribosomal como dianas y el SDA o amplificación por desplazamiento de hebra (Probetec, Becton-Dickinson).

Para *C. trachomatis* hay muestras que no son útiles, como las vulvares (30% de positivos por cultivo y el 40,7% por EIA) o la orina por cultivo, debido a que hay microorganismos que no son viables, por lo que la sensibilidad del cultivo en esta muestra es sólo del 30%, también la sensibilidad del EIA es baja al tener una baja concentración de cuerpos elementales. La muestra de orina es útil para el diagnóstico molecular mediante la primera parte de la micción siempre que se recojan 10 ml, ya que más cantidad diluye la muestra y disminuye la sensibilidad de la prueba por lo que no debe orinar 2 h antes de la recogida y mejor de primera hora de la mañana. Desde un punto de vista práctico si no se va a hacer un examen pélvico en la mujer valdría la orina, pero si se hace el examen pélvico o si se ha orinado recientemente debe recogerse una muestra de cérvix. Aunque se han diseñado primariamente para el diagnóstico en muestras de cérvix, recientemente se ha utilizado la torunda vaginal, no aprobado aún por la Food and Drug Administration (FDA) americana, para el diagnóstico con la misma sensibilidad que las torundas de cérvix. Las ventajas frente a la orina sería: no requiere control de

amplificación por valor limitado en torundas vaginales, más fácil de recoger, más estable, coste menor, más elevada sensibilidad, más fácil de eliminar, puede hacerse la toma el propio paciente y esto último mejora los programas de cribado. Las muestras de orina aunque coste-efectivas siguen siendo caras por lo que se ha intentado hacer agrupación de muestras, pero da falsos negativos por lo que no se ha extendido su uso. Se ha visto que es necesario bajar el punto de corte de 1,0 a 0,2 de la prueba para conseguir el 100% de sensibilidad y en otro estudio dio falsos negativos en 5 de 18 *pools* de orina por PCR por lo que si disminuye la prevalencia de la infección hay más falsos positivos. Otras pruebas nuevas son el ensayo de captura de híbridos (Digene Corp), el SDA con formato automatizado y sistema cerrado y tiempo más corto, y el ensayo TMA combinado de *C. trachomatis* / *N. gonorrhoeae*. Otras muestras en que todavía no se ha demostrado su papel serían la muestra de ano y faringe.

Para subtipificación molecular se ha basado en el gen *Omp1* de la proteína externa mayor (MOMP) mediante el análisis de polimorfismo mediante restricción de fragmentos largos o el análisis de secuenciación automatizado de genes de *Omp1* amplificado por PCR, pero no se ha visto asociación entre severidad clínica y subtipo. Las manifestaciones clínicas de la infección por clamidias no parecen estar influidas por la serovariedad infectante.

El tratamiento tiene como primeras alternativas doxiciclina o azitromicina. La azitromicina es un avance mayor en el tratamiento y es el tratamiento más coste efectivo. En un ensayo aleatorio se demostró que ambas pautas consiguen curación en más del 95% de los casos tanto en varones como en mujeres no gestantes. Como alternativa a estas pautas se dispone de las opciones de eritromicina (es menos eficaz y presenta efectos secundarios gastrointestinales), ofloxacino o levofloxacino. En gestantes, amoxicilina es tan efectiva como eritromicina base y, de forma similar, se ha demostrado para azitromicina.

Neisseria gonorrhoeae

A nivel mundial existen unos 62,2 millones de casos (0,6 en Europa) pero la situación ha ido cambiando recientemente con un incremento de casos en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH).

En el caso del diagnóstico de gonococia la aparición de los métodos moleculares ha sido menos espectacular y han tenido una evaluación menos rigurosa que para *C. trachomatis* y tiene un papel menor en el diagnóstico debido a que la tinción de Gram y el cultivo, tiene un alta sensibilidad y no es caro, por lo que los AAN ofrecen pequeños beneficios y aunque mejoran ligeramente la sensibilidad, hay una disminución en la especificidad. En las recomendaciones de un grupo de trabajo de los CDC sobre la gonorrea aconsejan emplear diferentes sistemas de cribado en función de la prevalencia de esta infección entre la población de estudio. En población de bajo riesgo, las AAN pueden proporcionar falsos positivos. En población de riesgo elevado (prostitución, mujeres menores de 25 años con dos o más parejas sexuales en el último año, infección gonocócica previa), estas técnicas tendrían una mejor indicación. De forma suplementaria, serían una alternativa cuando el transporte no está asegurado o la toma sea difícil.

