

Panorama actual de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual

José Antonio Lepe Jiménez^a, Luis Otero Guerra^b, María Antonia Blanco Galán^c, Javier Aznar Martín^{a,d} y Fernando Vázquez Valdés^{e,f}

^aServicio de Microbiología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

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

^cUnidad de Microbiología. Hospital Santa Cristina. Madrid. España.

^dDepartamento de Microbiología. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.

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

^fÁrea de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo. España.

En la última década se ha constatado un aumento progresivo de los casos de infecciones de transmisión sexual en el territorio europeo. Las causas de este aumento no están claras, pero parece influido por cambios en las conductas sociales, los fenómenos migratorios y los viajes internacionales, junto con la aparición de grupos de riesgo no suficientemente valorados hasta ahora. La utilización habitual de técnicas de diagnóstico molecular para muchas de estas infecciones ha resuelto muchos problemas de sensibilidad e idoneidad de las muestras para el diagnóstico microbiológico, pudiéndose emplear muestras no invasivas, y ha contribuido, sin duda, a este aumento de casos. Por otro lado, los métodos moleculares también se van implantando en el estudio de la sensibilidad a los antibióticos y antivirales, así como para la caracterización molecular de los aislados. Todo lo anterior, junto a la aprobación de la vacuna frente al virus del papiloma humano, ha cambiado el panorama de las infecciones de transmisión sexual en el territorio europeo.

Palabras clave: Infecciones de transmisión sexual. Epidemiología. Diagnóstico. Tratamiento.

Update on the epidemiology, diagnosis and treatment of sexually-transmitted infections

In the last decade, cases of sexually-transmitted infections (STIs) have progressively increased in Europe. The reasons for this increase are unclear, but may involve changes in social behavior, migration and international travel, coupled with the emergence of risk groups that have not been taken into sufficient consideration to date. The routine use of molecular diagnostic techniques for many of these infections has solved many problems of

sensitivity and the suitability of samples for microbiological diagnosis: non-invasive samples can be used, which has undoubtedly contributed to the increase in the number of cases. Moreover, molecular methods have also been introduced for antibiotic and antiviral susceptibility testing, as well as for molecular characterization of clinical isolates. All of these factors, together with the approval of the vaccine against the human papillomavirus, have changed the landscape of STIs across Europe.

Key words: Sexually transmitted infections. Epidemiology. Diagnosis. Treatment.

Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un importante problema de salud que afecta no sólo a grupos específicos con conductas de riesgo sino también a capas muy amplias de la población, especialmente jóvenes. Muchas ITS facilitan la transmisión y adquisición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que también se transmite por esta vía, por lo que la epidemiología de las ITS es un buen marcador para la infección por este virus. En este artículo se revisa el panorama actual de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las ITS. Por razones de espacio, y por constituir unidades con cierta independencia, no se abordan cuestiones relativas al VIH ni a las hepatitis virales.

Gonococia

En el año 2006 se han declarado en España 1.423 casos de infección gonocócica, aproximadamente 3,59 casos por 100.000 habitantes¹. En los últimos años se ha asistido a un aumento de la gonococia en varones que mantienen relaciones sexuales con varones (HSH), en los que es necesario hacer un cribado de la enfermedad, puesto que, en algunos estudios, entre el 11 y el 85% de los casos tuvieron, al menos, un episodio de gonococia diagnosticada por métodos moleculares^{2,3}. El cultivo sigue siendo el patrón de referencia, a pesar de la baja viabili-

Correspondencia: Dr. F. Vázquez Valdés.
Servicio de Microbiología. Hospital Monte Naranco.
Avda. Dres. Fernández Vega, 112. 33012 Oviedo. España.
Correo electrónico: fernando.vazquez@sespa.princast.es

dad de las bacterias in vitro. La utilización de métodos moleculares para el diagnóstico ha mejorado la sensibilidad, además de ser útiles para el cribado, permitir realizar el diagnóstico en muestras no invasivas y requerir menos condiciones estrictas de transporte. Sin embargo, los falsos positivos y negativos, el alto coste, la contaminación de arrastre e inhibición de la reacción, con elevados requerimientos de controles de calidad, son las principales desventajas, además de requerir confirmación por cultivo en zonas de baja prevalencia, no aportando datos de resistencia antimicrobiana. Las recomendaciones de los Centers for Disease Control para la confirmación de casos positivos por amplificación de ácidos nucleicos (AAN) y las diferencias con las guías australianas han hecho difícil una estrategia en estos casos. Moncada et al⁴ han revisado estas recomendaciones y encuentran que para muestras de orina se puede usar cualquier método de AAN. Sin embargo, en otras muestras, algunos métodos no garantizan su confirmación. En mujeres, son válidas las muestras de orina si no se va a hacer examen con espéculo (grado de evidencia C). Las pruebas de AAN están recomendadas para orina y muestras no invasivas (nivel de evidencia II, grado B), si bien su sensibilidad es menor que con muestras endocervicales (nivel de evidencia III), y también se pueden hacer en muestras vaginales o tampones (nivel de evidencia III).

