VIII

Enfermedades de transmisión sexual

Coordinador:
E. Bouza
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Uretritis 5
Sífilis 11
Infección herpética genital 19
Enfermedad inflamatoria pélvica 25
Infección por papilomavirus 29
Úlceras genitales 33
Parasitosis de transmisión sexual 37

T. Hellín. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
A. Rodríguez Pichardo. Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.
E. Ribera. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

VIII

Enfermedades de transmisión sexual

Presentación

El presente fascículo es la respuesta de los profesionales que lo han elaborado a una solicitud de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. No es exhaustivo ni en los temas elegidos ni en el tratamiento dado a los mismos. Ha tenido una orientación práctica y se ha centrado en aquellos aspectos que afectan más a los pacientes que se ven y tratan en España. El énfasis se ha puesto en aspectos dirigidos al manejo clínico y al tratamiento de los enfermos, dejando a un lado temas tan importantes como la naturaleza de los propios agentes causales, su patogenia y las reacciones del huésped frente a los mismos.

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) han pasado, sin duda alguna, por épocas y periodos muy distintos pero han conocido a lo largo de la historia de la humanidad momentos más o menos álgidos. Los que creyeron que desaparecerían con los tratamientos antimicrobianos se equivocaron radicalmente y ahí está la epidemia de infección por VIH para encargarse de demostrarlo a todos. La contención y modificación de algunos hábitos sexuales y la información sobre medidas de prevención ejercida por muchos gobiernos durante la epidemia de VIH, ha tenido sin lugar a duda, un papel clave en la reducción importantísima de algunas de estas enfermedades, como es el caso de España. Una vez más se equivocarán aquellos que ahora piensen que muchas de esas enfermedades que hemos visto disminuir muy marcadamente están extinguidas o en vías de extinción. Por el contrario, la cierta relajación de algunas medidas de prevención a que ha podido inducir una falsa sensación de control en la epidemia de VIH ha relajado y está relajando la necesaria cautela y prevención y muy probablemente asistamos a no mucho tardar a la reaparición y al aumento de muchas de las ETS.

Es preciso mantener un control público y sanitario sobre las mismas pero es igualmente necesario que sociedades científicas como la nuestra estimulen y mantengan viva la llama de la formación continuada y el interés por un conjunto de enfermedades que por ser consustanciales con el ser del hombre y de su historia no van a desaparecer más que coyuntural y ocasionalmente de su lado.

Hemos dividido el número en una serie de apartados que van desde la uretritis hasta las enfermedades parasitarias de transmisión sexual e incluimos al final la bibliografía básica que puede ser más útil a las personas que se interesen por este tema o quieran complementar aspectos de lo tratado.

VIII

Enfermedades de transmisión sexual

Uretritis

1. Introducción

La uretritis es el síndrome más común dentro de las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) aunque muestra un claro descenso en las últimas décadas en relación con otras ETS., tanto en España (ver tabla 1) como en otros países desarrollados. Atendiendo a su etiología se clasifican en uretritis gonocócicas y no gonocócicas (UNG), siendo estas últimas las más frecuentes en países desarrollados.

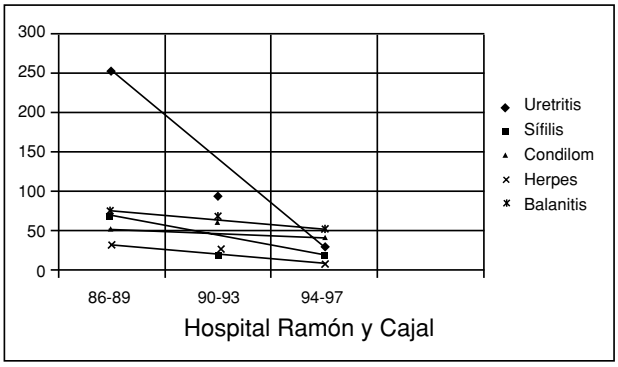


Tabla 1. ETS en hombres. Años 86-97.

N. gonorrhoeae es responsable en nuestro medio de menos del 25% de todos los episodios de uretritis. Los restantes están causados por *C. trachomatis,* por *Ureaplasma urealyticum* y por un número variable de otros potenciales patógenos en los que la asociación causa-efecto con la uretritis está menos aclarada (Tabla 2).

GONOCÓCICA	*Neisseria gonorrhoeae*	
NO GONOCÓCICA	*Chlamydia trachomatis*	15-40%
	Ureaplasma urealyticum	10-40%
	- *Mycoplasma genitalium*	
	Otros	20-40%
	- *Trichomonas vaginalis*	
	- *Herpes simplex virus*	
	- *Haemophilus*	
	- *Hongos*	
	- *Adenovirus*	

Tabla 2. Etiología de las uretritis de transmisión sexual en el hombre. Experiencia del H. Ramón y Cajal.

La asociación de más de un patógeno como causa de la uretritis es más que anecdótica y la más frecuente de ellas es la asociación de *C. trachomatis* y *N.gonorrhoeae.* Un dato significativo es la presencia de *T. vaginalis* como único agente encontrado hasta en un 4% de las uretritis no gonocócicas. Cuadros de uretritis pueden estar causados por la presencia de condilomas intrauretrales. Pese a todos los intentos diagnósticos, hasta un tercio de los casos de uretritis quedan sin una filiación etiológica clara.

La gonorrea usualmente se desarrolla a los 2 ó 6 días tras la exposición, en tanto que la UNG es variable, desde 1 a 5 semanas. Tanto las uretritis gonocócicas como no gonocócicas producen supuración uretral, disuria y picor. Aunque la presencia de supuración abundante y de aparición brusca es más

sugerente de uretritis gonocócica, los datos clínicos exclusivamente no permiten formular un diagnóstico etiológico con total fiabilidad y no excusan del diagnóstico etiológico.

2. Diagnóstico

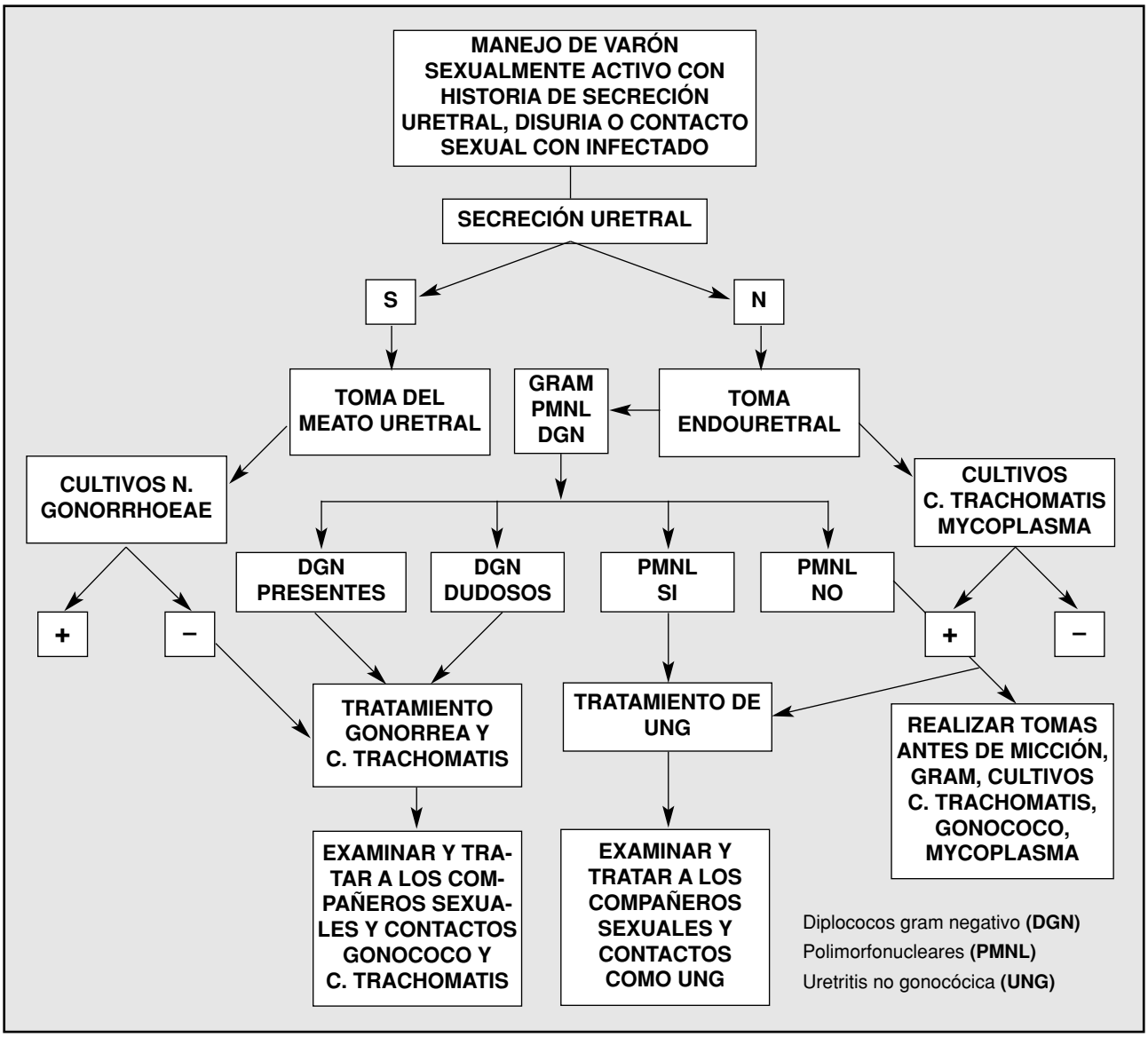
El diagnóstico de uretritis se establece si al menos se dan dos de los siguientes supuestos:

1. Síntomas: historia de secreción uretral y/o disuria
2. Examen clínico: presencia de secreción uretral purulenta, mucopurulenta o blanquecina
3. Demostración (tinción de Gram) de > de 5 leucocitos polimorfonucleares por campo de 1000 aumentos en el examen directo de la secreción uretral.

Los pacientes con síntomas de uretritis, sin secreción uretral visible, deben ser examinados, pidiéndoles que no orinen en las 4-8 horas previas a la toma de muestras. Se obtienen los 5-10 primeros ml de orina y tras centrifugación a 400 rpm se examinan al microscopio de 400 aumentos. La presencia de > de 15 leucocitos polimorfonucleares por campo confirma el diagnóstico de uretritis. Ello es así, muy especialmente si dichos hallazgos no se mantienen en la orina del chorro medio, cuando se supone que las secreciones uretrales han sido eliminadas.

Los síntomas de la uretritis gonocócica pueden permanecer hasta más de 7 días, por ello la uretritis postgonocócica se suele diagnosticar después de transcurrido este periodo.

En el examen con tinción de Gram la presencia de diplococos Gram negativos (DGN) intracelulares, esta-



Algoritmo 1.

blece el diagnóstico de uretritis gonocócica. La presencia de células inflamatorias en el exudado uretral en ausencia de diplococos gramnegativos y cultivo negativo para *N. gonorrhoeae* establece el diagnóstico de UNG.

El esquema de aproximación diagnóstica y terapéutica a pacientes con sospecha de uretritis se ofrece en el Algoritmo 1.

El éxito del diagnóstico microbiológico de la uretritis gonocócica depende en gran medida de la correcta obtención, transporte y procesamiento de muestras. En cada muestra deben emplearse dos torundas, una para el cultivo y otra para la extensión del exudado uretral para realizar la tinción de Gram. Las muestras para cultivo deberán inocularse en medios selectivos, (Thayer-Martin modificado, Martin-Lewis o New York City) e incubarse de modo inmediato a 35-37ºC durante 72 horas en una atmósfera de 3-10% de CO_2 y humedad. Cuando esto no sea posible, es necesario inocular las muestras en medio de transporte. Los de Stuart o Amies, Nash y Krenz son útiles para periodos entre 6 y 12 horas siempre que se eviten las temperaturas extremas. Los que contienen medios nutritivos y dispositivos generadores de CO_2 (JEMBEC, BioBag y Gono Pak Systems) son útiles para transportes de más de 12 horas.

Entre un 3-10% de los gonococos son sensibles a las concentraciones de vancomicina (2µg/ml) incluidas en los medios de crecimiento selectivo, por lo que siempre se deben inocular las muestras simultáneamente en placas de agar chocolate suplementado con factores de crecimiento pero sin este antibiótico. Existe también una pequeña proporción de cepas de *N. gonorrhoeae* denominadas atípicas o deficientes en arginina, hipoxantina y uracilo (AHU auxotipos), caracterizadas por un crecimiento más lento, producción de colonias más pequeñas e identificación bioquímica más difícil.