Los aspectos claves de estas técnicas de diagnóstico en la gonococia son que el cultivo tiene menor sensibilidad ; la PCR tiene mayor especificidad ; la LCR tiene mayor sensibilidad ; hay escasez de estudios anales con métodos moleculares y menos entre HSH ; y la LCR es dos veces más sensible que el cultivo en faringe . La

diana de LCR es el gen que codifica *Opa* y de la PCR el gen citosina ADN metiltransferasa que es similar al que está presente en algunas cepas de *Neisseria subflava* y puede dar también falsos positivos con *N. cinerea*. Debido a que la especificidad de la PCR es más baja para el gonococo que para clamidias, los resultados positivos deben ser confirmados por amplificación de una diana alternativa (como el gen ARNr 16S) o preferiblemente por cultivo.

Se han utilizado como muestra tampones con una mayor sensibilidad que la orina. La agrupación de muestras de orina (hasta 10) da una sensibilidad entre el 94-100% por LCR comparado al diagnóstico separado, pero puede dar falsos negativos.

Para la subtipificación se ha observado que los métodos moleculares son más discriminatorios que la serotipificación. Se han utilizado geles de electroforesis en campo pulsado (de restricción de ADN cromosómico digerido), análisis de secuencias de genes codificadores de la proteína de membrana externa PIB u *Opa*, PCR con iniciadores arbitrarios y para detectar variación dentro de las serovariedades se ha usado PCR basada en secuencia de elementos repetitivos de células completas.

La capacidad de *N. gonorrhoeae* para conseguir la recombinación genética, así como su diversidad fenotípica, permite la adquisición de genes de resistencia que han ido invalidando de manera progresiva los distintos tratamientos empleados, principalmente penicilinas, cefalosporinas de primera generación, tetraciclinas y cotrimoxazol. Las pautas actuales se ven condicionadas por la aparición de nuevas resistencias. En la actualidad, el principal problema lo constituyen las resistencias a quinolonas. En España la primera cepa se detectó en Asturias en el año 2000, y con posterioridad se han detectado cepas resistentes en diversas partes del país.

En todo caso la vigilancia de la susceptibilidad de los aislados de gonococo a los distintos antibióticos usados es una pieza clave para el correcto tratamiento empírico de la infección. En consecuencia, los nuevos métodos diagnósticos basados en técnicas de biología molecular, que proporcionan el diagnóstico sin aislar la cepa, no permiten conocer el patrón de susceptibilidad, por lo que su generalización puede convertirse en un problema sobreañadido en el control efectivo de esta infección. En el caso de que nos encontremos ante un paciente cuyas circunstancias epidemiológicas nos hagan sospechar contacto con cepas resistentes a quinolonas (elevada prevalencia de estas cepas en la zona, o viaje a países con esta circunstancia), o en el caso de no responder al tratamiento con estos fármacos, debe emplearse una cefalosporina de tercera generación.

En la actualidad sólo puede garantizarse la efectividad del tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y espectinomicina. La ceftriaxona es la más activa y además es efectiva en la infección faríngea, y las cepas aisladas en España han mantenido un excelente patrón de susceptibilidad con el paso de los años, si bien se ha informado en otros países el incremento del número de cepas que presentan susceptibilidad disminuida.

También se han descrito cepas resistentes a espectinomicina en Corea coincidiendo con una generalización de su uso, si bien al suspender su administración, las resistencias desaparecieron. En la actualidad, las cepas resistentes a espectinomicina son raras.

La posibilidad de usar azitromicina para tratar de forma simultánea la infección por gonococo y clamidia, también se está viendo limitada por la reciente aparición en

España de cepas de gonococo resistentes, con lo que puede repetirse el patrón ya conocido con penicilina, tetraciclina y quinolonas.

Las medidas para el control de la gonococia deben de aplicarse de forma coordinada e inteligente, para evitar que en un futuro, la progresiva adquisición de resistencia frente a los antimicrobianos haga de la gonococia una infección de difícil tratamiento.

Micoplasmas genitales

La uretritis por *Ureaplasma urealyticum* es la primera causa de uretritis en todo el mundo y en España, y pasa en nuestro medio del 15,3% en 1989-1994 al 33,5% en 1995-2000. A diferencia de la infección gonocócica o por clamidias se ve en nuestro medio más en pacientes heterosexuales y mayores de 30 años, pero *M. genitalium* ha emergido como un patógeno potencial.

Las dificultades del cultivo de *M. genitalium*, por su insensibilidad, ha hecho que se diseñen métodos moleculares para su diagnóstico como la PCR, aunque ésta es laboriosa, por lo que la automatización en placas de micropocillos es una posibilidad para solventar estos problemas. El MgPa-IMW ha demostrado una concordancia del 100% con PCR basado en una *Southern-blot* en muestras cervicales y 89% en muestras de orina en varones . Otra posibilidad es una PCR con amplificación del gen ARNr 16S e hibridación en una placa de 96 micropocillos con una sonda captura.