En muestras faríngeas y rectales la sensibilidad de los métodos de AAN es más alta que el cultivo (grado de evidencia C) debido, en parte, al sobrecrecimiento de otros microorganismos, y a que el inóculo en la uretra tiende a ser mayor que en el recto y la faringe, pero aún no se recomienda para estas muestras. Además, la detección en estas localizaciones es crucial debido a que suelen ser asintomáticos (hasta un 85%), más difíciles de tratar y, consecuentemente, pueden actuar como reservorios de la infección³. Además, se ha sugerido que la gonococia rectal es un factor independiente para la transmisión del VIH⁵. Con los métodos de AAN se ha puesto de manifiesto que en los HSH la sensibilidad del cultivo es baja, del 50%, debido a la alta colonización de microorganismos, incluyendo otras especies de *Neisseria*. Las pruebas de AAN podrían mejorar el control de la gonococia en esta población a pesar de la limitación en estas localizaciones y la necesidad de validarlas para cada población en que se usen.

Algunos sistemas comerciales, como el COBAS AmpliCor CT/NG, tienen una alta sensibilidad y especificidad para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, así como para cribado en poblaciones de alta prevalencia, con un valor predictivo positivo (VPP) superior al 80%, pero en poblaciones de baja prevalencia el VPP es inaceptable, sobre todo en lecturas de zona gris, y producen falsos positivos con otras especies de *Neisseria* y de *Lactobacillus*³. Una manera de obviar los problemas de especificidad es usar técnicas de AAN utilizando el seudogén *porA* ausente en *Neisseria* comensales y suficientemente divergente del gen de *N. meningitidis*⁶.

Entre los años 2000 y 2006 han aparecido cepas de gonococo proline aminopeptidasa negativas en varios países de Europa, en Nueva Zelanda y Australia que se cree se han diseminado de un solo clon y con una prevalencia de entre el 0,5 y el 12,8%. Esto plantea la necesidad de realizar la identificación con 2 pruebas diferentes para confirmar las cepas de gonococo⁷.

Debido al creciente aumento, en todo el mundo, de las resistencias a las fluoroquinolonas el tratamiento de la gonococia está basado en una sola clase de antibióticos, las cefalosporinas. En años recientes se están incorporando las técnicas moleculares para la detección de la resistencia a la penicilina y a las quinolonas. Una de ellas es la hibridación con sonda en la plataforma LightCycler[®] para detectar variaciones en *ponA* y *penA* (2 de los 5 genes que, al menos, están implicados en la resistencia cromosómica a la penicilina: *penA*, *penB*, *mtrR*, *ponA* y *penC*) con buena correlación con la CMI⁸. Otra es la detección de la resistencia a las quinolonas⁹ mediante secuenciación o microchips, métodos ambos que requieren recursos amplios, o mediante PCR a tiempo real con sondas tipo TaqMan[®], pero cuya mayor limitación es que pueden producir falsos positivos por una baja concentración de ADN.

Ochiai et al¹⁰ han propuesto una PCR a tiempo real para detectar cambios en la PBP2, responsable de la resistencia a cefalosporinas, que en el gonococo es una estructura en mosaico compuesta de los fragmentos de los genes *penA* de *N. cinerea* y *N. perflava*, con una sensibilidad para detectar este gen ≥ 10 copias/reacción.

Infección por clamidias

La notificación de casos de infección genital por *C. trachomatis* no es obligatoria en la mayoría de los países de la Unión Europea. Por lo tanto, hay poca información disponible a partir de los sistemas de vigilancia. En los pocos países que sí la hay, la infección genital causada por *C. trachomatis* es la ITS más comúnmente diagnosticada. Los datos de vigilancia también confirman la alta proporción de casos entre mujeres jóvenes, aunque este incremento en la notificación puede estar sesgado por el aumento de estudios de cribado y el empleo de técnicas moleculares altamente sensibles¹¹. Por otro lado, recientes brotes de linfogranuloma venéreo (LGV) por el serotipo L2 entre HSH en territorio europeo han venido a confirmar la importancia de las ITS por *C. trachomatis*¹².

Actualmente, para la detección de *C. trachomatis* en muestras endocervicales, uretrales y de orina, las técnicas moleculares se consideran de elección debido a su mejor sensibilidad y buena especificidad (grado de recomendación A). Sin embargo, estas técnicas no están validadas para muestras rectales¹³.

Suecia informó, en 2006, de una nueva variante de *C. trachomatis* (variante swCT) que contiene una supresión de 377 pares de bases en el plásmido críptico, que es la región diana para los sistemas de AAN fabricados por Roche (Cobas AmpliCor y Cobas Taqman 48), y los individuos infectados con esta variante pueden tener falsos negativos con dichas pruebas; sin embargo, las técnicas que no usan el plásmido críptico como diana de detección (Probetec[®]-B-D; Gen Probe[®] Tec; Gen Probe[®] Áptima Combo 2; Real Art Ct Kit, Quiagen[®]) sí pueden detectar dichas variantes¹⁴.

Las pruebas de amplificación empleadas en la práctica diaria para el diagnóstico de las ITS por *C. trachomatis* pueden ser positivas para pacientes con LGV, pero éstas no son capaces de distinguir entre serovariedades LGV y

no-LGV, además de no estar aprobadas para diagnóstico de LGV en muestras rectales; sin embargo, los datos disponibles aprueban su uso (nivel de evidencia III, grado B). La diferencia en cuanto al tratamiento de estas entidades clínicas hace necesario su diferenciación. El diagnóstico definitivo de LGV requiere confirmación del serotipo por secuenciación o RFLP (*restriction fragment length polymorphism*)¹⁵. Recientemente, se ha descrito una técnica de PCR múltiple en tiempo real capaz de detectar serotipos LGV y no-LVG en muestras rectales¹⁶.