Las pruebas inmunológicas, como la inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales y la coaglutinación, sólo tienen una utilidad de confirmación complementaria a las de identificación convencional.

Para la detección de *C. trachomatis* los cultivos celulares tradicionalmente más empleados son los de células McCoy y Hela 229, y más recientemente BGMK. Entre los tratamientos más usados figura el DEAE dextrano y la cicloheximida. Esta técnica de cultivo conocida como "shell vial" optimiza sus resultados cuando las inoculaciones se someten a fuerzas centrífugas de 2.500-3000x g a 35-37ºC durante una hora. Las inclusiones citoplasmáticas se pueden ver a las 48 ó 72 horas de incubación. Para ello se recurre a teñir las preparaciones con lugol y Giemsa o mediante anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína.

Dado que la especificidad del cultivo es del 100%, durante mucho tiempo se ha considerado como técnica de referencia y así sigue siendo por requerimiento legal en análisis de casos de abusos sexuales. Sin embargo, su sensibilidad puede ser menor que la de otras técnicas. Entre éstas destacan la inmunofluorescencia directa, técnicas inmunoenzimáticas, las de hibridación y las de amplificación de DNA. Para la evaluación de las nuevas técnicas se admite una referencia al "expanded standard" que resulta de la combinación de un test de cultivo y otro indirecto.

La visión directa mediante anticuerpos monoclonales fluoresceinados tiene el mismo requerimiento que el cultivo en cuanto a la toma de muestras. Ésta debe hacerse raspando la pared uretral suficientemente para obtener células epiteliales. El examen requiere personal muy entrenado. La sensibilidad es notablemente inferior a la que resulta de las tomas endocervicales. Se recomienda sólo para confirmar resultados positivos de otros tests que no sean de cultivos.

Los métodos inmunoenzimáticos van dirigidos o bien a la detección del antígeno de grupo, el liposacárido termoestable (Clamydiazyme, IDEIA) o el antígeno MOMP (Microtrack). En los últimos años ha habido un considerable interés en su uso con muestras de orina.

Las técnicas moleculares se basan en la utilización de sondas de DNA específicas marcadas con moléculas quimiolucentes. Estas sondas son complementarias de una secuencia específica del RNA ribosómico de *C. trachomatis*. Permiten la detección en orina.

El desarrollo de las técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos ha sido un importante avance en el diagnóstico de la infección clamidial. Debido a que la amplificación es extremadamente sensible (capaz de detectar una sola copia genómica) y altamente específica, ofrece la posibilidad de ser aplicada a técnicas no invasivas, pudiéndose aplicar en poblaciones que por ser asintomáticas, no sería posible abordar de otra manera. La técnica de ampliación más conocida es la PCR. Amplicor es el primer test PCR comercial autorizado por la FDA para la detección de *C. trachomatis* y desde su aparición en 1993 ha sido relativamente bien evaluado. Los primeros van dirigidos al DNA del plásmido críptico especifico de la *C. trachomatis*. Se ha comparado con fines de especificidad con otra PCR no comercializada dirigida contra MOMP. Otra técnica aprobada por la FDA en 1995 es la LCR. Utiliza 4 oligonucleótidos sintéticos (dos para cada cadena de DNA) que dirigen a dianas específicas también del plásmido críptico. Interviene una ligasa que une los fragmentos sintetizados. Recientemente un estudio multicéntrico usando un método totalmente automatizado (COBAS AMPLICOR PCR) ha dado unos resultados de alta sensibilidad y especificidad, igual en orinas como en muestras urogenitales y tanto en el varón como en la mujer.

Por último, habría que hacer referencia a una serie de técnicas para diagnóstico rápido (Clearview,Testpak, Surcell), de tipo cromatográfico sobre soportes individualizados cuyos resultados de estabilidad, especificidad y sensibilidad han sido poco satisfactorios, igual-

mente las técnicas serológicas, aunque para algunos autores resultan favorables, en general son poco útiles en el diagnóstico de la uretritis por clamidia, quizás debido a su baja antigenemia de *C. trachomatis* y a la poca oportunidad de presentación ante el sistema inmunológico cuando la infección se restringe a las células del epitelio uretral. Además las reacciones cruzadas con *C. pneumoniae*, muy prevalente, dificultan la valoración de los hallazgos.

El principal problema para establecer la infección uretral por *U. urealyticum* estriba en su frecuente aislamiento del tracto urogenital inferior de los individuos asintomáticos sexualmente activos (tasas de colonización de 5-20%). Por ello, los criterios del diagnóstico microbiológico se basan en la cuantificación de los aislamientos en las muestras (para diferenciar entre colonización e infección) y en la presencia de indicadores citológicos.

Se consideran significativos los recuentos de *U. urealyticum* $>10^4$ ucc/ml en la secreción uretral y $>10^3$ ucc/ml en el sedimento del primer chorro de orina.

La cuantificación del microorganismo se realiza mediante la inoculación de las muestras en caldo de urea con realización de diluciones seriadas y expresión del título de crecimiento alcanzado en unidades cambiadoras de color/ml (ucc/ml). En la actualidad disponemos de equipos comerciales que permiten el cultivo de ureaplasmas en medios bifásicos (Mycotrim) o en tiras con pocillos que contienen los substratos liofilizados (Sanofi Diagnostics Pasteur, bioMérieux, International Mycoplasma) y que permiten la cuantificación y la determinación de la sensibilidad de los aislados.

3. Tratamiento

Debe iniciarse lo antes posible después del diagnóstico, la dosis única es un importante avance para comprobar la realización correcta del tratamiento, recibiendo la medicación el paciente en presencia del médico.

Los regímenes recomendados en pacientes con sospecha o confirmación de uretritis no gonocócica se resumen en la Tabla 3.

• Azitromicina	• 1 gr oral en dosis única
• Doxiciclina	• 100 mg dos veces al día durante 7 días.
• Eritromicina base	• 500 mg orales 4 veces al día durante 7 días.
• Eritromicina etilsuccinato	• 800mg orales, 4 veces al día durante 7 días.
• Ofloxacina	• 300 mg orales dos veces al día durante 7 días.

Tabla 3. Tratamiento de la uretritis no gonocócica.
(uno de los siguientes regímenes en el orden de elección en que aparecen)

En el caso de sospecha de uretritis gonocócica los tratamientos de elección se recogen en la tabla 4.

Tratamientos de elección (uno de los siguientes)	
• Cefixima	• 400 mg dosis única oral
• Ceftriaxona	• 125 mg IM dosis única
• Ciprofloxacino	• 500 mg dosis única oral
• Ofloxacino	• 400 mg dosis única oral,
• Azitromicina	• 1 g oral dosis única ó
• Doxiciclina	• 100 mg cada 12 horas durante 7 días
Tratamientos alternativos (uno de los siguientes)	
• Espectinomicina	• 2 g.- IM, dosis única,
• Ceftizoxima	• 500 mg IM, en dosis única
• Cefotaxima	• 500 mg IM, en dosis única
• Cefotetan	• 1 g IM, en dosis única
• Cefoxitina	• 2 g IM, en dosis única con probenecid 1 g oral
• Enoxacino	• 400mg dosis única oral
• Lomefloxacino	• 400 mg en dosis oral única
• Norfloxacino	• 800 mg en dosis oral única

Tabla 4. Tratamiento de la uretritis gonocócica.

En la uretritis recurrente o persistente, debe volver a tratarse con el régimen inicial, si no se realizó correctamente el primer tratamiento o si los pacientes se expusieron al contacto con el compañero sexual no tratado.

En recurrencias no bien explicadas está indicado, la realización del examen en fresco y el cultivo del exudado uretral para descartar *T. vaginalis*. En caso de prueba o sospecha el tratamiento debe incluir Metronidazol (2 g orales en dosis única) más eritromicina base (500 mg orales 4 veces al día durante 7 días) o etilsuccinato de eritromicina (800 mg orales 4 veces al día durante 7 días).

Si los resultados fuesen negativos el paciente debe ser estudiado por un urólogo.

4. Seguimiento de pacientes

1. Se debe indicar la abstinencia de relaciones sexuales hasta después de una semana de iniciación del tratamiento.
2. Es obligado descartar otras enfermedades de transmisión sexual asociadas (VIH).
3. En caso de uretritis gonocócica el enfermo debe volver a revisión entre los 3 y 7 días después de completar el tratamiento.
4. En el caso de uretritis no gonocócica la revisión debe hacerse entre los 7 y 14 días de acabar el

tratamiento para realizar cultivo y comprobar curación clínica y microbiológica.

5. En el caso de uretritis persistente o recurrente no gonocócica, el enfermo volverá entre los 5 y 7 días para volver a examinar y prescribir nuevo ciclo de tratamiento.
6. Si se confirma gonococia debe declararse la enfermedad a los Servicios de Salud Pública.

5. Actitud ante las parejas sexuales de enfermos con uretritis

En enfermos con uretritis es preciso examinar a todos los contactos sexuales que tuvo durante los 60 días previos. Las parejas habituales deben realizar el mismo régimen que el usado en el paciente siempre que no esté contraindicado por gestación o alergia a fármacos. En contactos casuales es preciso individualizar el tratamiento dependiendo del examen clínico, los datos epidemiológicos y los datos obtenidos en el laboratorio.

En el caso de hombres heterosexuales en los que no se objetiva la causa de la uretritis deben buscarse con particular interés la presencia de *T. vaginalis* en el examen vaginal de sus compañeras sexuales.

No deben prescribirse tratamiento a los contactos que no han sido previamente examinados.

Bibliografía

1. Anónimo. Drug treatment of genital chlamydial infection. Drug Ther Bull 2001;39(4):27-30.

2. Burstein GR, Zenilman JM. Nongonococcal urethritis--a new paradigm. Clin Infect Dis 1999;28 Suppl 1:S66-73.

3. Joly-Guillou ML, Lasry S. Practical recommendations for the drug treatment of bacterial infections of the male genital tract including urethritis, epididymitis and prostatitis. Drugs 1999;57(5):743-50.

4. Krieger JN. Trichomoniasis in men: old issues and new data. Sex Transm Dis 1995;22(2):83-96.

5. Patel K. Sexually transmitted diseases in adolescents: focus on gonorrhea, chlamydia, and trichomoniasis--issues and treatment guidelines. J Pediatr Health Care 1998;12(4):211-5; quiz 216-7.

6. Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. Hum Reprod 1997;12(11 Suppl):113-20.

7. Totten PA, Schwartz MA, Sjostrom KE, et al. Association of Mycoplasma genitalium with nongonococcal urethritis in heterosexual men. J Infect Dis 2001;183(2):269-276.

8. Waugh MA. Azithromycin in gonorrhoea. Int J STD AIDS 1996;7 Suppl 1:2-4.

9. Workowski KA. The 1998 CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Curr Infect Dis Rep 2000;2(1):44-50.

VIII

Enfermedades de transmisión sexual

Sífilis

1. Introducción

Su nombre se debe al pastor Syphilus del poema que escribió el médico y filósofo Frascatoro (1483-1553), en el que el dios Apolo le castiga con padecer esta enfermedad; también es conocida como lúes, que significa epidemia. A principios del siglo XX fue una causa importante de enfermedad neurológica y cardiaca en USA pero con la introducción en los años cuarenta del siglo pasado de la terapia con penicilina su incidencia bajó de forma espectacular. Sin embargo, desde principios de los ochenta se ha observado un resurgimiento mundial de la infección. El aumento se ha achacado a la infección VIH, el cambio en las prácticas sexuales y a la introducción de la cocaína-crack. Sin embargo, aunque la sífilis puede ser prontamente prevenida y efectivamente tratada, persiste como un importante problema de salud.

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual causada por la espiroqueta *Treponema pallidum,* que en la mayoría de los casos se adquiere por contacto sexual directo con una persona en el estadio primario de la enfermedad. Se transmite durante el estadio primario, secundario y de latencia, pero no durante el periodo de sífilis tardía. La contagiosidad decrece a partir de los dos primeros años de tener la infección. El periodo secundario es el más contagioso ya que existe una gran variedad y cantidad de lesiones con capacidad de contagiar.

El riesgo de adquirir sífilis de una persona infectada, varía entre el 10 y 60%. Como regla general un tercio de personas con una exposición a sífilis precoz llegan a infectarse influyendo diversos factores en la transmisión de la infección, como: número de exposiciones, modalidad de actividad sexual, morfología y distribución de las lesiones en la pareja afectada.