La tipificación de micoplasmas se ha realizado en *U. urealyticum* . Ren y Zhu, utilizando una PCR casera, lo dividen en dos biovariedades y 14 genotipos. En la mayoría de seres humanos se aísla la biovariedad 1 que incluye genotipo 1, 3, 6 y 14 (se denomina nueva especie *U. parvum*), y otra es la biovariedad 2, con el resto de 10 genotipos. En un estudio más antiguo en prostitución se encontró que el 90% albergaban la biovariedad 1 con genotipos 1, 3 o 6, 52,2% con el genotipo 3, 30,3% con el genotipo 6 y 9,5% con el genotipo 1. No hay información sobre las diferencias de genes entre genotipos. La biovariedad 2 parece relacionada a exposición sexual de alto riesgo.

La sensibilidad a nuevos antimicrobianos muestra diferentes comportamientos: *M. hominis* es sensible a linezolid, evernimicina, glicilglicina, trovafloxacino y gatifloxacino, mientras que *U. urealyticum* es sensible a trovafloxacino, evernimicina, resistente a linezolid y sensibilidad moderada a glicilciclina y gatifloxacino. La aparición de resistencia en *M. genitalium* a quinolonas con alteraciones en *gyr A* y *par C* es también preocupante. En dos estudios pequeños no aleatorizados se ha visto que el uso de azitromicina es superior a doxiciclina en el tratamiento de *M. genitalium* .

Úlceras genitales

El diagnóstico de las úlceras genitales presenta dificultades ya que, por un lado, el cultivo es difícil (*H. ducreyi*) o no existe (*T. pallidum* no crece *in vitro*), requiriendo técnicas de cultivo para propagación como el virus del herpes simple (VHS) o *Calymmatobacterium granulomatis*; por otro lado, los cultivos *in vitro* y las pruebas como el campo oscuro no están disponibles en muchos países y requiere personal entrenado, siendo el diagnóstico clínico difícil e insensible.

Los nuevos métodos diagnósticos van desde sondas de ADN que detectaban 10 UFC (unidades formadoras de colonias) (negativo con $1,4 \times 10^3$) o la PCR, más sensible y específica, que se ha estandarizado en formato de PCR multiplex (M-PCR) para *H. ducreyi*, *T. pallidum*, y VHS-1 y VHS-2. Esta última detecta de 1 a 10 organismos por separado y 10 juntos, pero con un 11% de inhibiciones.

Haemophilus ducreyi

Se trata de un cofactor para la transmisión del VIH, por lo que en países en desarrollo, el tratamiento del chancroide supone de forma añadida una medida de control sobre el VIH. Además, el 10% de los pacientes que lo presentan, tienen coinfección con *T. pallidum* o VHS.

Para la tipificación, Flood et al usaron por primera vez la ribotipificación, basada en polimorfismo derivado del corte con enzimas de restricción (RFLP) de genes ARNr y comparan los patrones de bandedo con *Hind* III y *Hinc* II. Otros autores usan métodos no radiactivos y con un aumento del número de endonucleasas.

El tratamiento clásico incluía sulfonamidas, tetraciclina o incluso penicilina, pero se han descrito fallos terapéuticos asociados a pérdida de sensibilidad *in vitro*. El cotrimoxazol no se recomienda desde que se describieron cepas resistentes. El tratamiento cura la infección, los síntomas y previene la transmisión, pero en casos avanzados pueden desarrollarse cicatrices a pesar del tratamiento.

Existe debate sobre la duración óptima del tratamiento con ciprofloxacino, pero un ensayo a doble ciego y aleatorio, demostró curaciones similares entre el ciprofloxacino en dosis única y la eritromicina durante 1 semana (pauta recomendada por los CDC). El ciprofloxacino está contraindicado en gestantes, que deben ser tratadas con eritromicina. Azitromicina y ceftriaxona tienen la ventaja de la dosis única, que garantiza el cumplimiento del paciente.

Se ha documentado resistencia mediada por plásmidos a penicilinas, tetraciclinas, cloranfenicol, sulfonamidas y aminoglucósidos. También se ha descrito resistencia cromosómica a penicilina, ciprofloxacino, ofloxacino y trimetoprima y se han informado niveles de resistencia intermedia a eritromicina y ciprofloxacino. Responden peor al tratamiento los pacientes no circuncidados y los infectados por el VIH. Se aconseja realizar pruebas diagnósticas de sífilis y VIH a los pacientes diagnosticados de chancroide y, en el caso de resultar negativas, repetir las en 3 meses para evitar un posible efecto ventana. Los pacientes deben ser reevaluados a los 3-7 días de iniciarse el tratamiento. Si el tratamiento va a tener éxito, se produce una mejoría de los síntomas a los 3 días y mejoría objetiva de la úlcera a los siete.