En la infección por *C. trachomatis*, diferentes estudios han demostrado similares porcentajes de curación con una sola dosis de azitromicina que con tratamientos de 7 días con doxiciclina (grado de evidencia A). En el LGV, la doxiciclina (21 días) sigue siendo el tratamiento de elección¹⁷.

Micoplasmas genitales

No hay datos acerca de la prevalencia de la infección, al no ser de declaración obligatoria en Europa. *Mycoplasma genitalium* es causa de uretritis, cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica. En el caso de *M. penetrans*, su patogenicidad no está bien establecida. Desde el año 1999, las 2 biovariedades del género *Ureaplasma* se reconocen como especies independientes: *U. parvum* y *U. urealyticum*. En el pasado, la falta de diferenciación entre las 2 especies dificultaba la comprensión del papel patógeno de *Ureaplasma* en las uretritis. Actualmente se considera que *U. parvum* es un colonizador asintomático del tracto genital, mientras que *U. urealyticum* es causa frecuente de uretritis¹⁸.

El diagnóstico clásico de la infección por micoplasmas se realiza mediante cultivo, y permite recuperar *M. hominis* y las 2 biovariedades de *U. urealyticum* (sin poder diferenciarlas). Mientras *M. hominis* y *Ureaplasma* crecen bien en cultivo, *M. genitalium* lo hace con dificultad y escaso rendimiento, por lo que se recurre a técnicas moleculares para su diagnóstico, principalmente en muestras de cuello de útero, uretra y orina. Puesto que la serotipificación para diferenciar *U. parvum* de *U. urealyticum* presenta dificultades, se ha de recurrir igualmente a métodos moleculares para diferenciar las 2 especies. También se han descrito técnicas de PCR y de TMA (ensayo amplificación mediado por la transcripción) diseñadas específicamente para la detección de *M. genitalium*¹⁹. Ninguna de estas técnicas está comercializada, por lo que su uso para el diagnóstico debe hacerse con precaución y empleando todos los controles de calidad posibles para evitar resultados erróneos.

Las infecciones por *M. hominis* se tratan con tetraciclinas, si bien cada vez se encuentran más cepas resistentes. Las quinolonas son una alternativa válida. Respecto a *U. urealyticum*, presenta elevados porcentajes de resistencia al ciprofloxacino, por lo que los macrólidos pueden ser una alternativa válida (aunque hay algunas resistencias). Respecto al tratamiento de la infección por *M. genitalium*, se han descrito fallos terapéuticos con tetraciclinas, por lo que se aconseja el tratamiento con azitromicina, que ha demostrado mejores porcentajes de curación²⁰. Las quinolonas también son activas (moxifloxacino mejor que ciprofloxacino u ofloxacino), aunque se han descrito resistencias por mutaciones en *gyr A* y *par C*²¹.

Sífilis

La principal novedad que hay que destacar en la infección luética corresponde al apartado epidemiológico, con un incremento de la incidencia en los últimos años. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología¹ y del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), se observa, a partir de 2002, un incremento constante hasta la cifra de 4,31 casos declarados por 100.000 habitantes en 2006. Las cifras que aportan los sistemas de información microbiológica también constatan un fuerte incremento de esta infección desde 2001, con 753 casos en 2006. En Europa también se observa un incremento de la incidencia, en ocasiones relacionado con brotes en población de HSH²².

El diagnóstico microbiológico directo de la infección por *Treponema pallidum* se puede realizar mediante la observación de la espiroqueta en muestras procedentes de lesiones (microscopía de campo oscuro o tinciones inmunofluorescentes), o mediante la demostración de genoma específico empleando técnicas de AAN de desarrollo propio. Tienen utilidad en períodos precoces de la infección, previos al desarrollo de anticuerpos. El diagnóstico habitual de la infección por *T. pallidum* es serológico; la principal novedad en este campo es la generalización del uso de técnicas de EIA como prueba inicial de cribado. Pueden detectar tanto casos antiguos bien tratados como activos no tratados. Si el resultado del EIA es positivo, el suero debe estudiarse con técnicas no treponémicas (RPR) para valorar el grado de actividad, y con técnicas treponémicas clásicas (TPHA, FTA) para confirmar la positividad (especialmente si la prueba RPR es negativa).

El tratamiento de elección de la sífilis continúa siendo la penicilina G. La dosis, duración del tratamiento y formulación (sal sódica, procaína o benzatina) dependen del estadio y manifestaciones clínicas de la enfermedad. La doxiciclina, ceftriaxona y azitromicina, también son fármacos activos, y pueden emplearse en casos seleccionados, aunque en estos casos se debe hacer un seguimiento del paciente, debido a que pueden no serlo siempre.

Donovaniosis

La donovaniosis es una enfermedad ulcerativa indolente y progresiva causada por *Klebsiella granulomatis*. Aunque la donovaniosis es intrínsecamente una ITS benigna, la enfermedad está asociada con altas morbilidad y mortalidad en países en desarrollo, donde los pacientes a menudo retrasan la búsqueda de tratamiento, por lo que puede ocurrir una importante destrucción de tejidos²³. La enfermedad raramente ocurre en países desarrollados, y es endémica de áreas tropicales y países poco desarrollados. Los datos epidemiológicos de estas áreas son muy limitados²³.