Para el contagio de la sífilis es imprescindible una puerta de entrada por donde *T. pallidum* penetre hasta los queratinocitos de la capa basal, donde se multiplica y alcanza los vasos sanguíneos o bien penetre hasta la dermis y alcanze los vasos sanguíneos. En raras ocasiones el treponema puede ser inyectado directamente en el torrente circulatorio, bien por transfusiones o por uso de jeringuillas contaminadas.

La particular preferencia de los treponemas por los tejidos ricos en mucopolisácaridos hace que inicialmente se acantonen en la membrana basal de la epidermis y de los pequeños vasos sanguíneos dérmicos y en las células endoteliales, donde algunos permanecen y se multiplican "in situ"; otros pasan a la corriente linfática para vehicularse por vía linfática a los ganglios linfáticos regionales y comenzar la fase inmunológica; y otros se incorporan a la corriente sanguínea, alcanzando diversos órganos.

La imagen histológica de las lesiones producidas por *T. pallidum* en su diseminación es la de una vasculitis, el infiltrado es característicamente de plasmocitos, que es la célula típica de cualquier imagen histológica sifilítica.

La inmunidad celular inicial del chancro permite la activación de linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, etc. y por tanto la destrucción y limpieza de los treponemas, con la consiguiente cicatrización. Por el contrario, los treponemas que ya se han diseminado y acantonado en nidos sistémicos estimulan la inmunidad humoral, y celular. Esta última sería responsable de los granulomas y de las recidivas locales de la sífilis terciaria. La antigua sífilis maligna y la actual de las inmunodeficiencias no son mas que la consecuencia de la inhibición de la respuesta inmuno-celular, lo que permite la aparición de formas clínicas floridas y atípicas.

2. Diagnóstico

Diagnóstico clínico

La sífilis se caracteriza por diversos estadios clínicos de los que comentaremos algunos aspectos.

La sífilis primaria se define por la presencia de una lesión solitaria, e indolora: el chancro, aparecido en el sitio de inoculación unas tres semanas más tarde de la exposición (9 a 90 días); en el hombre el chancro aparece habitualmente en el pene, y en la mujer en labios mayores, aunque un 5% de todos los chancros tienen una localización extra-genital. El chancro típico tiene una consistencia indurada, la base es limpia, no purulenta, y presenta una exudación amarillo-grisácea. Las presentaciones atípicas pueden incluir úlceras blandas o bien otras con fondo purulento. Los chancros pueden acompañarse de adenopatías bilaterales, indoloras que aparecen en el lugar de drenaje. En varones homosexuales pueden aparecer chancros anorectales, que en ocasiones tienen una presentación similar a una fisura anal, con dolor y hemorragia tras la defecación, la diferencia con la fisura anal es la presencia de inflamación y de adenopatías inguinales bilaterales.

Las manifestaciones clínicas de la sífilis primaria duran de 10 a 14 días. Aproximadamente el 50% de los pacientes con sífilis no tratadas desarrollan sífilis secundaria y la otra mitad evolucionan a sífilis latente.

La variedad de lesiones que pueden presentarse durante el periodo secundario le ha dado a la sífilis el apelativo de la "gran simuladora". Esta fase comienza a las 6-8 semanas después de la aparición de la lesión primaria, y entre el 18-32% de los pacientes desarrollan lesiones secundarias incluso cuando aún no ha curado el chancro, en el estadio primario. Se suelen acompañar de fiebre, mal estado general, rinorrea, faringitis, mialgias, cefaleas y linfadenopatías generalizadas. La piel es el órgano más afectado en este periodo. El 80% de los pacientes desarrollan lesiones en piel o en mucosas. La primera manifestación cutánea es la aparición de un exantema, no pruriginoso, de lesiones maculosas, habitualmente localizadas en tronco, extendiéndose por hombros y extremidades; también se afectan palmas, plantas y cara. Este exantema es transitorio y dura unas dos semanas. El exantema papuloso o máculopapuloso es el signo mas característico de la sífilis secunadaria y es muy sugerente la presencia de un collarete de descamación periférica en las lesiones. El exantema tiene predilección por palmas y plantas y en estas localizaciones las lesiones pueden ser indurados ("clavos sifilíticos"). La duración del exantema puede ser de varias semanas hasta un año, cuando no se trata. Más de un quinto de los pacientes sufren un empeoramiento transitorio antes de la resolución del cuadro. Erupciones papulosas y pustulosas pueden también ocurrir durante el periodo secundario. La afectación papulosa del cuero cabelludo puede dar lugar a alopecia en placas. Si las pápulas se desarrollan en regiones intertriginosas se conocen como "condilomas planos" o "condilomata lata". Estas lesiones son hipertróficas y granulomatosas, frecuentemente con superficie erosionada con elevada presencia de espiroquetas y alta contagiosidad.

Cuando las lesiones máculo-papulosas afectan las membranas mucosas, se denominan placas mucosas, que consisten en lesiones ovales con bordes elevados, erosión central, y rodeadas de un borde de descamación. En estas fases no es rara la afección visceral.

Sin tratamiento, y después de 2 a 12 semanas, la sífilis secundaria se resuelve espontáneamente y entra en el periodo de latencia que se caracteriza por la ausencia de manifestaciones clínicas evidentes pero con datos serológicos de infección. La mayoría puede persistir asintomática de por vida, aunque *Treponema pallidum* siga multiplicándose. Si no se trata la fase latente, un tercio de pacientes progresa a sífilis tardía sintomática (Terciaria).

La sífilis terciaria está caracterizada por la aparición de lesiones localizadas, destructivas y granulomatosas en uno o mas órganos y puede aparecer muchos años después de la infección inicial. Este estadio se presenta como sífilis mucocutánea, ósea, visceral o neural, y puede aparecer de forma única o en combinación, como mucocutánea y ósea, o bien como afección cardiaca y neurosífilis. Las lesiones cutáneas se suelen presentar agrupadas, curando con cicatriz. Las lesiones gomosas, son las características de este periodo; son indoloras, destructivas y granulomatosas, asentando en el tejido subcutáneo y se ulceran con un exudado caseoso, dejando al curar cicatrices retráctiles.

La sífilis congénita es un importante problema de salud en países donde las madres no reciben cuidados prenatales. Aparece cuando, en una mujer no tratada, las espiroquetas atraviesan la placenta e infectan al feto en desarrollo. El riesgo de infección fetal decrece después de los estadios primario y secundario de la infección. Las manifestaciones mucocutáneas se ven en el 15-60% de los niños con sífilis congénita e incluyen molares con muescas e incisión central (diente de Hutchinson), rinorrea persistente, frecuentemente sanguinolenta, nariz en silla de montar, máculas, placas, lesiones descamativas y ampollas.

Diagnóstico de laboratorio

Existen dos posibilidades para establecer el diagnóstico de la infección: los métodos directos o los métodos indirectos (7, 10, 11).

1. Diagnóstico directo

1.1. Examen con microscopio de campo oscuro

Es la prueba reina para el diagnóstico de sífilis primaria, ya que el cultivo de *T. pallidum* de forma habitual no es factible en el momento presente.

El examen en campo oscuro se realiza con una gota de exudación del chancro que se observa en el microscopio de campo oscuro o de contraste de fases. Habitualmente hay que "fracturar" el chancro (comprimirlo entre dos dedos) para que aparezca un trasudado rico en espiroquetas que se impacta sobre un porta. Los treponemas aparecen brillantes y móviles. Esta prueba no tiene fiabilidad para chancros de boca, pues se confunden con treponemas saprofitos de la cavidad oral. La fiabilidad de la prueba es muy alta, cuando se utiliza el equipo adecuado y un técnico experto, pudiéndose detectar *T. pallidum* en tasas tan altas como el 85-92%. Falsos negativos pueden ocurrir cuando los pacientes se han aplicado tópicamente cremas con antibióticos o han ingerido antibióticos sistémicos.

1.2. Tinciones especiales

1.2.1. Visión con técnicas de Inmunofluorescencia directa. Se realizan poniendo en contacto el exudado con un antisuero específico frente a *T. pallidum*. Presentan la ventaja frente al campo oscuro, de que no requieren examinarse en el momento de la toma y de ser mas específicas.

1.2.2. Visión con técnicas de Inmunoperoxidasas. La tinción con inmunoperoxidasas permite demostrar la presencia de treponemas en tejidos fijados por formaldehído.

1.3. Técnicas de detección genómica con método de la Reacción de la polimerasa en cadena (PCR)

Se han realizado amplificando distintos segmentos y tienen un potencial claro tanto como pruebas diagnósticas como para identificar a animales en modelos experimentales. La positividad de una PCR no siempre indica la presencia de una enfermedad activa.

2. Diagnóstico indirecto

Es el más habitual y se basa en la detección de anticuerpos en el suero del paciente. Estos anticuerpos pueden ser inespecíficos (reaginas) o bien específicos.

2.1. Anticuerpos inespecíficos

Son pruebas de alta sensibilidad pero de baja especificidad que se utilizan fundamentalmente en el despistaje de enfermos con sífilis y en su seguimiento tras el tratamiento. Detectan la presencia de reaginas utilizando como antígeno la cardiolipina,y se pueden realizar cualitativa y cuantitativamente. Las más comunes son el R.P.R. (Rapid Plasma Reagin) y el V.D.R.L. (Venereal Disease Research Laboratory) que pueden hacerse positivas incluso tras 4 a 7 días tras la aparición del chancro y son prácticamente siempre positivas en pacientes con sífilis secundaria. Se usan no sólo para el muestreo de grandes poblaciones sino también para el control de la terapéutica ya que los títulos iniciales se reducen a los 6-12 meses después de un tratamiento eficaz, llegando a ser indetectables varios años después. Las causas de falsos positivos con pruebas no treponémicas son diversas e incluyen a enfermos con colagenosis, edad avanzada, uso de drogas por vía parenteral, enfermedad crónica hepática, infecciones crónicas graves (T.B.C., V.I.H.) y con infecciones agudas (V.H.S.). Por tanto, estas pruebas no confirman la presencia de infección.

2.2. Pruebas específicas

Las pruebas treponémicas o específicas, tales como el FTA-ABS (Fluorescent Treponemal-Antibody Absorption), son métodos que utilizan como antígeno *T. pallidum* liofilizados.

La sensibilidad de estas pruebas varía en los distintos estadios evolutivos. En general, en la sífilis precoz, el FTA-ABS es la primera en positivizarse, seguida de las pruebas reagínicas. En la sífilis secundaria, todas las pruebas serológicas son fuertemente positivas. En los periodos de latencia, las pruebas inespecíficas son negativas, y las específicas positivas, en porcentajes del 80 al 100%, según la reacción utilizada. En la sífilis terciaria las pruebas inespecíficas son positivas en el 70% y las específicas en el 80-100%.

El FTA-ABS puede dar falsos positivos en los sueros con globulinas anormales, factores antinucleares, factor reumatoide, herpes genital, drogadicción, embarazo y diabetes.

El TPHA (Treponema Pallidum Haemogglutination Assay), emplea como antígeno hematíes de carnero recubiertos y sensibilizados por un extracto de *T. pallidum* que se aglutinan en presencia de suero problema, si este contiene anticuerpos específicos. Parece ser tan específico como el FTA-ABS, pero se han demostrado falsos positivos en casos de lepra, pian embarazo, diabetes y en población sana.

La microaglutinacion de *T. pallidum* y la prueba de inmovilización del *T. pallidum* son usadas para confirmar el diagnóstico. El VDRL del LCR ayuda a diagnosticar la enfermedad del SNC.

Consideraciones diagnósticas: Los títulos de anticuerpos de las pruebas no treponémicas suelen correlacionarse con la actividad de la enfermedad y por ello los

resultados se establecen de forma cuantitativa. Es necesario un cambio cuádruple del título (de 1:16 a 1:4, ó de 1:8 a 1:32) para demostrar una diferencia sustancial entre los resultados de dos pruebas no treponémicas, según la misma prueba serológica. Un paciente con una prueba treponémica reactiva, suele presentar esa positividad toda la vida independiente del tratamiento o la actividad de la enfermedad (aunque entre un 15-25% de los pacientes tratados durante el periodo primario pueden negativizarse a los 2-3 años del tratamiento).

Reacción en cadena de la polimerasa

Esta técnica tiene una alta sensibilidad y detecta los patógenos incluso antes de que haya producción de anticuerpos; sin embargo tiene como inconveniente la falta de especificidad, ya que detecta tanto a *T. pallidum* como a *T. pertenue*. A su vez es una técnica de costo elevado y que precisa equipamientos sofisticados. La PCR es especialmente útil en el diagnóstico de las infecciones del SNC.