De forma ideal, una úlcera de chancroide correctamente tratada, debe ser estéril a las 72 h de iniciarse el tratamiento, y la reepitelización debe ser completa a los 10 días. Los pacientes que no presenten mejoría de la úlcera en 7 días deben considerarse un posible fallo terapéutico. Se considera mejoría la disminución del dolor, la desaparición de la base purulenta de la úlcera, el inicio de la epitelización y que no se vuelva a cultivar *H. ducreyi*, si es que inicialmente se había hecho. La resolución de los bubones inguinales no debe considerarse un criterio para diagnosticar fallos terapéuticos.

Si no hay mejoría clínica evidente deben considerarse varias posibilidades: diagnóstico incorrecto, coinfección con otra ITS, coinfección con VIH, fallo o error

en el cumplimiento del tratamiento, o cepa de *H. ducreyi* resistente. En ocasiones, si la úlcera es grande, puede tardar en obtener curación completa más de 2 semanas. Si existen adenopatías fluctuantes, su curación es más lenta que la úlcera, y puede requerir aspiración con aguja, o mejor aún, incisión y drenaje. En los pacientes infectados con el VIH, las úlceras curan más despacio y hay más fallos terapéuticos, por lo que estos pacientes requieren tratamientos más prolongados. Por ello, los tratamientos en monodosis sólo se administrarán si se asegura un buen seguimiento del paciente. Se han descrito fallos con tratamientos monodosis con ceftriaxona.

Sífilis

Se calcula que hay 12,2 millones de casos nuevos en el mundo.

La epidemiología de la sífilis ha cambiado en los últimos años, ya que se ha producido un aumento entre HSH en diferentes países como Canadá, Francia, Alemania, Holanda, Reino Unido y Estados Unidos. El patrón es un varón de más de 30 años y al menos la mitad están infectados por el VIH.

Los métodos clásicos de la sífilis han sido el diagnóstico clínico, microscopio en campo oscuro, inmunofluorescencia directa, tinciones de plata y serología. La microscopía para *T. pallidum* es insensible y no puede distinguir diferentes especies. El EIA usa múltiples antígenos, es marginalmente más sensible y específico, es más persistente y es preferido en los laboratorios con alto volumen de muestras, pero el coste benéfico de EIA es menor en poblaciones con un alta prevalencia de sífilis previa.

Las pruebas serológicas son poco sensibles y no específicas; el campo oscuro presenta problemas técnicos, biológicos, y baja sensibilidad. La prueba de microhemaglutinación está siendo retirada por el fabricante. La M-PCR usa como dianas el gen de la proteína membrana 47-KD, con lesiones de sífilis y con M-PCR positivo el RPR fue sólo positivo en el 85% de los casos, y el FTA fue sólo positivo en el 34,8% de los casos. La PCR y LCR serían útiles en sífilis tardía y terciaria y la sífilis congénita y útiles donde fallan otros métodos. Otra PCR con PCR transcriptasa inversa, que actúa sobre la región diana de 366 pb de ARNr 16S, detecta 10⁷ equivalentes de ARN en líquido cefalorraquídeo. Nuevas pruebas son el INNOLIA syphilis kit (Innogenetics NV, Ghent, Bélgica) similar al *Western-blot* y que emplea 3 proteínas inmunodominantes recombinantes (TpN15, TpN17, TpN47) y un péptido sintético (TnpA) en tiras de nailon. El Determine Syphilis TP (Abbott Lab, Abbott Park, IL, EE.UU.), método inmunocromatográfico rápido en 15 min que parece presentar más baja sensibilidad en sangre total y, por tanto, aún no está evaluada adecuadamente su sensibilidad y especificidad, y una PCR anillada comercial (Bioline Diagnostic s.r.l., Turin, Italia)

Un avance prometedor son las pruebas serológicas con anticuerpos monoclonales: Gpd (Tp0257), Tp92 (Tp0326) y Tp0453. Las ventajas frente a los antígenos lipoidales actuales es que detectan un 30% más de sífilis temprana y tardía, se correlaciona con la hemaglutinación de *Treponema pallidum* (TPHA), mayor facilidad y bajo coste de producción, son proteínas de superficie a diferencia de otros antígenos y detectan anticuerpos frente a antígenos lipoidales periplásmicos, por lo que no requieren fagocitosis de treponema para su liberación.

Un problema adicional diagnóstico es el paciente con VIH en el que la neurolúes puede dar falsos negativos en la prueba reagínica de serología luética (VDRL) del

líquido cefalorraquídeo (sensibilidad entre el 30-78%) y los AAN también son insensibles.