El estudio microbiológico en España sólo está recomendado para pacientes que presenten formas inusuales de ulceración, donde otros diagnósticos hayan sido descartados y en los que haya el antecedente de viajes a zonas endémicas. No hay un método de referencia para el diagnóstico de la donovaniosis, y en general la única técnica

disponible es la tinción de Giemsa de la biopsia de la úlcera (nivel de evidencia IV, grado C). Las técnicas moleculares generalmente no están incorporadas al diagnóstico de rutina, aunque se ha propuesto una PCR múltiple que abarca otros microorganismos productores de úlcera genital para el diagnóstico²⁴.

Aunque sensible a muchos antibióticos, el esquema óptimo de tratamiento no está bien establecido. La doxiciclina (nivel de evidencia III, grado C) es el tratamiento de elección.

Chancroide

La infección por *Haemophilus ducreyi* sigue siendo excepcional en nuestro medio, y esto puede plantear problemas a la hora del diagnóstico y estudio de las muestras. Debido a las dificultades del cultivo y su baja sensibilidad²⁵, actualmente se recomienda el uso de métodos de AAN²⁶. Se ha descrito un formato múltiple (virus del herpes simple, *H. ducreyi*, *T. pallidum*, *K. granulomatis*) no comercial para úlceras genitales que detecta entre 1-10 organismos, aunque con problemas de inhibición²⁴. Debido a los costes prohibitivos de los métodos moleculares para algunos países, se han desarrollado técnicas inmunocromatográficas basadas en el receptor de la hemoglobina HgbA que es abundante en la proteína de la membrana externa OMP, aunque su sensibilidad es menor²⁷.

La azitromicina, ceftriaxona o ciprofloxacino son los tratamientos adecuados, pero los métodos de sensibilidad no están estandarizados, ni hay criterios de interpretación para éstos. Sin embargo, debido al creciente aumento de resistencias, es necesario realizarlos con fines epidemiológicos²⁵.

Herpes genital

En general, las ITS por los virus del herpes simple (VHS) no son declarables en la mayoría de los países de la Unión Europea; por lo tanto, los datos epidemiológicos disponibles son escasos. La incidencia es difícil de cuantificar, en parte debido a los casos no detectados o asintomáticos. Entre los países que informan casos a la Organización Mundial de la Salud, se ha declarado una alta incidencia (20-70 por 100.000 habitantes) en Kirguistán, Moldavia, Estonia, Armenia, Reino Unido y Federación Rusa en el período 2000-2005. A diferencia de lo que ocurre en el África subsahariana, parece que la infección no juega un papel importante en la transmisión del VIH¹¹.

En España, durante 2006, el Sistema de Información Microbiológica recogió 159 aislamientos de herpes simple tipos 1 y 2. Los datos aportados por este sistema de información coinciden con el sistema EDO en describir un aumento de diagnósticos microbiológicos de herpes genital a partir de 2002¹. En una revisión realizada en 2002²⁸ se constatan notables variaciones en la seroprevalencia de infección por el VHS-2 en Europa. En general, ésta tiende a ser más alta en el norte de Europa que en el oeste y sur. Los mayores porcentajes se encuentran entre mujeres de Groenlandia, donde en el grupo de edad de 25-39 años se encuentran prevalencias del 74%.

Aunque los porcentajes de infección por el VHS-2 son altos en Europa y otras partes del mundo, probablemente subestiman la verdadera prevalencia del herpes genital al no cuantificar la contribución del VHS-1 a la infección, y esto tiene no sólo implicaciones epidemiológicas, sino también desde el punto de vista de su manejo. La proporción de casos de herpes genital causada por el VHS-1 está incrementándose en el mundo desarrollado, posiblemente debido al aumento de las prácticas orogenitales y a los bajos porcentajes de adquisición de VHS-1 en la infancia²⁹.

Cuando las lesiones están presentes, el diagnóstico del herpes genital debe realizarse por métodos que permitan la detección directa del VHS (nivel de evidencia Ia, grado A). El cultivo celular se considera el método de referencia y sigue siendo el método diagnóstico habitual en muchos países. Además, tiene la ventaja de que los aislamientos pueden ser tipificados y sometidos a pruebas de sensibilidad a los antivirales. Sin embargo, el cultivo es lento y no está disponible en muchos laboratorios, aunque su especificidad es virtualmente del 100%. El diagnóstico molecular se emplea habitualmente en el diagnóstico de la enfermedad neurológica por los VHS. Sin embargo, no está totalmente implantado para el herpes genital. Al menos hay 14 grandes estudios que demuestran que la sensibilidad media del cultivo frente a la PCR es del 70% para el diagnóstico de la infección por los VHS en muestras genitales y que, por tanto, las técnicas moleculares deberían ser implantadas después de una validación local (nivel de evidencia Ib, grado A)³⁰. Actualmente, los métodos de PCR en tiempo real permiten tiempos de repuesta cortos y bajos índices de contaminación en comparación con los métodos clásicos de PCR³⁰.

En cuanto a los métodos serológicos basados en el estudio de anticuerpos tipo específicos, su mayor utilidad es el diagnóstico en individuos asintomáticos, aunque es un tema en continua revisión³¹. Los porcentajes locales de seroprevalencia y la presencia o no de factores de riesgo pueden influir en el VPP de estas pruebas y deberían tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

El tratamiento antiviral ofrece beneficios clínicos en la mayoría de pacientes sintomáticos, pudiendo controlar parcialmente los signos y síntomas de la infección; sin embargo, el tratamiento no puede erradicar el virus latente ni incidir sobre el riesgo, frecuencia o gravedad de las recurrencias una vez retirado el tratamiento.