3. Tratamiento

La penicilina G por vía parenteral es el fármaco de elección para el tratamiento de la sífilis en todos sus estadios. El tipo de penicilina (benzatina, procaína, cristalina acuosa) la dosis y la duración del tratamiento dependen del estadio y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Clásicamente en España la mayoría de los centros de ETS siguen las pautas terapéuticas de los C.D.C., ya que otras normas imperantes en Europa y originarias del Reino Unido tienen el gran inconveniente de no realizar tratamientos inmediato ("minuto"), así como un mayor costo económico.

La penicilina G por vía parenteral es el único tratamiento con eficacia probada para la neurosífilis o la sífilis durante el embarazo. Los pacientes con neurosífilis y las mujeres embarazadas que refieren alergia a la penicilina deben tratarse casi siempre con penicilina después de realizar una desensibilización, si es necesario.

La reacción de Jarisch–Herxheimer es una reacción febril aguda, acompañada de cefaleas, mialgias y otros síntomas, que puede presentarse en las 24 horas posteriores a cualquier tratamiento para la sífilis; esta reacción es frecuente en sífilis precoz y debe advertirse a los pacientes sobre la posibilidad de padecerla. No existen medidas adecuadas para prevenirla. Esta reacción puede desencadenar un parto prematuro u ocasionar distrés fetal en las mujeres embarazadas. El temor a estos efectos no deberá impedir o demorar el tratamiento.

Tratamiento de las parejas sexuales

Las personas sexualmente expuestas a un paciente con sífilis en cualquier estadio deben evaluarse clínica y serológicamente de acuerdo a las recomendaciones siguientes:

1.- Las personas que han estado expuestas a un paciente con sífilis primaria, secundaria o latente (evolución menor de 1 año) durante los 90 días anteriores podrían estar infectados, incluso si se muestran seronegativos y, por consiguiente, deben recibir un tratamiento de presunción.

2.- Las personas sexualmente expuestas a un paciente con sífilis primaria, secundaria o latente 90 días antes de la exploración deben recibir un tratamiento de presunción si no se dispone inmediatamente de los resultados de las pruebas serológicas y la posibilidad de seguimiento es incierta.

3.- A los efectos de notificación de las parejas y del tratamiento de presunción de las parejas sexuales expuestas, a los pacientes que presentan sífilis de evolución desconocida y que presentan títulos elevados en las pruebas serológicas no treponémicas (> 1:32) se les puede considerar infectados con sífilis precoz.

4.- Las parejas sexuales estables de pacientes con sífilis tardía deben someterse a evaluaciones clínicas y serológicas para detectar la sífilis.

Los periodos de tiempo antes del tratamiento utilizados para identificar a las parejas sexuales de riesgo son: a) de 3 meses más de duración de los síntomas para la sífilis primaria, b) seis meses de duración de síntomas en sífilis secundaria y c) de un año para la sífilis latente precoz.

Las pautas terapéuticas se resumen a continuación.

Pauta en adultos:	
• Penicilina G benzatina	• 2.4 millones unidades, I.M., en dosis única
• Doxiciclina	• 100 mg por vía oral dos veces al día durante dos semanas
• Tetraciclina	• 500 mg por vía oral 4 veces al día durante dos semanas
• Eritromicina	• 500 mg por vía oral cuatro veces al dia durante dos semanas,
• Ceftriaxona	• Dosis y duración no bien establecidas
Pauta en niños:	
• Penicilina G benzatina	• 50.000 unidades / Kg. I.M., hasta un máximo equivalente a la dosis de adulto.
• Embarazadas. Ver texto.	

Tabla 5. Tratamiento de la sífilis primaria y secundaria.

Consideraciones terapéuticas: A todo paciente con sífilis debe excluírsele la coinfección con VIH. En caso de tener inicialmente una prueba negativa, debe repetirse pasados tres meses.

La invasión de LCR por *T. pallidum* es frecuente en pacientes con sífilis primaria o secundaria, sin embargo pocos pacientes desarrollan neurosífilis con los esquemas escritos anteriormente; a no ser que estén presentes signos o síntomas clínicos de afección neurológica (manifestaciones auditivas, afectación de pares craneales, meníngeas u oftálmicas). No se considera precisa la realización de una punción lumbar sistemáticamente como parte de la evaluación de pacientes con sífilis primaria o secundaria.

Seguimiento: Aunque puede producirse el fracaso terapéutico con cualquiera de estas pautas, no existe ningún criterio para evaluar la curación o fracaso. Los títulos de las pruebas serológicas pueden disminuir más lentamente en pacientes con sífilis previa. Se repetirá la exploración clínica y serológica a los 3 y 6 meses.

En caso de pacientes con signos o síntomas que persisten o recidivan, o bien presentan un aumento cuádruple en el título de las pruebas no treponémicas, en comparación con el título basal o el anterior, puede considerarse que presentan una reinfección o bien un fracaso terapéutico. Estos pacientes deben ser tratados de nuevo después de una evaluación serológica de infección VIH; así mismo serán evaluados para infección VIH todos aquellos pacientes que en tres meses no presentan una disminución cuádruple de la serología no treponémica. En los casos de fracaso terapéutico la mayoría de los autores recomiendan una inyección semanal de penicilina G benzatina 2.4 millones, durante tres semanas.

Alergia a la penicilina: Los pacientes alérgicos a penicilina serán tratados con las pautas alternativas que aparecen en la Tabla 5, con la excepción de las embarazadas. Aunque se dispone de menos experiencia con Doxiciclina, es probable que con ésta se consiga mejor cumplimiento que con otras tetraciclinas.

La eritromicina es menos eficaz que otros antibióticos recomendados. Los datos disponibles sobre Ceftriaxona son escasos y está por establecer la dosis óptima y la duración del tratamiento.

En embarazadas con alergia a penicilina, los CDC recomienda desensibilizarlas y tratarlas con Penicilina G benzatina 2.4 millones I.M.; sin embargo, la normativa inglesa recomienda, de forma a nuestro juicio más adecuada, tratar a las madres con eritromicina 500 mg vía oral, cuatro veces al día durante 14 días, y con posterioridad al parto retratamiento con Doxiciclina 100 mg vía oral dos veces al día durante 14 días, y al niño como una sífilis congénita.

La sífilis latente debe tratarse de acuerdo a las pautas de la Tabla 6.

Latente precoz en adultos:	
• Penicilina G benzatina,	• 2.4 millones unidades, I.M., en dosis única.
Latente tardía en adultos	
• Penicilina G benzatina,	• 2.4 millones unidades, I.M., cada semana durante 3 semanas consecutivas.
Pacientes que no pueden recibir penicilina	
• Doxiciclina	• 100 mg por vía oral dos veces al día durante dos semanas (enfermedad menor de 1 año) ó 4 semanas (enfermedad mayor de 1 año).
• Tetraciclina	• 500 mg por vía oral 4 veces al día durante dos semanas (enfermedad menor de 1 año) ó 4 semanas (enfermedad mayor de 1 año).
Latente precoz en niños:	
• Penicilina G benzatina	• 50.000 unidades / Kg. I.M., hasta un máximo equivalente a la dosis de adulto.
Latente tardía o de evolución desconocida en niños:	
• Penicilina G benzatina	• 50.000 U/kg I.M., semanal durante tres semanas. (hasta una dosis máxima de 7.2 mill en tres semanas).
Embarazo	• Desensibilización a penicilina siempre que sea posible

Tabla 6. Tratamiento de la sífilis latente.

Los enfermos que presentan sífilis latente y que han adquirido la sífilis durante el año anterior se clasifican como portadores de sífilis latente precoz. Se puede establecer si los pacientes han adquirido la sífilis en el curso del año anterior en base a una seroconversión documentada, un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos de una prueba serológica no treponémica, antecedentes de sífilis primaria o secundaria o si han tenido una pareja con sífilis primaria, secundaria o latente, con evolución documentada de menos de un año. Casi todos los otros pacientes presentan sífilis latente de evolución desconocida y se tratarán como si presentaran sífilis latente tardía.

El tratamiento de la sífilis latente está encaminado a prevenir la aparición y progresión de complicaciones tardías. Aunque la experiencia clínica respalda la creencia en la eficacia de la penicilina para alcanzar estos objetivos, se dispone de datos limitados para orientar la elección de pautas específicas. Hay muy pocos datos que apoyen el uso de tratamientos sin penicilina.

Consideraciones terapéuticas: Todos los pacientes con sífilis tardía se someterán a una evaluación para detectar signos de enfermedad terciaria. Los pacientes

con uno de los criterios indicados a continuación se someterán a un estudio del LCR antes del tratamiento:

- Signos o síntomas neurológicos u oftálmicos.
- Otros signos de sífilis activa (aortitis, goma sifilítico, iritis.).
- Fracaso terapéutico.
- Infección por VIH.
- Título sérico no treponémico mayor o igual a 1:32, a no ser que se sepa que la evolución de la infección es inferior a un año.
- Tratamiento planificado sin penicilina, a no ser que se sepa que la evolución de la infección es inferior a un año.

Las pruebas serológicas no treponémicas de seguimiento deben realizarse a los 6 y 12 meses. Si los títulos aumentan al cuádruple o si un título inicialmente elevado (mayor o igual a 1:32) no disminuye al menos a un nivel cuatro veces menor en un plazo de 12-24 meses, o si el paciente presenta signos o síntomas atribuibles a la sífilis, se evaluará al paciente respecto a la presencia de neurosífilis y se repetirá el tratamiento de forma apropiada.

Alergia a penicilina: En los pacientes con sífilis latente o que presenten alergia a la penicilina, debe realizarse un tratamiento sin penicilina cuando se haya descartado una neurosífilis por estudio de LCR. Las pacientes alérgicas y no embarazadas se tratarán con las pautas siguientes.

La sífilis tardía debe hacerse con arreglo a las pautas que aparecen en la tabla 7. Se exceptúan los pacientes con neurosífilis. Aquellos con gomas o sífilis cardiovascular deben ser tratados con:

• Penicilina G benzatina	• 2.4 millones unidades, I.M., cada semana durante 3 semanas consecutivas
Pacientes que no pueden recibir penicilina	
• Doxiciclina	• 100 mg por vía oral dos veces al día durante 4 semanas
• Tetraciclina	• 500 mg por vía oral 4 veces al día durante 4 semanas.
Embarazo	• Desensibilización a penicilina siempre que sea posible.

Tabla 7. Tratamiento de la sífilis tardía.

Seguimiento: Se dispone de muy pocos datos sobre el seguimiento de pacientes con sífilis tardía. La respuesta clínica depende en parte de la naturaleza de las lesiones.

Alergia a la penicilina: Según las pautas empleadas en sífilis latente tardía.

El tratamiento de la neurosífilis se resume en la Tabla 8.

• Penicilina G sódica	• 12-24 millones diarias, administradas en forma de 2-4 millones de unidades, I.V., cada 4 horas durante un período de 10-14 días.
Penicilina procaína +	• 2.4 millones I.M., diaria,
• Probenecid	• 500 mg. Vía Oral, 4 veces al día,
	• Ambas durante un período de 10-12 días.

Tabla 8. Tratamiento de la neurosífilis.

La afectación del S.N.C. puede producirse durante cualquiera de los estadios de la sífilis. Un paciente sifilítico con signos clínicos de afección neurológica justifica un estudio de LCR. Aunque cinco décadas de experiencia han confirmado la eficacia de la penicilina, no existen muchos estudios que confirmen la mejor elección.

La afectación ocular sifilítica se asocia frecuentemente a neurosífilis y los pacientes con esta enfermedad deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones para el tratamiento de la misma.

Algunos autores recomiendan después de los tratamientos con penicilina, completar con Penicilina G benzatina 2.4 millones al día I.M., hasta alcanzar la duración del tratamiento en la sífilis latente tardía.

Consideraciones terapéuticas: En los pacientes con neurosífilis debe tenerse en cuenta:

- La realización de serología para descartar la coinfección por VIH.
- Tratar a los pacientes con enfermedad auditiva por sífilis con la misma pauta que la neurosífilis.

Seguimiento: Si el recuento celular en LCR no ha disminuido a los 6 meses o el LCR no es completamente normal a los 2 años, debe realizarse un nuevo tratamiento.

Alergia a la penicilina: Al no existir alternativa para el tratamiento sin penicilina de la neurosífilis, debe hacerse desensibilización a la penicilina en alérgicos con neurosífilis.

Sífilis en pacientes infectados por VIH

En la mayoría de las ocasiones las pruebas serológicas de sífilis en pacientes VIH positivos son idénticas a las esperadas en población sin dicha infección. No obstante, han sido descritas respuestas serológicas inhabituales consistentes en la presencia de títulos de anticuerpos anormalmente elevados o en la existencia de falsos positivos o falsos negativos.