Los métodos de hibridación ADN-ADN para tipificación no diferencian subespecies. Se ha intentado sin éxito mediante genes codificando el antígeno 4D, la lipoproteína 15-KD, la región espaciadora intergénica ribosómica *rrs* (16S)- *rrl* (23S). Más prometedora es la PCR con amplificación de la región gen *arp* con secuencias variables repetidas 60 pb, discriminación con PCR anillada del gen *tpr* y patrones RFLP por digestión con *Mse* I dando siete patrones distintos.

La penicilina G parenteral es el antibiótico de elección para el tratamiento de la sífilis. Su eficacia se ha establecido basándose en la experiencia clínica, pues los estudios controlados y aleatorizados que prueban la eficacia de un tratamiento, no se establecieron hasta mucho tiempo después. La dosis, la duración y el tipo de penicilina que debe emplearse varían en función de que se trate de una sífilis primaria, secundaria, latente, tardía o neurosífilis, así como de las manifestaciones clínicas. Si el paciente es alérgico a penicilina, la alternativa la constituyen o doxiciclina o tetraciclina.

Además de la penicilina G como antibiótico de elección clásico en el tratamiento de esta ITS, en las sífilis primaria y secundaria puede utilizarse la ceftriaxona, aunque los estudios clínicos son limitados y si existe alergia a penicilina, puede haber reacción cruzada. La azitromicina puede ser efectiva en monodosis de 2 g, pero siempre que se administre una pauta alternativa debe extremarse el seguimiento y los controles. En los pacientes infectados por el VIH hay especialistas que recomiendan examen del líquido cefalorraquídeo antes de iniciar el tratamiento, para intensificarlo si se encuentran anormalidades e, incluso, control sistemático del líquido cefalorraquídeo a los 6 meses, aunque su beneficio no está probado. Las pautas de tratamiento no cambian respecto al no infectado con el VIH. En el caso de la sífilis latente, debe examinarse el líquido cefalorraquídeo previo al tratamiento para descartar neurolúes. La ceftriaxona puede ser una alternativa a la penicilina en casos de neurolúes.

Virus del herpes simple

Es la primera causa de úlceras genitales en países desarrollados y subdesarrollados

La capacidad de transmisión de los VHS-1 y VHS-2 difieren. VHS-1 puede ser sembrado más fácilmente y con más altos títulos que VHS-2, ya que éste se encuentra intrínsecamente más asociado a la actina de la matriz del citosqueleto.

Recientemente, se ha utilizado la PCR para cuantificar la carga viral en tiempo real y existe una PCR automatizada usando el Roche Light Cycler, que permite una confirmación rápida del diagnóstico e incrementa un 24% la detección del VHS. Frente al cultivo tiene la ventaja de un menor número de horas para su detección (24-48 h frente a 108-154 h) aunque el coste es mayor. Es más sensible que el aislamiento por cultivo (sensibilidad del 78% del cultivo frente a la PCR) o detección de antígenos del VHS (sensibilidad del 56% de EIA frente a PCR). El lavado cervicovaginal es más adecuado que la torunda endocervicovaginal para detección de ADN por PCR.

Las técnicas de detección de anticuerpos con antígenos purificados son de poco valor al no distinguir VHS-1 y VHS-2, por lo que han aparecido las técnicas de detección con antígenos específicos. Los métodos comerciales no parecen ser tan

sensibles y específicos cuando se comparan entre ellos y con el *Western-blot*, y su sensibilidad es baja en el primer episodio de herpes genital. El plasma parece también útil como el suero para estas pruebas. La estrategia que utilizan estas técnicas en grupos de población seleccionados contribuiría a la disminución de la diseminación de la infección, pero hay muy poca evidencia que la soporte. Se podría considerar por tanto para confirmar un diagnóstico de herpes genital, establecer el diagnóstico en pacientes con síntomas atípicos, identificar portadores asintomáticos e identificar personas con riesgo de adquirir VHS.

Aciclovir, valaciclovir y famciclovir, en distintas dosificaciones, están recomendados por los CDC, tanto en el tratamiento del primer episodio como de las recurrencias y como tratamiento supresor. En el caso del tratamiento del primer episodio, las pautas recomendadas pueden alargarse en su duración si la curación no es completa en 10 días. Por otro lado, valaciclovir y famciclovir probablemente sean eficaces en la proctitis herpética, pero faltan datos clínicos que lo confirmen. Las recurrencias son más frecuentes con el VHS-2 que con VHS-1. Para el tratamiento de las recurrencias puede administrarse de dos maneras: bien en cada episodio, con el fin de reducir la duración del cuadro clínico, o bien de forma continua con el fin de intentar reducir la frecuencia de éstas. Para que el tratamiento episódico de las recurrencias sea efectivo, debe iniciarse en el mismo día que se inician los síntomas o en la fase de pródromos. Por ello, el paciente debe disponer de medicación en su domicilio, y ser instruido convenientemente para el inicio precoz del autotratamiento. En el mejor de los casos, el beneficio de este tratamiento es limitado, pues consigue reducir la duración del curso clínico en 1 día.