Distintos ensayos clínicos demuestran que existen 3 antivirales adecuados en el tratamiento del herpes genital: aciclovir, famciclovir, valaciclovir (nivel de evidencia I, grado A). Parece claro que el tratamiento tópico no ofrece beneficio clínico¹⁷.

Una vez establecida la infección, los pacientes con un primer episodio sintomático de infección por el VHS-2 experimentarán episodios recurrentes, mientras que las recurrencias por el VHS-1 son menos frecuentes¹⁷. Además, la excreción asintomática intermitente en personas infectadas por el VHS-2 es común aun en aquellos con infecciones subclínicas. El tratamiento antiviral para los episodios recurrentes se puede administrar episódicamente para atenuar la sintomatología y la duración de las lesiones, o como tratamiento supresor para disminuir el número de recurrencias. Este último tiene la ventaja de disminuir el riesgo de transmisión³². El tratamiento supresor disminuye el número de recurrencias en un 70-80%¹⁷.

A pesar del amplio uso del aciclovir, los fallos de tratamiento causados por cepas de VHS-2 resistentes son raros en los pacientes inmunocompetentes. Además, estudios de sensibilidad in vitro demuestran que la prevalencia de resistencia al aciclovir es menor del 1% y no ha cambiado desde la introducción de este fármaco³³. Entre los pacientes inmunocompetentes, el hallazgo de aislados de VHS-2 resistentes al aciclovir representan variantes transeúntes de la mucosa y no predicen fallos en el tratamiento³⁴. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos, los porcentajes de resistencia oscilan entre el 4 y el 14%³³. En las personas infectadas por el VIH se ha encontrado una fuerte correlación entre la resistencia in vitro al aciclovir del VHS-2 y la ausencia de resolución de las lesiones a pesar del tratamiento³⁵. En la práctica clínica, los estudios de sensibilidad al aciclovir se utilizan casi exclusivamente en pacientes con ulceraciones mucocutáneas profundas que persisten a pesar de un tratamiento antiviral prolongado.

Una vacuna terapéutica o preventiva para el herpes genital es claramente necesaria. Las vacunas de virus atenuados, de subunidades o de proteínas recombinantes desarrolladas frente al VHS-2 buscan provocar la respuesta de linfocitos CD4+, así como de anticuerpos neutralizantes frente a las glucoproteínas gB y gD³⁶. Se han evaluado distintas candidatas en modelos experimentales, y algunas han llegado a la fase de ensayo clínico en humanos; sin embargo, no han demostrado protección, o bien ésta sólo ha afectado a un subgrupo³⁷.

Tricomoniásis

Al contrario que otras ITS, actualmente la infección tricomoníasis ha descendido en nuestro medio, y no ha tenido un repunte en los últimos años. En Australia, este descenso desde los años 1947 a 2005 se ha asociado con la introducción de nitroimidazoles y el cribado con Papanicolaou³⁸.

Se han diseñado 3 tipos de pruebas, aparte del cultivo y el examen en fresco, para su diagnóstico: a) sondas genéticas (Affirm[®] VP III, Becton-Dickinson); b) detección antigénica rápida Xenotope[®] (Xenotope Diagn) mediante anticuerpos monoclonales para antígenos de *Trichomonas vaginalis*, y c) detección mediante técnicas de PCR, por lo general de desarrollo propio, todas con una mayor sensibilidad que el cultivo (nivel de evidencia II, grado B). La PCR en tiempo real Roche LightCycler[®] mejora la precisión y elimina la necesidad de un procesado postamplificación. Mediante una única torunda como la BD ProbeTec[®] ET Culturette Direct Dry Swab System, se puede realizar la detección de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y *T. vaginalis*³⁹ con un límite de detección para *T. vaginalis* < 0,2 organismos por reacción (40 copias/ml) y un 40% más de sensibilidad que el cultivo y PCR a tiempo real⁴⁰.

Las pruebas de AAN mediante PCR de desarrollo propio han puesto de manifiesto que la sensibilidad del cultivo sólo alcanza un 70% y que son necesarias múltiples muestras para aumentar la sensibilidad. Para que se puedan aplicar los métodos de AAN, se necesita que el ADN de *T. vaginalis* esté estabilizado. En muestras como la orina requiere la incorporación de un conservante; parece que la mejor conservación es a 4 °C (estable al menos

durante 30 días), siempre y cuando se añada dicho conservante en las primeras 24 h⁴¹.

El tratamiento de la tricomoniasis no ha cambiado en los últimos años, pero la aparición de resistencias explica el fracaso terapéutico en algunos casos. Los altos fallos de tratamiento encontrados, tanto en mujeres infectadas por el VIH como en las que no lo están, indican que la dosis de 2 g de metronidazol puede no ser adecuada en algunas de ellas, por lo que es necesario un nuevo cribado, ya que entre el 9,1 y el 33,3% de los fallos de tratamiento se deben a una baja-moderada resistencia⁴². La resistencia en España se sitúa en el 2,2%⁴³.