Cuando los hallazgos clínicos sugieren la existencia de sífilis, pero las pruebas serológicas no son reactivas o dan resultados confusos, puede ser útil llevar a cabo pruebas alternativas como biopsia de la lesión,

estudio en campo oscuro o tinción de anticuerpos mediante fluorescencia directa del material lesional.

La neurosífilis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la enfermedad neurológica en los pacientes infectados por VIH.

Los informes de casos publicados y la opinión de los expertos sugieren que los pacientes infectados por VIH con sífilis precoz presentan mayor riesgo de complicaciones neurológicas y tasas superiores de fracasos terapéuticos con las pautas actualmente recomendadas.

Sífilis primaria y secundaria en pacientes infectados por VIH:

Penicilina G benzatina 2.4 millones. I.M. Algunos expertos sugieren el tratamiento con varias dosis de Penicilina G benzatina, o bien el suplementar con otros antibióticos.

Consideraciones terapéuticas: Los pacientes con sífilis primaria y secundaria infectados por VIH frecuentemente presentan alteraciones en LCR, pero estas anomalías tienen una significación pronóstica desconocida. La mayoría de pacientes infectados por VIH responden correctamente al tratamiento con Penicilina, sin embargo algunos autores recomiendan el estudio del LCR, anterior y posterior al tratamiento.

Seguimiento: Los pacientes deben evaluarse clínica y serológicamente para detectar el posible fracaso del tratamiento al cabo de 1 mes y a los 2, 3, 6, 9 y 12 meses después del tratamiento. Aunque el beneficio no está demostrado, algunos expertos recomiendan hacer un estudio del LCR a los 6 meses de acabar el tratamiento.

Los fracasos terapéuticos se recomienda tratarlos con 7.2 millones de Penicilina G benzatina, en inyección semanal durante tres semanas.

Alergia a penicilina: Deben ser desensibilizados y posteriormente tratados con Penicilina.

En enfermos VIH positivos con sífilis latente debe estudiarse sistemáticamente el LCR. Si el LCR es normal, se tratarán con Penicilina G benzatina 7.2 millones, en forma de tres dosis semanales de 2.4 millones.

La sífilis durante el embarazo

Todas las mujeres al comienzo del embarazo deben ser sometidas a pruebas serológicas para la sífilis. En las comunidades y poblaciones con una prevalencia elevada de sífilis o en pacientes de alto riesgo, debe repetirse la prueba serológica durante el tercer trimestre y, de nuevo, en el momento del parto. A cualquier mujer que tenga un aborto de más de 20 semanas debe excluírsele la presencia de sífilis.

La penicilina es eficaz para prevenir la transmisión al feto. La pauta terapéutica es la misma que la de la mujer no embarazada

Consideraciones terapéuticas: Las mujeres que reciban tratamiento para la sífilis durante la segunda mitad del embarazo presentan un riesgo de parto prematuro o sufrimiento fetal, o de ambas cosas, si el tratamiento desencadena una reacción Jarisch-Herxheimer.

Alergia a la penicilina: No existe alternativa demostrada a la penicilina y lo recomendable es realizar la desensibilización. La administración de tetraciclinas y doxiciclina está contraindicada en el embarazo y con respecto a eritromicina no puede asegurase que cure la sífilis de un feto infectado.

Sífilis congénita

Los lactantes se evaluaran para determinar la presencia o ausencia de sífilis congénita si sus madres tienen o han tenido sífilis y cumplan los criterios siguientes:

• Madre con sífilis no tratada
• Madre con sífilis que fue tratada con eritromicina.
• Madre tratada de sífilis dentro del mes anterior al parto.
• Madre correctamente tratada pero con inadecuada evolución serológica.
• Cualquier otra situación en que pueda dudarse de la ausencia de sífilis en la madre.

Tabla 9. Indicaciones de evaluar lactantes para excluir sífilis congénita.

Ningún lactante debe abandonar el hospital sin que se haya comprobado el estado serológico de la madre al menos una vez durante el embarazo.

La tabla 10 recoge los criterios que deben guiar la evaluación de los lactantes para descartar la presencia de sífilis congénita.

• Una exploración física detallada.
• Hemograma completo, fórmula, radiografía de tórax y pruebas funcionales hepáticas.
• Una prueba serológica no treponémica cuantitativa para la sífilis realizada en el suero del lactante (no en la sangre del cordón umbilical).
• Pacientes sin signos de sífilis congenital: anticuerpos IgM antitreponemas
• Análisis del LCR para determinar las células, proteinas y VDRL
• Radiografías de huesos largos
• Estudio anatopatológico de la placenta o cordón umbilical utilizando tinción fluorescente específica con anticuerpos antitreponema.

Tabla 10. Criterios de evaluación de lactantes para excluir sífilis congénita.

Decisión terapéutica.

Los lactantes recibirán un tratamiento de presunción para la sífilis congénita si sus madres, en el momento del parto, presentan sifílis no tratada o signos de recaída. Otros criterios para recibir un tratamiento de presunción de sífilis son los siguientes:

- Signos físicos o radiológicos de enfermedad activa.
- VDRL-LCR reactivo y un recuento anormal de leucocitos o proteinas en el LCR, independientemente de la serología del LCR.
- Un título serológico no treponémico cuantitativo al menos 4 veces superior al título de la madre.
- Anticuerpos IGM antitreponémico específico.

Pauta recomendada

Penicilina G cristalina acuosa a dosis de 100.000 – 150.000 unidades/ kg / día (administrada en forma de 50.000 unidades/ kg. I.V. cada 12 horas durante los 7 primeros días de vida y posteriormente cada 8 horas) durante un periodo de 10-14 días, o Penicilina G procaína, a dosis de 50.000 unidades, kg I.M. diarias, durante un periodo de 10 a 14 días.

Bibliografía

1. Olmos Acebes L. Sífilis. Concepto. Etiología y Patogenia. En: Programa Nacional para la actualización de las Enfermedades de Transmisión Sexual. SEITSS. Editorial para la Formación Sanitaria. Madrid 1999. pg 209-17.

2. Garcia Perez A. Dermatología Clínica. Librería Cervantes. Salamanca. 1996.

3. Borobio M V,. Sífilis. En: Enfermedades de transmisión sexual. ed: J Perea. Doyma. Barcelona. 1993. pg 37-48.

4. Perea E J, Rodríguez Pichardo A., Handsfield H H. Enfermedades de transmisión sexual. En: Enfermedades Infecciosas. E.J. Perea. Ediciones Doyma. Barcelona 1991. pg 386-413.

5. Cummings M C, Lukehart S A, Marta C et al. Comparison of method for the detection of treponema pallidum in lesions of early syphilis. Sex Transm Dis. 1996; 23: 366-69.

6. Jethwa H S, Schmitz J L. Dallabetta G et al. Comparison of molecular and microscopic techniques for detection of Treponema pallidum. J Clin Microbiol 1995; 33: 180-2.

7. Centers for Diseases Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. M.M.W.R. 1998; 47: RR1.

8. Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of early syphilis. Sex Transm Inf. 1999; 75 (Suppl). S29-S33.

9. Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of late syphilis. Sex Transm Inf. 1999; 75 (Suppl). S34-S37.

10. Larsen SA. La sífilis en el momento actual. En Picazo JJ y Bouza E (Editores). Infección 1999. Fundación para el Estudio de la Infección. Servisistem 2000.

VIII

Enfermedades de transmisión sexual

Infección herpética genital

1. Introducción

El herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) causada por virus Herpes simplex (VHS). Generalmente es causado por VHS tipo 2, pero aumenta la frecuencia de herpes genital causado por VHS tipo 1. Es una de las ETS más frecuentes en todo el mundo y, aunque en muchos casos puede ser una enfermedad subclínica o con síntomas leves, las complicaciones pueden ser graves, además de ser un importante facilitador de la transmisión sexual del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La seroprevalencia de la infección por VHS-2 en los países occidentales ha aumentado mucho las últimas décadas, situándose alrededor del 20% de la población general. Es casi nula antes de los 15 años, en cuyo caso debe sospecharse abuso sexual, y alcanza la máxima incidencia a partir de los 40 años. Entre los factores de riesgo independientes se incluyen la promiscuidad sexual, la edad, el sexo femenino, las malas condiciones socioeconómicas y la infección por VIH.

La infección primaria tiene un período de incubación de dos a doce días, con una media de cuatro días, seguido de pródromos como quemazón, dolor y eritema. Después aparecen múltiples vesículas dolorosas que se ulceran en el pene, región perineal o perianal, vulva, vagina o cérvix, a veces con linfadenopatía inguinal. Espontáneamente se forma una costra y la úlcera cura completamente a los 14 a 21 días. A menudo las alteraciones locales se acompañan de síntomas sistémicos, con fiebre, cefalea, mal estado general, mialgias y dolor abdominal.

Aunque los síntomas y las lesiones cutáneas desaparecen, la infección herpética persiste. El ADN viral queda latente en las neuronas de los ganglios sacros y ni la inmunidad ni ninguno de los tratamientos actualmente disponibles puede erradicar al virus latente. Episódicamente el virus suele reactivarse, ocasionando una enfermedad recurrente. Habitualmente las recidivas o recurrencias son menos graves que la infección primaria, con escasos o nulos síntomas sistémicos y alteraciones cutáneas menos sintomáticas y que curan espontáneamente en cinco a diez días.

El 80-90% de personas con evidencia serológica de infección por VHS-2 desconocen haber presentado herpes genital. Muchos no han presentado nunca síntomas y en otros casos los síntomas han sido leves o atípicos y no han requerido asistencia médica o no se han diagnosticado. La gran mayoría de personas seropositivas eliminan episódicamente durante años partículas virales a través del tracto genital, siendo potenciales transmisores de la enfermedad incluso en ausencia de lesiones cutáneas.

Al atender a un paciente con herpes genital es muy importante no limitarse a paliar los síntomas, sino que es preciso un abordaje integral de la enfermedad. En la primera visita, sobretodo si se trata de una infección primaria, el paciente suele estar muy preocupado por los importantes síntomas que presenta y por el hecho de descubrir que está afecto de una ETS. En este caso es prioritario paliar los síntomas, sin embargo ya aquí y más a fondo en posteriores visitas, es necesario explicarle adecuadamente la naturaleza crónica y recurrente de la enfermedad así como las medidas a tomar para evitar su transmisión.

2. Diagnóstico

El diagnóstico de herpes genital puede ser tan evidente desde el punto de vista clínico en algunas ocasione que no se hacen precisas técnicas de confirmación

diagnóstica. El diagnóstico de laboratorio, sin embargo, debe intentar realizarse siempre por diversas razones. En primer lugar porque no siempre la lesiones clínicas tienen una morfología que no invite a la duda. En segundo lugar porque el aislamiento en cultivo permite identificar el aislado, tiparlo y estudiar su sensibilidad desde un punto de vista de la sensibilidad frente a antivirales, finalmente porque el aislamiento puede tener interés con carácter epidemiológico.

Dado que la identificación de HSV y su caracterización no es específica del área de Enfermedades de Transmisión Sexual, no dedicaremos espacio a discutirla en el presente trabajo, refiriendo a los lectores interesados a obras de microbiología o infectología generales o a tratados de virología.

3. Tratamiento

Fármacos útiles en el tratamiento del herpes genital

Aciclovir

Es un análogo acíclico de la guanosina que se fija a la ADN polimerasa finalizando la replicación de la cadena de ADN viral. La forma activa es el trifosfato intracelular, para cuya síntesis es precisa la acción de la timidina kinasa viral. Para que sea efectivo debe administrarse lo antes posible, pues la replicación vírica puede finalizar en sólo dos o tres días tras el inicio de los síntomas, especialmente en las recurrencias.

Administrado por vía oral tiene una biodisponibilidad muy baja (15 a 30%). Con la misma dosis administrada por vía I.V. se obtienen concentraciones séricas hasta 10 veces superiores. La semivida es de aproximadamente dos horas y media. Es preciso ajustar la dosis en la insuficiencia renal. Tiene una buena difusión a la mayoría de tejidos, incluyendo SNC, y atraviesa la placenta.