El tratamiento supresor reduce la frecuencia de las recurrencias entre un 70-80% entre pacientes que tienen más de seis anuales. En muchos casos, los pacientes dejan de presentarlas. En pacientes con menos recurrencias, el tratamiento es probablemente efectivo, pero no existen datos definitivos que lo prueben. Respecto a la seguridad de estos tratamientos prolongados, existe experiencia documentada de pacientes con tratamiento supresor con aciclovir durante 6 años y con valaciclovir y famciclovir durante 1 año.

Aunque la resistencia a aciclovir no supone un problema en el momento actual para los individuos inmunocompetentes, no ocurre lo mismo en el caso de los pacientes infectados por el VIH y sometidos a tratamiento con aciclovir, donde el porcentaje de cepas resistentes se eleva al 6%. Otras posibilidades terapéuticas son cidofovir, trifluridina e interferón. En investigación hay nuevos fármacos como lobucavir, crofelemer, edoxudine y resiquimod. También se ha descrito una formulación de aciclovir en micropartículas que controla su liberación, y permiten prolongar la vida media plasmática, aunque aún no se ha probado si ello supone beneficios clínicos.

Las vacunas para los virus herpes, han sido objeto de estudio desde hace décadas, pero no se han podido conseguir beneficios en la prevención de la infección. La inmunidad humoral parece poco efectiva para evitar la infección en mucosas, siendo trascendental el papel que desempeña la inmunidad celular. Los principales esfuerzos se han llevado a cabo con glucoproteínas recombinantes de envuelta del VHS-2, tanto la glucoproteína B como la D. Un ensayo con vacuna recombinante de glucoproteína D2, mostró eficacia en la prevención de VHS-1 y VHS-2 en mujeres seronegativas para ambos virus, aunque la protección no fue total. Otras líneas de investigación también trabajan con virus vivos vectores de proteínas herpéticas, virus herpes vivos atenuados y vacunas basadas en plásmidos de ADN que codifican proteínas inmunogénicas del virus herpes.

Donovanosis

Es una infección que cursa con úlceras crónicas y linfadenopatía regional, y cuyo agente responsable es un bacilo gramnegativo intracelular: *C. granulomatis*. La enfermedad es endémica en la India, Papúa-Nueva Guinea, Australia y África del Sur. El diagnóstico es muy difícil, debido a la dificultad para cultivarlo, por lo que el diagnóstico se basa en la visualización de los cuerpos de Donovan en biopsias de las lesiones. Del análisis filogenético del organismo se deduce su proximidad con el género *Klebsiella*, por lo que se propone la reclasificación como *K. granulomatis* comb nov. *C. granulomatis* no tiene los genes regulón de la sucrosa (presente en *Klebsiella*) y puede diferenciarse de esta manera.

También se ha establecido que la azitromicina es el tratamiento de elección, aunque presenta el inconveniente de su elevado coste, inalcanzable en bolsas de pobreza en países en desarrollo. Las recomendaciones de los CDC incluyen como régimen recomendado doxiciclina o cotrimoxazol, siendo alternativas ciprofloxacino, eritromicina o azitromicina.

Molluscum contagiosum

Es un virus de la familia *Poxviridae* que produce pápulas o nódulos umbilicados en la epidermis cutánea. Se trata de una infección benigna que afecta con frecuencia a niños, pero que también se transmite por vía sexual, siendo reconocida como una ITS. Su incidencia está en aumento. Las lesiones tienden espontáneamente a la curación en un período variable que puede oscilar entre 6 meses y 5 años, aunque en individuos con deficiencias inmunológicas, como las derivadas por la infección del VIH, estas lesiones pueden prolongarse durante largos períodos.

En general, se recomienda realizar tratamiento con el fin de reducir la transmisibilidad, evitar la autoinoculación y mejorar la calidad de vida del paciente debido a que pueden producir molestias en las relaciones sexuales y provocar problemas psicológicos. El esquema de tratamiento es similar al del virus del papiloma humano y existen tratamientos en los que se puede aplicar el propio paciente, como podofilino 0,5%, ácido retinoico e imiquimod 5%, mientras que otras opciones deben ser administradas por el médico, como la resina de podofilino (10-25%), el ácido tricloro acético, criocirugía, curetaje o electrocirugía.