Verrugas genitales

La manifestación más común de la infección genital por los papilomavirus humanos (VPH) son las verrugas anogenitales. Los tipos 6 y 11 causan la mayoría de ellas y, generalmente, tienen un riesgo bajo de evolución a la malignidad. Se estima que afectan al 1% de los adultos activos sexualmente entre 15 y 49 años⁴⁴.

Sin embargo, pocos países de la Unión Europea recogen datos de vigilancia acerca de la incidencia en su población. En Reino Unido son la causa más común de ITS de origen viral diagnosticadas en las clínicas de ITS, con un aumento gradual de casos desde la década de los ochenta⁴⁵. Se conoce poco acerca de la frecuencia real de los VPH en la población general, ya que los datos de vigilancia y prevalencia se refieren a los casos de infección con manifestaciones clínicas, pero se pierden las infecciones asintomáticas y subclínicas.

El diagnóstico de las verrugas genitales se sigue realizando por observación. La biopsia de la verruga genital no está recomendada de rutina y tiene indicaciones muy precisas. No hay datos que sugieran que la identificación del genotipo infectante aporte valor añadido al diagnóstico habitual (nivel de evidencia IV, grado C). Los tipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33 y 35 se encuentran muy ocasionalmente en las verrugas externas y pueden estar asociados a neoplasias escamosas intraepiteliales; en estos casos, la infección puede estar asociada a genotipos múltiples. Por tanto, hay ocasiones en que el estudio molecular podría tener justificación, caso de la prevención del cáncer anal, cuya incidencia parece aumentada en ciertas poblaciones de pacientes con VIH positivo⁴⁶, así como en la prevención del cáncer de pene en pacientes procedentes de países en vías de desarrollo de Latinoamérica, África y Asia⁴⁷. Estudios recientes ponen en evidencia la necesidad del conocimiento previo del tipo y de la carga viral en la predicción del resultado del tratamiento con imiquimod⁴⁸.

El objetivo principal del tratamiento de las verrugas es conseguir que las lesiones visibles y la sintomatología desaparezcan. El efecto del tratamiento sobre la infectividad no se conoce con exactitud. En general, estas verrugas responden a varias modalidades de tratamiento, y éste se debe seleccionar basándose en el número y tamaño de las verrugas, localización anatómica, morfología, preferencia del paciente y experiencia del médico. Otros factores que podrían afectar a la respuesta son la inmunodepresión y el cumplimiento del tratamiento. En la mayoría de casos, los pacientes requieren un curso de terapia más que un tratamiento aislado. Éste se basa en la citodes-

trucción química o física: podofilinotoxina 0,5% (nivel de evidencia I, grado A), podofilino 10-25% (nivel de evidencia I, grado A), crioterapia con nitrógeno líquido, ácido bicloroacético o tricloroacético (nivel de evidencia I, grado A), electrocauterización, láser CO₂ o escisión quirúrgica; o bien en el tratamiento inmunomodulador: imiquimod 5% (nivel de evidencia I, grado A).

En general, puede afirmarse que el tratamiento de las verrugas genitales no es satisfactorio, pues si bien la respuesta inicial es elevada (50-75%), las recurrencias son frecuentes. A la vista de los estudios disponibles, el tratamiento con imiquimod es el que menor porcentaje de recurrencias presenta (10%) respecto al resto⁴⁹.

Actualmente hay en evaluación nuevos tratamientos, como el polyphenon E, una mezcla de polifenoles derivados del té verde, que presenta un buen porcentaje de remisión y bajo porcentaje de recurrencias⁵⁰. Por otro lado, dado que la inmunoterapia intralesional parece efectiva, se están probando nuevos tratamientos en esta línea. De ellos, la inoculación intralesional con diversos antígenos de *Mycobacterium* ha mostrado buenos resultados en pacientes VIH positivos con verrugas anogenitales gigantes⁵¹.

En Europa se han aprobado 2 vacunas para la prevención de la infección por los papilomavirus humanos: la vacuna cuadrivalente Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) y la bivalente Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals). Ambas protegen contra los tipos de HPV de alto riesgo 16 y 18. La primera también lo hace frente a los VPH 6 y 11 que causan la mayoría de las verrugas genitales, por lo que es más interesante para prevenirlas. Los ensayos clínicos indican una alta eficacia en prevenir la infección persistente, lesiones precursoras de cáncer cervical, vaginal y vulvar, y verrugas genitales producidas por los VPH 6, 11, 16 y 18 entre mujeres que no han sido infectadas por los respectivos tipos de VPH vacunales. No hay pruebas de protección si los tipos vacunales se han adquirido previamente a la vacunación⁵². Sin embargo, los datos disponibles indican la protección cruzada frente al VPH 31, 45 y 52, aspecto no dilucidado en el caso de la infección natural.

Sarna

Aparece más frecuentemente en HSH, pero no se asocia significativamente a otras ITS⁵³. Además de la microscopia, actualmente hay otras técnicas como la dermatoscopia, microscopio de epiluminiscencia, detección de antígenos y PCR para el diagnóstico⁵⁴. Para su tratamiento, la permetrina es la más efectiva por vía tópica, y la ivermectina por vía oral. Respecto al uso del malation, se necesita más investigación para comprobar su efectividad⁵⁵.