La experiencia clínica en millones de pacientes tratados con aciclovir demuestra que es un fármaco extraordinariamente bien tolerado por cualquier vía de administración. La toxicidad es poco frecuente y generalmente leve, pudiendo causar alteraciones gastrointestinales (nauseas, vómitos), cefalea y erupción cutánea. Por vía IV puede ocasionar flebitis e inflamación en las zonas de infusión o extravasación. Puede cristalizar a nivel de los túbulos renales, produciendo disfunción renal reversible o, raramente, necrosis tubular aguda, favorecidas por la infusión rápida, la deshidratación, la insuficiencia renal previa y las dosis elevadas. Excepcionalmente, el fármaco se ha asociado a encefalopatía, con temblores, alucinaciones, convulsiones y coma. Se ha descrito el uso de aciclovir en cerca de 1000 mujeres embarazadas, más de 500 en el primer trimestre del embarazo, sin una tasa anormal de alteraciones congénitas. El número de casos monitorizado todavía no es suficiente para detectar defectos muy infrecuentes, por lo cual, la FDA la considera dentro de la categoría C en el embarazo.

Valaciclovir

Es un profármaco del aciclovir (éster L-valílico) con una buena absorción oral y una biodisponibilidad de 3 a 5 veces superior a la del aciclovir. Tras su administración oral, los enzimas intestinales y hepáticos lo metabolizan casi completamente a aciclovir. El área bajo la curva concentración-tiempo alcanzada con una dosis oral de 1000 mg de valaciclovir es similar a la que se obtiene con una infusión IV en una hora de 350 mg de aciclovir.

Su tolerancia es tan buena como la de aciclovir, con perfiles de toxicidad prácticamente superponibles. Se ha descrito púrpura trombótica trobocitopénica y síndrome hemolítico urémico en el 3% de pacientes con infección por VIH o transplante de médula ósea que recibieron 8 gr al día de valaciclovir durante períodos prolongados como profilaxis de la infección por citomegalovirus. Muchos de estos pacientes recibían otros tratamientos concomitantes que podían ser responsables de esta complicación. Ningún paciente inmunocompetente, ni ningún inmunodeprimido que haya recibido hasta 3 gr al día de valaciclovir ha presentado este síndrome.

En España existen comprimidos de 500 mg de valaciclovir comercializados por 4 laboratorios farmacéuticos.

Famciclovir

Se convierte rápidamente en penciclovir tras su administración oral, de manera que famciclovir puede considerarse la forma oral de penciclovir. Es un análogo de las purinas con una estructura y un mecanismo de acción similares a aciclovir. También es necesaria la timidina kinasa vírica para la primera fosforilación intracelular de penciclovir. Tiene una elevada biodisponibilidad oral (70 a 80%). Su vida media intracelular es 10 veces más prolongada que la de aciclovir, sin embargo no se aconseja un intervalo de administración superior a las 12 horas.

La tolerancia es buena, similar a la de aciclovir, habiéndose descrito náuseas, vómitos, diarrea y cefalea.

Las cepas de virus del herpes simple resistentes al aciclovir o el valaciclovir suelen presentar resistencia cruzada a famciclovir o penciclovir.

En España existen comprimidos de 250 mg de famciclovir comercializados por un laboratorio farmacéutico y comprimidos de 125 mg comercializados por 3 laboratorios.

Foscarnet

Es un fosfonato inhibidor de la DNA polimerasa de muchos virus, incluidos los del grupo herpes. Se utiliza principalmente en la retinitis por citomegalovirus, pero también en algunos casos de infecciones por VHS. Es caro y tóxico, por lo que únicamente se utilizará para herpes resitentes a aciclovir. Habitualmente se administra por vía IV, pero puede prepararse una solución para administración forma tópica, no comercializada.

La toxicidad más frecuente y grave es la renal y las alteraciones metabólicas, especialmente hipocalcemia, hipofosfatemia e hipocalcemia. La insuficiencia renal suele ser reversible, pero puede requerir hemodiálisis. Se potencia con el uso de otros fármacos nefrotóxicos y su riesgo se reduce con una hidratación adecuada. También puede producir alteraciones gastrointestinales, úlceras genitales y alteraciones del SNC.

Cidofovir

Es un nucleósido acíclico que, a diferencia de aciclovir, es fosforilado por acción de enzimas intracelulares, sin que intervenga la timidina-kinasa vírica. Por ello, es sensible frente a VHS resistentes a aciclovir y famciclovir por deficiencia de timidina-kinasa. Se administra para el tratamiento de las retinitis por citomegalovirus y de algunas otras infecciones víricas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, principalmente en pacientes con infección por VIH. Por su toxicidad y carestía se utilizará únicamente en casos excepcionales de herpes genital que no responde a los fármacos habituales.

Puede administrarse por vía tópica o IV. En ambos casos es tóxico. Por vía tópica causa irritación local y ulceraciones. Por vía sistémica es nefrotóxico, aunque si se administra previamente una solución salina y probenecida oral su toxicidad es menor, teniendo además en cuenta que las dosis de cidofovir recomendadas para el VHS son muy inferiores a las que se administra en otras enfermedades.

Trifluridina

Es un análogo nucleosídico también activo frente a cepas de VHS resistentes al aciclovir. Está aprobado en preparado oftálmico para las infecciones oculares por VHS. El mismo preparado puede ser útil para el tratamiento tópico del herpes genital resistente al aciclovir.

Tratamiento del primer episodio (Tabla 11)

Se recomienda tratamiento antivírico en todos los pacientes sintomáticos con un herpes genital inicial, especialmente en aquellos pacientes que presentan síntomas sistémicos y en los inmunodeprimidos.

El aciclovir fue el primer fármaco realmente efectivo para reducir el curso clínico del herpes genital y ha sido durante muchos años el tratamiento de referencia para evaluar la eficacia de cualquier otro antiviral. En un estudio ya clásico el aciclovir oral administrado los primeros 6 días del inicio de las lesiones redujo sustancialmente la fiebre y los síntomas constitucionales, la duración de las lesiones y los síntomas locales, así como la eliminación de virus. La dosis de aciclovir oral aprobada por la FDA para el tratamiento del primer episodio clínico de herpes genital es 200 mg cinco veces al día durante 10 días. Aunque el tratamiento se administre cada 4 horas, permitiendo el descanso nocturno, el cumplimiento correcto de esta pauta es muy difícil cuando debe compatibilizarse con una vida social activa. Por ello, en la práctica clínica habitual se ha utilizado ampliamente la dosis de 400 mg cada 8 horas con una buena eficacia. No se ha realizado y es muy improbable que jamás se realice ningún ensayo clínico comparativo entre ambas pautas. Dosis de 800 mg cinco veces al día no han demostrado mayor eficacia que las aprobadas por la FDA. En los pacientes con enfermedad grave o complicaciones que precisen hospitalización se recomienda tratamiento IV con 5 mg/kg cada 8 horas durante 7 a 10 días. Aciclovir tópico reduce los síntomas, pero es mucho menos efectivo que administrado por vía oral o IV y no se recomienda ni para la infección primaria ni para las recurrencias. La administración tópica y oral concomitantes no ofrece ninguna ventaja adicional a la oral. El tratamiento con aciclovir no influye en la historia natural de la infección. No permite erradicar el virus latente y no modifica la frecuencia o el número de recurrencias.

Existen pocos estudios extensos sobre la eficacia de valaciclovir y famciclovir en el herpes genital inicial. Fife et al. comparan la eficacia de valaciclovir (1000 mg dos veces al día durante 10 días) con la de aciclovir (200 mg cinco veces al día durante 10 días) en 643 pacientes con un primer episodio clínico de herpes genital, sin encontrar diferencias significativas en la evolución clínica y virológica, ni en la toxicidad. También se ha comparado la eficacia de diferentes dosis de famciclovir administradas tres veces al día durante 10 días con la de aciclovir (200 mg cinco veces al día durante10 días) en aproximadamente 1000 pacientes con herpes inicial, sin que existan diferencias significativas ni en la eficacia ni en la toxicidad. La dosis de famciclovir más utilizada es la de 250 mg/8h. Famciclovir no ha sido aprobado por la FDA para esta indicación.

No existen datos clínicos sobre la utilización de famciclovir cada 12 h en el tratamiento del herpes genital inicial.

La experiencia clínica con aciclovir es mucho más amplia, sin embargo, a la luz de los datos clínicos existentes, aciclovir, valaciclovir y famciclovir deben considerarse equivalentes en cuanto a eficacia terapéutica y toxicidad. La elección del fármaco a utilizar deberá basarse en la comodidad de administración y en el precio del tratamiento. La comodidad o simplicidad del tratamiento varía en función de las preferencias y el hábito laboral y social del paciente, debiendo individualizarse. En general, se acepta que el número de tomas diarias es un factor de primera importancia, seguido del número y las características del preparado galénico. Valaciclovir es algo más caro que aciclovir, pero su administración es más cómoda. Cualquiera de los dos fármacos es recomendable para el tratamiento del primer episodio de herpes genital. Famciclovir es bastante más caro que valaciclovir y no aporta ningún beneficio adicional.

Fármaco	Dosis, intervalo y duración	Precio *, ptas
Aciclovir	400 mg tres veces al día durante10 días	11.050 a 16.373
	ó 200 mg cinco veces al día durante 10 días	9.208 a 13.644
Valaciclovir	1000 mg dos veces al día durante 10 días	19.996
Famciclovir	250 mg tres veces al día durante 10 días	38.196
* Costo (PVP con IVA) en pesetas del fármaco prescrito para todo el tratamiento		

Tabla 11. Tratamiento del primer episodio de herpes genital.

Tratamiento de los episodios recurrentes (Tabla 12)

Las recurrencias del herpes genital son a menudo leves e infrecuentes, de manera que muchos pacientes no necesitan ningún tratamiento. Al igual que en el primer episodio de herpes genital, el tratamiento de las recurrencias se administra para reducir los síntomas y la infectividad, sin que influya en la frecuencia de recurrencias posteriores.

Aciclovir tomado con los primeros síntomas del herpes genital (minutos a horas tras el inicio del pródromos) reduce significativamente la duración de la recurrencia, aunque el beneficio clínico es poco relevante. Por ello, únicamente se aconseja tratamiento en los pacientes con recurrencias muy sintomáticas.

Valaciclovir se ha evaluado en el tratamiento de las recurrencias del herpes genital en dos ensayos clínicos. En el primero se tratan 987 pacientes al presentar los primeros signos o síntomas de recurrencia con 500 mg dos veces al día de valaciclovir, 1000 mg dos veces al día de valaciclovir o con placebo durante cinco días a doble ciego. La clínica y la infectividad de la infección herpética mejoraron significativamente con valaciclovir, desapareciendo tanto los síntomas como las lesiones una mediana de 2 días antes con cualquiera de las dos pautas del fármaco con respecto al placebo. No existieron diferencias entre las dos dosis de valaciclovir, recomendándose por tanto la dosis baja. En el segundo se comparan valaciclovir (500 mg dos veces al día durante 5 días) con aciclovir (200 mg cinco veces al día durante 5 días), demostrando que ambos regímenes son equivalentes.

Famciclovir se ha evaluado en un ensayo clínico, comparando dosis de 125, 250 y 500 mg dos veces al día y placebo durante 5 días en un total de 467 pacientes. No existieron diferencias entre las tres dosis del fármaco. Famciclovir mejoró significativamente la infección con respecto a placebo, con una reducción mediana de aproximadamente un día en los signos, los síntomas y el período de infectividad.

Por el precio y la comodidad de administración valaciclovir es el fármaco más recomendable para el tratamiento de las recurrencias del herpes genital.

Fármaco	Dosis, intervalo y duración	Precio *, ptas
Valaciclovir	500 mg dos veces al día durante 5 días	4.999
Aciclovir	800 mg dos veces al día durante 5 días, ó	5.586 a 8.290
	400 mg tres veces al día durante 5 días, ó	5.525 a 8.187
	200 mg cinco veces al día durante 5 días	4.604 a 6.822
Famciclovir	125 mg dos veces al día durante 5 días	6.582
* Costo (PVP con IVA) en pesetas del fármaco prescrito para todo el tratamiento		

Tabla 12. Tratamiento del herpes genital recurrente.

Las pautas para la profilaxis secundaria o tratamiento supresor crónico se resumen en la Tabla 13.

Fármaco	Dosis, intervalo y duración	Precio *, ptas
Valaciclovir	1000 mg una vez al día	1000 /día
Aciclovir	400 mg dos veces al día	737 a 1092 /día
Famciclovir	250 mg dos veces al día	2547 /día
* Costo (PVP con IVA) en pesetas para un día de profilaxis.		

Tabla 13. Profilaxis secundaria o tratamiento supresor crónico del herpes genital.