Vulvovaginitis y vaginosis

Vaginosis bacteriana

Aunque no es una ITS, es una de las causas más prevalentes de leucorrea y es un fuerte predictor de infección por gonococo y clamidias. En las gestantes se asocia a rotura prematura de membranas, prematuridad, aborto espontáneo y endometritis puerperal. Puesto que hasta el 50% de las mujeres que cumplen criterios de vaginosis están asintomáticas, se establece el problema de tratar sólo los casos con síntomas, o tratar también los asintomáticos (y en este caso, debería realizarse una búsqueda activa de casos asintomáticos).

Se ha demostrado que las mujeres con elevado riesgo de las complicaciones obstétricas asociadas a la vaginosis por haberlas padecido en gestaciones previas,

se benefician de pruebas de cribado para el diagnóstico de la vaginosis y su posterior tratamiento, disminuyendo el riesgo de presentar de nuevo estas complicaciones. Sin embargo, algunos estudios desaconsejan la búsqueda activa de casos de vaginosis en mujeres gestantes asintomáticas sin factores de riesgo, puesto que no se disminuye el riesgo de complicaciones.

La vaginosis bacteriana también se relaciona con patología ginecológica. Se ha encontrado microbiota característica de vaginosis en endometrio y trompas de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica, y la vaginosis bacteriana se ha asociado con endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica después de practicar procedimientos invasivos como histerectomía, biopsia endometrial, histerosalpingografía, colocación de dispositivo intrauterino (DIU), cesárea y legrado. El tratamiento profiláctico previo reduce estos riesgos.

Para el diagnóstico de la vaginosis bacteriana se ha utilizado clásicamente los criterios de Amsel o Nugent: exudado vaginal fino, homogéneo, blanco, adherente y uniforme; pH vaginal \geq 4,5; prueba del KOH al 10% con olor a pescado y más del 20% de células pista o células clave al microscopio. En años recientes han aparecido métodos comerciales que detectan el pH, enzimas de *Gardnerella vaginalis* o su ADN.

Las pautas de tratamiento propugnadas por los CDC incluyen metronidazol, y clindamicina. Las monodosis de metronidazol o clindamicina oral son menos efectivas. En la mujer gestante, se recomienda metronidazol o clindamicina. La clindamicina tiene mejor actividad que metronidazol frente a *M. hominis*, *Mobiluncus* spp. y *G. vaginalis*, pero el metronidazol tiene la ventaja de no afectar a los lactobacilos.

Candidiasis vulvovaginal

Aunque tampoco se considera una ITS, su frecuencia es elevada.

El principal avance que se ha producido en los últimos años en el tratamiento de las candidiasis vulvovaginales es su clasificación en complicada o no complicada, basándose en criterios de presentación clínica, especie aislada, condiciones del hospedador y respuesta al tratamiento.

Los casos no complicados responden bien a los tratamientos tópicos de corta duración o monodosis con azoles. Cualquier pauta de azoles tópicos es correcta, siendo estos más efectivos que la nistatina, que también tiene indicación para este uso. También puede usarse ciclopirox. Fluconazol e itraconazol son opciones por vía oral con la misma eficacia que los tratamientos tópicos.

La candidiasis vulvovaginal se origina habitualmente por cepas propias de cada paciente, pero la transmisión sexual es posible. Por ello, sólo se recomienda tratar a la pareja sexual cuando presente balanitis candidiásica. El tratamiento de la balanitis candidiásica puede realizarse tanto con azoles tópicos o bien con fluconazol.

En el caso de las candidiasis vulvovaginales complicadas, debe analizarse el factor que determina esta condición, aunque como regla general deben emplearse pautas largas.

Las candidiasis vulvovaginales recurrentes son las que se presentan de forma sintomática en cuatro o más ocasiones al año. Como primer paso en el tratamiento de este cuadro, es importante su confirmación microbiológica, e intentar conocer el mecanismo causal o predisponente, para intentar actuar sobre él. En la mayoría de las ocasiones, la levadura aislada es *C. albicans*, en las que la resistencia a los azoles es muy rara. Si no puede determinarse el factor desencadenante, se considera que se trata de un cuadro recurrente idiopático. Es importante recordar que en la patogenia de este proceso intervienen factores inmunológicos, y que las reinfecciones por reservorio en la pareja, así como las cepas de *C. albicans* resistentes a los azoles, aunque son factores posibles, no justifican la gran mayoría de los casos.

Trichomonas vaginalis

Se calcula que hay unos 170 millones de casos nuevos en el mundo y en Europa unos 5,53 millones. La tendencia en los últimos años ha sido un descenso en los países occidentales, pero la prevalencia en países subdesarrollados se mantiene elevada, entre el 15-20%.