Pediculosis

Esta infestación es más frecuente en HSH, y también se asocia con otras ITS⁵⁶. La aparición de resistencias en el piojo de la cabeza no se ha traducido en aparición de éstas en el piojo del pubis; sólo se ha publicado 1 caso de resistencia in vitro a las piretrinas, pero que se curó con

permetrina al 5%⁵⁷. Desde 1996, no se ha publicado ningún fallo de tratamiento⁵⁸.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Vigilancia epidemiológica de las ITS 1995-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2007 [citado Jun 2008]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/its.pdf>
2. Mimiaga MJ, Mayer KH, Reisner SL, González A, Dumas B, Vanderwarker R, et al. Asymptomatic gonorrhoea and chlamydial infections detected by nucleic acid amplification tests among Boston area men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2008;35:495-8.
3. Hjelmevoll SO, Olsen ME, Sollid JU, Haaheim H, Melby KK, Moi H, et al. Clinical validation of a real-time polymerase chain reaction detection of *Neisseria gonorrhoeae* porA pseudogene versus culture techniques. *Sex Transm Dis.* 2008;35:517-20.
4. Moncada J, Donegan E, Schachter J. Evaluation of CDC-recommended approaches for confirmatory testing of positive *Neisseria gonorrhoeae* nucleic acid amplification test results. *J Clin Microbiol.* 2008;46:1614-9.
5. Craib KJ, Meddings DR, Strathdee SA, Hogg RS, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, et al. Rectal gonorrhoea as an independent risk factor for HIV infection in a cohort of homosexual men. *Genitourin Med.* 1995;71:150-4.
6. Mangold KA, Regner M, Tajuddin M, Tajuddin AM, Jennings L, Du H, et al. *Neisseria* species identification assay for the confirmation of *Neisseria gonorrhoeae*-positive results of the COBAS AmpliCor PCR. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1403-9.
7. Otero L, Álvarez-Arguelles M, Villar H, Díaz-Gigante J, Carreño F, Vázquez F. The prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* negative for proline iminopeptidase in Asturias, Spain. *Sex Transm Infect.* 2007;83:76.
8. Vernel-Pauillac F, Merien F. A novel real-time duplex PCR assay for detecting penA and ponA genotypes in *Neisseria gonorrhoeae*: comparison with phenotypes determined by the E-test. *Clin Chem.* 2006;52:2294-6.
9. Siedner MJ, Pandori M, Castro L, Barry P, Whittington WL, Liska S, et al. Real-time PCR assay for detection of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in urine samples. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1250-4.
10. Ochiai S, Ishiko H, Yasuda M, Deguchi T. Rapid detection of the mosaic structure of the *Neisseria gonorrhoeae* penA gene, which is associated with decreased susceptibilities to oral cephalosporins. *J Clin Microbiol.* 2008;46:1804-10.
11. Anónimo. WHO. Trends in sexually transmitted infections and HIV in the European Region, 1980-2005. Technical briefing document 01B/06. Copenhagen: World Health Organization; 2006.
12. Kapoor S. Re-emergence of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:409-16.
13. Carder C, Mercey D, Benn P. Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Infect.* 2006;82 Suppl IV:iv10-2.
14. Marions L, Rotzen-Ostlund M, Grillner L, Edgardh K, Tiveljung-Lindell A, Wikstrom A, et al. High occurrence of a new variant of Chlamydia trachomatis escaping diagnostic tests among STI clinic patients in Stockholm, Sweden. *Sex Transm Dis.* 2008;35:61-4.
15. Herring A, Richens J. Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect.* 2006;82 Suppl IV:iv23-5.
16. Chen CY, Chi KH, Alexander S, Ison C, Ballard RC. A real-time quadruplex PCR assay for the diagnosis of rectal lymphogranuloma venereum (LGV) and non-LGV Chlamydia trachomatis infections. *Sex Transm Infect.* 2008; acceso electrónico, 18 Feb 2008.
17. Anónimo. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR.* 2006;55:1-93.
18. Yoshida T, Deguchi T, Meda S, Kubota Y, Tamaki M, Yokoi S, et al. Quantitative detection of *Ureaplasma parvum* (biovar 1) and *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) in urine specimens from men with and without urethritis by real-time polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis.* 2007;34:416-9.
19. Wroblewski JK, Manhart LE, Dickey KA, Hudspeth MK, Totten PA. Comparison of transcription-mediated amplification and PCR assay results for various genital specimen types for detection of *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3306-12.
20. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect.* 2003;79:318-9.
21. Deguchi T, Maeda S, Tamaki M, Yoshida T, Ishiko H, Ito M, et al. Analysis of the gyrA and parC genes of *Mycoplasma genitalium* detected in first-pass