La profilaxis con antivirales se administra con la idea de reducir la frecuencia y la gravedad de las recidivas, disminuir la transmisión del virus a las parejas sexuales y a los hijos de las madres infectadas y para disminuir la transmisión de otras enfermedades asociadas, especialmente de la infección por VIH. Únicamente se ha demostrado su eficacia para prevenir las recurrencias del herpes genital y es posible que no prevenga la transmisión de virus. Teniendo en cuenta que las recurren-

cias son relativamente leves y los inconvenientes de un tratamiento crónico únicamente se aconsejará profilaxis en aquellos pacientes en que las recidivas supongan un trastorno importante. Dado el costo económico y la necesidad de una buena adherencia a un tratamiento diario, el paciente, conocedor de los trastornos físicos y psíquicos que le ocasiona el herpes recurrente, debe implicarse con el médico en la decisión terapéutica, eligiendo entre profilaxis, tratamiento de las recurrencias o ningún tratamiento. En general, se consideran tributarios de tratamiento crónico los pacientes que presentan más de seis recurrencias al año y de tratamiento agudo de las recurrencias cuando éstas son menos frecuentes y tienen una cierta relevancia clínica. Si se administra profilaxis se aconseja suspenderla una vez al año para valorar si es necesario continuarla, dado que la frecuencia y severidad de las recurrencias suele disminuir con el tiempo.

Existe una amplia experiencia con aciclovir, que previene las recurrencias clínicas en un 45% de pacientes y en los restantes disminuye hasta en un 80% su frecuencia. La dosis inicial recomendada es de 400 mg/12 horas, pudiendo aumentarse si es necesario. La profilaxis se ha demostrado eficaz incluso hasta 5 años, prácticamente sin efectos adversos.

Varios ensayos clínicos a doble ciego demuestran que valaciclovir y famciclovir son tan efectivos como aciclovir para suprimir las recurrencias del herpes genital. Valaciclovir se ha administrado a más de 1800 pacientes, a las dosis de 500 mg/d, 1000 mg/d, 250 mg/12h ó 250 mg/d, consiguiéndose globalmente para cada dosis una disminución aproximada de la frecuencia de recidivas del 70%, 80%, 80% y 55% respectivamente. Las dosis más eficaces fueron 1000 mg/d y 250 mg/12h, sin diferencias significativas entre ellas ni con el tratamiento estándar con aciclovir. No existen en el mercado presentaciones de 250 mg y no es fácil dividir en dos los comprimidos de 500 mg, por lo que debe aconsejarse la dosis de 1000 mg/d. La dosis de 500 mg/d fue útil y puede recomendarse en los pacientes con menos de 10 recidivas al año, pero claramente inferior a 1000 mg/d en los pacientes con 10 o más recurrencias anuales. También se ha ensayado varias dosis de famciclovir en más de 800 pacientes, siendo la más efectiva 250 mg/12h (doble de la dosis aconsejada para el tratamiento agudo de las recurrencias). Con esta dosis se consiguen unos resultados similares a los del aciclovir, disminuyendo la frecuencia de recidivas en aproximadamente el 80%.

Valaciclovir o aciclovir son recomendables para la profilaxis crónica del herpes genital. Famciclovir es mucho más caro y no aporta ningún beneficio adicional.

Un problema de la profilaxis o tratamiento crónico de la mayoría de infecciones es la posibilidad de desarrollar resistencia al fármaco administrado. Alrededor del 3% de virus aislados en pacientes inmunocompetentes presentan resistencia in vitro a aciclovir. Esta frecuencia no ha cambiado en pacientes que han recibido durante varios años profilaxis con aciclovir y la resistencia in vitro no se asocia a fracaso clínico del tratamiento con aciclovir. Se ha descrito algún caso muy aislado de herpes genital persistente causado por VHS-2 con déficit de timidina kinasa y resistencia clínica a aciclovir, que se resolvió con foscarnet tópico.

En un estudio piloto con un reducido número de pacientes con infecciones recurrentes por VHS, la administración de ac. acetilsalicílico a dosis de 125 mg/día redujo aproximadamente en un 50% el número de días con lesiones herpéticas activas y también la frecuencia de las recurrencias. Serán precisos estudios controlados para confirmar los resultados.

Actualmente se están realizando ensayos clínicos en diferentes fases con 9 tipos de vacunas para el herpes genital. Las vacunas son inmunógenas y es posible que se requiera de un mayor inóculo vírico para que se produzca la infección, sin embargo, con los datos disponibles no parece plausible que ninguna de estas vacunas pueda impedir la infección genital por el virus. Por el contrario, la vacuna sí parece útil para prevenir o reducir la gravedad de los síntomas del herpes genital y algunas pueden proteger del establecimiento de la infección latente en los ganglios sensitivos. Previsiblemente en pocos años se comercializaran una o varias vacunas que serán eficaces para prevenir la enfermedad por VHS aunque no para prevenir la infección, como sucede con otras vacunas víricas.

Tratamiento del herpes genital en los pacientes con infección por VIH

Algunos estudios sugieren que la infección por VIH aumenta ligeramente la frecuencia y duración de las recurrencias del herpes genital y aumenta notablemente la excreción de virus a través del tracto genital en ausencia de lesiones o síntomas locales. En general, el herpes genital responde bien al tratamiento con aciclovir, aunque la respuesta puede ser más lenta que en las personas inmunocopetentes.

Algunos ensayos clínicos controlados muestran que la profilaxis secundaria también es efectiva para reducir la frecuencia y gravedad de las recurrencias en los pacientes con infección por VIH. En un estudio con 1.062 pacientes, valaciclovir y aciclovir fueron igualmente eficaces, pero la dosis de 500 mg/12 h de valaciclovir fue más eficaz que la de 1000 mg/d. En 48 pacientes, famciclovir a dosis de 500 mg/12h redujo la excreción de virus en un 87% comparado con placebo y también disminuyó las recidivas clínicas del herpes genital.

La frecuencia de herpes genital resistente a aciclovir es baja en pacientes con infección por VIH, sin embargo se han descrito casos que no responden al tratamiento con este fármaco. En estos casos se ha observado una buena correlación entre la resistencia in vitro y la falta de respuesta clínica al aciclovir. Generalmente la resistencia se debe a la deficiencia de timidina kinasa vírica. Foscarnet ha sido el fármaco más utilizado en los pacientes con herpes genital resistente a aciclovir. En un estudio no controlado foscarnet ev curó las lesiones cutáneas en 20 de 26 pacientes con herpes genital resistente a aciclovir. En un estudio piloto comparativo curaron las lesiones cutáneas de los ocho pacientes tratados con foscarnet, mientras que el tratamiento fracasó en todos los pacientes que recibieron vidarabina. Las recurrencias que presentan los pacientes tratados con foscarnet pueden ser sensibles o resistentes a aciclovir. También se ha descrito herpes genital resistente a foscarnet en pacientes que han recibido tratamiento prolongado con este fármaco. En este caso ha habido una buena respuesta a la adición de aciclovir. La experiencia clínica con cidofovir en el tratamiento del herpes genital resistente a aciclovir es todavía más limitada, pero también se ha descrito una buena respuesta a este fármaco, tanto por vía tópica como ev. En un estudio comparativo con 30 pacientes, cidofovir gel al 0.3 o 1% mejoró las lesiones cutáneas en el 50% y negativizó el cultivo en el 87% de pacientes comparado con ninguno de los que recibieron placebo. Se administró trifluridina tópica a 26 pacientes con infección por VIH y herpes genital resistente a aciclovir, observándose una curación completa en 7 y parcial en 14 casos.

Bibliografía

1. Balfour HH. Antiviral drugs. N Engl J Med 1999;340:1255-68.

2. Díaz-Mitoma F, Sibbald G, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL, for the Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes. A randomized controlled trial. JAMA 1998;280:887-92.

3. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus aciclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection: results of an international, multicenter, double-blind randomized clinical trial. Sex Transm Dis 1997;24:481-86.

4. Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. Drugs. 2000;59:839-63.

5. Patel R, Tyring S, Strand A, Price MJ, Grant DM. Impact of suppressive antiviral therapy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection. Sex Transm Infect. 1999;75:398-402.

6. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. Drugs 1995;50:396-415.

7. Spruance S, Trying S, Degregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valacyclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Arch Intern Med 1996;156:1729-35.

8. Stanberry LR, Cunningham AL, Mindel A, Scott LL, Spruance SL, Aoki AY, Lacey ChJ. Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. Clin Infect Dis 2000;30:549-66.

9. Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. Clin Infect Dis 1999;28:S4-13.

10. Whitley RJ, Gnann JW. Acyclovir: a decade later. N Engl J Med 1992;327:782-89.

11. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR. 1998; 47(RR-1):1-118.

VIII

Enfermedades de transmisión sexual

Enfermedad inflamatoria pélvica

1. Introducción

La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) es causa de una importante morbilidad en todo el mundo y tiene como última consecuencia una elevada tasa de infertilidad. Sin embargo, se desconocen las cifras de incidencia y prevalencia en nuestra población y no existen datos fiables en otros países.

En la literatura existen estudios en poblaciones determinadas, y en los EE.UU. durante la década de los 80 se registraron alrededor de 270.000 ingresos en los hospitales por esta causa y en el mismo periodo de tiempo unas 400.000 visitas a clínicas privadas.

La razón más importante para esta falta de datos está basada fundamentalmente, en que EIP no es una enfermedad de declaración obligatoria, y no resulta fácil obtener información por la falta de criterios clínicos y diagnósticos bien definidos. A todo ello se suma la existencia de un importante número de mujeres con síntomas leves o vagos que dificultan el diagnóstico o en las que no se hace, y la enfermedad sólo se pone en evidencia por las complicaciones posteriores producidas por la obstrucción tubárica.

Se denomina enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) a un síndrome no relacionado con el embarazo (a excepción del embarazo extrauterino, que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la EIP) o la cirugía, que comprende un conjunto de alteraciones inflamatorias de tracto genital femenino en las que se incluye una o varias de las siguientes: endometritis, salpingitis, abscesos tubo-ováricos y peritonitis pelviana. Estas alteraciones se producen por el ascenso de microorganismos desde el cérvix hacia el endometrio, las trompas de falopio y las estructuras pélvicas contiguas.

Microorganismos responsables de enfermedades de transmisión sexual (ETS) tales como *N. gonorrhoeae* y *Clamydia trachomatis*, están implicados en la mayoría de los casos. Sin embargo, microorganismos que forman parte de la flora vaginal normal, como *G. vaginalis, H. influenzae*, bacilos Gram negativos entéricos, microorganismos anaerobios, *S. agalactiae* y otros, pueden producir EIP.

2. Diagnóstico

La EIP aguda es difícil de diagnosticar a causa del amplio espectro de signos y síntomas que produce. Algunas pacientes presentan molestias vagas que retrasan el diagnóstico y consecuentemente el tratamiento eficaz, lo que puede contribuir a secuelas inflamatorias que pueden causar infertilidad. La mayoría de las veces el diagnóstico de la EIP se basa en hallazgos clínicos y estos, en muchos casos, también son imprecisos.

Criterios para la realización de laparoscopia

La laparoscopia puede ser utilizada para obtener un diagnóstico de certeza de salpingitis y un diagnóstico microbiológico apropiado. Sin embargo, este procedimiento no puede realizarse fácilmente en la mayoría de los casos agudos y su uso no está justificado cuando los síntomas son leves. Además, la laparoscopia no detecta endometritis y puede no ser diagnóstica en alteraciones inflamatorias leves de las trompas de falopio.

No existen recomendaciones claras en la literatura que indiquen los criterios para la realización de laparoscopia en pacientes con sospecha de EIP, por tanto, se deja a libre decisión del responsable de la paciente la realización de laparoscopia y sólo se recomienda en los siguientes casos:

- Necesidad de asegurar el diagnóstico de salpingitis.
- Asegurar el diagnóstico microbiológico.

Criterios diagnósticos que justifiquen el tratamiento empírico: Es imprescindible previamente descartar otras causas (apendicitis aguda y embarazo, fundamentalmente)

- Historia de la paciente en el contexto de los siguientes puntos:
  - Edad
  - Actividad sexual
  - Métodos anticonceptivos
- Dolor abdominal bajo o dolor anexial
- Dolor a la movilización del cuello
- Fiebre
- Aumento del flujo vaginal
- Aumento de la velocidad de sedimentación globular
- Demostración microbiológica de infección por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*.
- Ecografía intravaginal que demuestre trompas engrosadas y/o con líquido dentro o fuera de las mismas.

El criterio definitivo para el diagnóstico de EIP, que se reserva para casos seleccionados incluye:

- Evidencia histopatológica de endometritis en biopsia endometrial.
- Anormalidades laparoscópicas consistentes con EIP.

Toma de muestras para microbiología

- Exudado endocervical para:
  Gram
  Cultivo de *N. gonorrhoeae* y *S agalactiae*
  Investigación de *C. trachomatis* y *M. hominis*
- Suero: RPR y HIV

Sólo se investigaran otros microorganismos (anaerobios, Haemophilus, enterobacterias u otros), en caso de laparoscopia y obtención de muestras procedentes de abscesos tubo-ováricos.