De los métodos moleculares existen métodos comerciales como una sonda ADN que detecta *Trichomonas*, *G. vaginalis* y *Candida* (Affirm VP III, Becto-Dickinson). Para *Trichomonas* es una sonda híbrida con ARN que incorpora sondas captura y colorimétrico en una cuenta embebida en una pequeña tarjeta (está automatizada, se realiza en menos de 45 min, y la sensibilidad es del 90-98% frente al examen en fresco y al cultivo). Los métodos no comerciales son PCR caseras utilizadas en exudado vaginal, orina, introito vaginal, vagina distal y tampones. La PCR en un solo tubo es tan rápida y sensible como el cultivo y se realiza en 6 h. La PCR en tiempo real no requiere detección postamplificación de productos y es menos laboriosa y da menos errores.

El cultivo es el patrón oro pero requiere 2-7 días mientras que el cultivo InPouch aumenta la viabilidad 21 días y es estable a temperatura ambiente hasta 6 meses, permitiendo la visualización directa. El método más reciente es el Xenotop (Xenotop Diagn), sistema basado en la detección de antígenos de *Trichomonas* mediante anticuerpos monoclonales, que se realiza en 10 min detectando 10-100 *Trichomonas* en 0,5 ml de líquido vaginal y que es comparable al cultivo y, por tanto, peor que la PCR.

Dentro de los métodos de tipificación molecular se ha realizado una técnica de ADN de polimorfismo amplificado al azar (RAPD) en la que se observaron relaciones genéticas entre origen geográfico, resistencia al metronidazol y gravedad de la enfermedad, pero no a la virulencia.

Ladillas

La infestación por *Phthirus pubis* se adquiere por contacto sexual, y supone una incidencia nada desdeñable en las consultas de ITS. Presenta mayor incidencia en varones que en mujeres, y es significativamente más frecuente en varones homosexuales que en heterosexuales. Es importante señalar que al igual que ocurre en otras ITS, su diagnóstico debe servir de aviso para la búsqueda de otras ITS, que se encuentran asociadas entre un 31 y un 46% de los casos.

Los tratamientos recomendados incluyen permetrina, piretrinas con piperonil butóxido o lindano al 1% en champú aplicado durante 4 min antes de aclarar. La anemia aplásica producida por la toxicidad del lindano no se ha informado en ningún caso respetando el tiempo de aplicación de 4 min. No se recomienda en gestantes, lactancia y niños menores de 2 años. Se ha descrito resistencia al lindano, derivada de la aplicación de cantidades insuficientes en forma de champú, aunque las recurrencias pueden deberse con mayor frecuencia a la aplicación incorrecta más que a la resistencia.

Sarna

Está causada por *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, un parásito humano obligado que excava túneles en el estrato córneo de la piel, y se transmite por contacto directo, por lo que la estrecha convivencia y el contacto sexual son causas de contagio.

El tratamiento recomendado por los CDC es permetrina en crema al 2% aplicada a todas las áreas del cuerpo durante 8-14 h. Son alternativa la ivermectina oral, y lindano al 1% aplicado durante 8 h. Debido a sus posibles efectos tóxicos, no se recomienda usar lindano después de haber tomado un baño, si existe dermatitis extensa, gestación, lactancia ni en menores de 2 años. Aunque se ha descrito resistencia al lindano, la mayoría de las recurrencias se deben a fallos en la aplicación por parte del paciente, en ocasiones derivadas de una mala explicación o de dificultades para comprender las condiciones de aplicación del producto. La ivermectina se reserva para los casos graves y extensos (sarna noruega), sola o asociada a permetrina.

Otros patógenos genitales

Aunque no se reconocen como productores de ITS clásicas, existen otros organismos con diversos grados de implicación en enfermedades genitales y con posible transmisión sexual que deben ser recordados. *Haemophilus* spp. se ha aislado como único patógeno en casos de uretritis, epidídimo-orquitis, vaginitis-cervicitis y abscesos de Bartholino, y recientemente se ha relacionado a *H. influenzae* con vulvovaginitis recurrente. *N. meningitidis* puede producir vaginitis, infección anal en homosexuales y uretritis y se ha demostrado la posibilidad de adquisición por mecanismo oral-genital. En varones homosexuales también se ha implicado a *Escherichia coli* como productor de uretritis, mientras que el papel de *Weeksella virosa* como patógeno genital sigue sin aclararse. Del mismo modo que *S. scabiei* o *P. pubis* se transmiten durante las relaciones sexuales, también puede adquirirse *tinea cruris*, por lo que esta infección adquiere especial relevancia epidemiológica en las mujeres que practican la prostitución. Finalmente, también existen procesos como las enfermedades tropicales que pueden tener manifestaciones genitales.