- urine of men with non-gonococcal urethritis before and after fluoroquinolone treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:742-4.
22. Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? *BMJ.* 2002;324:1324-7.
 23. Lupi O, Madkan V, Tyring SK. Tropical dermatology: bacterial tropical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:559-78.
 24. Mackay IM, Harnett G, Jeffreys N, Bastian I, Sriprakash KS, Siebert D, et al. Detection and discrimination of herpes simplex viruses, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and *Calymatobacterium (Klebsiella) granulomatis* from genital ulcers. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1431-8.
 25. Alfa M. The laboratory diagnosis of *Haemophilus ducreyi*. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16:31-4.
 26. Totten PA, Kuypers JM, Chen CY, Alfa MJ, Parsons LM, Dutro SM, et al. Etiology of genital ulcer disease in Dakar, Senegal, and comparison of PCR and serologic assays for detection of *Haemophilus ducreyi* infection. *J Clin Microbiol.* 2000;38:268-73.
 27. Patterson K, Olsen B, Thomas C, Norn D, Tam M, Elkins C. Development of a rapid immunodiagnostic test for *Haemophilus ducreyi*. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3694-702.
 28. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis.* 2002;186:S3-28.
 29. Malkin JE. Epidemiology of HSV in developed countries. *Herpes.* 2004;11:2-23A.
 30. Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, Thomas D, Maxwell S, Tenant-Flowers M, et al. Diagnosis of genital herpes by real-time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect.* 2004;80:406-10.
 31. Wald A. Testing for genital herpes: how, who, and why. *Curr Clin Top Infect Dis.* 2002;22:166-80.
 32. Romanowski B, Marina RB, Roberts JN. Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: a randomized study. *Sex Transm Infect.* 2003;30:226-31.
 33. Stranska R, Schuurman R, Nienhuis E, Goedegebuure I, Polman M, Weel J, et al. Survey of acyclovir-resistant herpes simplex virus in the Netherlands: prevalence and characterization. *J Clin Virol.* 2005;32:7-18.
 34. Gupta R, Hill EL, McClemon D, Davis G, Selke S, Corey L, et al. Acyclovir sensitivity of sequential herpes simplex virus type 2 isolates from the genital mucosa of immunocompetent women. *J Infect Dis.* 2005;192:1102-7.
 35. Safrin S, Elbeik T, Phan L, Robinson D, Rush J, Elbaggari A, et al. Correlation between response to acyclovir and foscarnet therapy and in vitro susceptibility result for isolates of herpes simplex virus from human immunodeficiency virus infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:1246-50.
 36. Chentoufi AA, Zhang X, Lamberth K, Dasgupta G, Bettahi I, Nguyen A, et al. HLA-A*0201-restricted CD8+ cytotoxic T lymphocyte epitopes identified from herpes simplex virus glycoprotein D. *J Immunol.* 2008;180:426-37.
 37. Stanberry LR. Clinical trials of prophylactic and therapeutic herpes simplex virus vaccines. *Herpes* 2004;11 Suppl 3:161-9A.
 38. Marrone J, Fairley CK, Saville M, Bradshaw C, Bowden FJ, Horvath LB, et al. Temporal associations with declining *Trichomonas vaginalis* diagnosis rates among women in the State of Victoria, Australia, 1947 to 2005. *Sex Transm Dis.* 2008;35:572-6.
 39. Caliendo AM, Jordan JA, Green AM, Ingersoll J, Diclemente RJ, Wingood GM. Real-time PCR improves detection of *Trichomonas vaginalis* infection compared with culture using self-collected vaginal swabs. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005;13:145-50.
 40. Simpson P, Higgins G, Qiao M, Waddell R, Kok T. Real-time PCRs for detection of *Trichomonas vaginalis* beta-tubulin and 18S rRNA genes in female genital specimens. *J Med Microbiol.* 2007;56:772-7.
 41. Ingersoll J, Bythwood T, Abdul-Ali D, Wingood GM, Diclemente RJ, Caliendo AM. Stability of *Trichomonas vaginalis* DNA in urine specimens. *J Clin Microbiol.* 2008;46:1628-30.
 42. Kissinger P, Secor WE, Leichter JS, Clark RA, Schmidt N, Curtin E, et al. Early repeated infections with *Trichomonas vaginalis* among HIV-positive and HIV-negative women. *Clin Infect Dis.* 2008;46:994-9.
 43. Pérez S, Fernández-Verdugo A, Pérez F, Vázquez F. Prevalence of 5-nitroimidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* in Oviedo, Spain. *Sex Transm Dis.* 2001;28:115-6.
 44. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev.* 1988;10:122-63.
 45. Health Protection Agency. Trends in genital warts and genital herpes diagnoses in the United Kingdom. Health Protection Report. 2007;35:4-5 [citado, Jun 2008]). Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2007/hpr3507.pdf>
 46. Frisch M, Fenger C, van den Brule, Sørensen P, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomavirus. *Cancer Res.* 1999;59:753-7.
 47. Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamson M, Papenfuss MR, Dunne EF, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:1107-14.
 48. Sanclemente G, Herrera S, Tyring SK, Rady PL, Zuleta JJ, Correa LA, et al. Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1054-60.
 49. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, Tomai M, Miller R, Smith M, et al. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis.* 1998;178:551-5.
 50. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, et al. Topical polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1329-38.
 51. Gupta S, Malhotra A, Verma K, Sharma V. Intralesional immunotherapy with killed *Mycobacterium w* vaccine for the treatment of ano-genital warts: an open label pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; accedido, May 2008.
 52. Ault KA. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. *Gynecol Oncol.* 2007;107 Suppl 1:S31-3.
 53. Otero L, Varela JA, Espinosa E, Sánchez C, Junquera ML, del Valle A, et al. *Sarcoptes scabiei* in a sexually transmitted infections unit: a 15-year study. *Sex Transm Dis.* 2004;31:761-5.
 54. Walton SF, Currie BJ. Problems in diagnosing scabies, a global disease in human and animal populations. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:268-79.
 55. Strong M, Johnstone PW. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD000320.
 56. 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.
 57. Speare R, Koehler JM. A case of pubic lice resistant to pyrethrins. *Aust Fam Physician.* 2001;30:572-4.
 58. Leone PA. Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S153-9.