Criterios de hospitalización

Situaciones en las que se recomienda el ingreso de las pacientes:

1.- Pacientes con abscesos tubo-ováricos para observación directa, al menos durante 24 horas, después de las cuales la paciente puede continuar su tratamiento en el domicilio.
2.- Dudas razonables sobre la existencia de abdomen agudo (apendicitis, embarazo extrauterino, etc.) cuya existencia no ha podido ser totalmente excluida.
3.- Embarazo.
4.- Fracaso del tratamiento empírico previo, demostrado por la ausencia de mejoría clínica en 24 ó 48 horas.
5.- La paciente no es capaz de seguir un tratamiento ambulatorio o presenta signos de intolerancia al mismo.
6.- Pacientes con absceso tubo-ovárico que se sospeche puedan precisar tratamiento quirúrgico.
7.- Pacientes inmunodeprimidas (infección por VIH avanzada, u otras causas).

En ausencia de los anteriores criterios, queda a juicio del facultativo la gravedad de la paciente que justifique el ingreso.

3. Tratamiento

El tratamiento empírico de la EIP debe cubrir un amplio espectro de patógenos probables. Esta cobertura deberá incluir *N. gonorrhoeae, C. trachomatis,* anaerobios, bacterias Gram negativas facultativas y estreptococos. (Tabla 14)

Pacientes hospitalizada	
Ofloxacino + Metronidazol IV (500 mg/8 h)	• 400 mg cada 12 h por vía IV hasta mejoría • 500 mg cada 8 horas por vía IV hasta mejoría
Cefoxitina + Doxiciclina	• 2 g IV cada 6 horas hasta mejoría • 100 mg PO ó IV cada 12 h hasta mejoría
Amoxicilina/Ac. clavulánico + Doxiciclina	• 1 g/200 mg IV cada 6 horas hasta mejoría • 100 mg PO ó IV cada 12 h hasta mejoría
Pacientes no hospitalizadas	
Ofloxacino PO (400 mg/12 h) + Metronidazol	• 400 mg PO cada 12 horas hasta completar 14 días • 500 mg PC cada 8 horas hasta completar 14 días.
Ceftriaxona IM + Doxiciclina + Metronidazol	• 250 mg en dosis única • 100 mg PO cada 12 horas hasta completar 14 días • 500 mg PO cada 8 horas hasta completar 14 días

Tabla 14. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como se haya realizado el diagnóstico de presunción y practicadas las exploraciones indispensables, ya que la prevención de secuelas a largo plazo se ha asociado directamente con la inmediata administración de antibióticos apropiados.

El tratamiento parenteral se reservará para las pacientes hospitalizadas.

En España, la sensibilidad de microorganismos anaerobios implicados en EIP, tales como *B. fragilis*, ha demostrado porcentajes de resistencia frente a cefoxitina, que en algunas instituciones ha alcanzado un 36% de las cepas, por lo que advertimos del riesgo de la utilización de esta pauta en nuestro país.

El tratamiento parenteral puede suspenderse a las 24 horas de una clara mejoría clínica y continuar con un tratamiento oral siguiendo las mismas pautas que el tratamiento ambulatorio.

4. Manejo de las parejas sexuales

Las parejas sexuales de las pacientes con EIP deben ser examinadas y tratadas, si han mantenido relaciones sexuales con la paciente durante los 60 días previos a la aparición de los síntomas, especialmente si *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o *M. hominis* están presentes entre los microorganismos aislados de las muestras de la paciente. Con frecuencia, las parejas sexuales de pacientes con estos aislados son portadores asintomáticos.

5. Enfermedad pélvica inflamatoria en pacientes coinfectadas por VIH

No se han demostrado diferencias importantes en las manifestaciones clínicas de la EIP entre pacientes infectadas por el VIH y las que no lo están. En algunos estudios se apunta una mayor gravedad de los síntomas en las pacientes VIH positivas, pero la respuesta al tratamiento estándar es igualmente buena. Sin embargo, las pacientes con inmunosupresión severa deben ser tratadas con pautas de antimicrobianos parenterales.

Bibliografía

1. Pelvic inflammatory disease: Guidelines for prevention and management MMWR.1991; 40(RR-5):1-25.

2. Blythe MJ. Pelvic inflammatory disease in the adolescent population. Semin Pediatr Surg, 1998; 1: 43-51.

3. Jackson SL, Soper DE. Pelvic inflammatory disease in the postmenopausal woman. Infect Dis Obstet Gynecol, 1999; 5: 248-52.

4. Lawson MA, Blythe MJ. Pelvic inflammatory disease in adolescents. Pediatr Clin North Am, 1999; 46:767-82.

5. Onrust SV; Lamb HM; Balfour JA. Ofloxacin. A reappraisal of its use in the management of genitourinary tract infections. Drugs, 1998 Nov, 56:5, 895-928. Peterson HB, Walker CK, Kahn JG, Washington AE, Eschenbach DA, Faro S. Pelvic inflammatory disease. Key treatment issues and options. JAMA. 1991; 266:2605-11.

6. Ridgway GL.Quinolones in sexually transmitted diseases: state of the art. Drugs. 1999; 58:(Suppl 2): 92-5.

7. Walker CK, Workowski KA, Washington AE, Soper D, Sweet RL. Anaerobes in pelvic inflammatory disease: implications for the Centers for Disease Control and Prevention's guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Clin Infect Dis, 1999; 28 (Suppl 1): S29-36.

8. Ault KA, Faro S. Pelvic inflammatory disease. Current diagnostic criteria and treatment guidelines. Postgrad Med, 1993; 93: 85-6, 89-91.

9. Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998; 47 (RR-1): 1-11.

VIII

Enfermedades de transmisión sexual

Infección por papilomavirus

1. Introducción

De todas las ETS la infección por Papilomavirus, es en la actualidad la más prevalente y responsable de un mayor estrés psicosocial, cuando es diagnosticada. El correcto manejo de estas infecciones requiere un apoyo micriobiológico importante, teniendo que usarse, en muchas ocasiones, técnicas de biología molecular. Además, desde la aparición del SIDA es una infección que ha generado cuadros muy recalcitrantes en estos pacientes.

La infección genital por Papilomavirus se transmite por contacto sexual, aunque también puede transmitirse perinatalmente, así como desde lesiones en manos y probablemente por fómites.

Existen más de 90 genotipos diferentes de Papilomavirus, de los cuales más de 35 han sido detectados en relación con enfermedad genital, aunque el VPH 6 y 11 son responsable de más del 90% de las lesiones genitales. Muchos pacientes con verrugas genitales o Condilomas Acuminados pueden estar infectados simultáneamente con los genotipos de "alto riesgo" VPH 16 y 18, que suelen ser responsables de lesiones subclínica, que se asocian con neoplasia intraepitelial y cáncer anogenital.

Aunque en España, al no ser una enfermedad de declaración obligatoria, no contamos con datos reales, es un hecho constatado por todos los que trabajamos en ETS, el ser la enfermedad más frecuente de transmisión sexual, probablemente en esta mayor prevalencia influya el hecho de ser una infección subclínica en la mayoría de los casos, y el tener un periodo de incubación muy variable, siendo éste de 3 a 4 meses, aunque algunas lesiones aparecen ya a las 6 semanas o hasta 2 años después de la inoculación.

Los VPH pueden infectar cualquier tipo de epitelio escamoso, siendo los demás tejidos relativamente resistentes. Por tanto, la infección más frecuente va a ser en epitelios de extremidades (verrugas vulgares y plantares), pero las infección de mucosas genitales va a ser la responsable de diversas complicaciones como son el carcinoma de cérvix y diversos carcinomas genitales. La importancia de esta infección es que mayoritariamente produce infecciones subclínicas, que requieren diversos procederes diagnósticos para ser descubiertas.

Las lesiones aparecen en zonas que se han traumatizado durante la relación sexual, y pueden ser únicas o múltiples, habitualmente aparecen entre 5 y 15 lesiones con un diámetro de 1 a 10 mm. A veces dan lugar a grandes placas por crecimiento de las diversas lesiones, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos y diabéticos. En varones incircuncisos la cavidad prepucial es la más afectada, mientras que en varones circuncindados el cuerpo del pene es la zona más afectada. El escroto, ingles, periné y zona anal, pueden estar afectadas.

En mujeres, las lesiones afectan labios mayores y menores, clítoris, meato uretral, periné, zona anal, vestíbulo, introito, vagina y ectocérvix. La localización anal se asocia en muchas ocasiones a la práctica de sexo anal, y suelen ser más frecuentes en varones homosexuales.

El meato urinario se afecta en el 20-25% de los varones y 4-8% de las mujeres.

Los condilomas pueden diferenciarse en tres grandes grupos:

Acuminados: lesiones en forma de "coliflor", con proyecciones digitiformes, muy vascularizadas y con distinto grado de queratinización.

Formas papulosas, habitualmente de color moreno y con características etiológicas e histológicas diferenciadas, suelen estar producidas por VPH-16 y tienen una histología "bowenoide", es la Papulosis bowenoide

Lesiones maculosas, pueden adivinarse por mínimos cambios de color en las mucosas genitales, la presencia de VPH se pone de manifiesto por la aplicación de ácido acético.

Una forma poco habitual es el condiloma gigante de Buschke-Loewenstein, en el que coexisten patrones histológicos de condiloma acuminado junto a otras zonas de epitelioma espinocelular.

Aunque en los niños, en más de la mitad de los casos la aparición de verrugas genitales es por transmisión perinatal o bien por auto o heteroinoculación desde verrugas en manos, no debe olvidarse que también pueden ser la consecuencia de abusos sexuales.

2. Diagnóstico

Al no disponer de métodos de cultivo in vitro ni modelos animales, no ha sido posible el estudio de los VPH hasta el advenimiento de las técnicas de biología molecular.

El diagnóstico de Infección genital por VPH puede hacerse por diversos métodos.

- Clínicamente, visualizando las lesiones que produce el virus
- Por estudios citológicos, observando las alteraciones morfológicas de las células infectadas
- Por métodos inmunohistoquímicos, detectando los antígenos virales en las lesiones
- Por métodos virológicos, detectando el genoma viral a partir de las células infectadas, bien directamente por hibridación con sondas específicas, o mediante una amplificación genómica previa aplicando la reacción en cadena de la polimerasa.

La colposcopia con ácido acético ayuda a identificar las zonas de mucosa probablemente infectadas por VPH. En varones se utiliza una solución de ácido acético al 5%, que es mantenido durante 5 minutos, con la ayuda de una gasa empapada, identificándose con colposcopio o con la ayuda de una potente lupa, las zonas acetoblancas. Esta visualización sirve para practicar una biopsia o para demarcar la zona a tratar. Sin embargo, es una técnica con múltiples falsos positivos, ya que diversos procesos dermatológicos, como liquen plano, psoriasis, eccema o cicatrices traumáticas, pueden aparecer con zonas acetoblancas.

3. Tratamiento

El tratamiento de las Verrugas genitales puede estar condicionado por las preferencias del paciente, los recursos terapéuticos y la experiencia del médico. Los factores que influyen en la decisión terapéutica son: tamaño, morfología, localización y cantidad de Condilomas acuminados, así como la preferencia del paciente, el coste del tratamiento, los efectos adversos y la experiencia del terapeuta. Actualmente, además, se diferencia entre tratamientos aplicados por el paciente y aquellos otros que tienen que ser realizados personalmente por el médico.

Tratamiento de Verrugas genitales externas

Aplicado por el paciente:

- Podofilotoxina, crema al 0.15%, ó solución al 0.5%, aplicándolo 2 veces al día, durante 3 días, se descansa 4 días y si no han desaparecido, se repite el tratamiento. Se puede repetir los ciclos de tratamiento en 4 ocasiones. El área tratada no debe ser mayor de 10 cm^2.
- Imiquimod, en crema al 5%, se aplica con el dedo tres noches a la semana, lavándolo por la mañana. El tratamiento se hace durante 16 semanas.

Aplicado por el médico

- Cirugía: electrocoagulación, Láser, escisión.
- Crioterapia con nitrógeno líquido.
- Acido tricloroacético.

Consideraciones especiales:

- Vagina: Los tratamientos recomendados son ácido tricloacético y crioterapia con nitrógeno líquido. También se ha usado podofilino al 10-25%, en áreas inferiores a 2 cm^2.
- Cérvix: Previamente se debe hacer colposcopia y biopsia antes de una decisión terapéutica. Si no existen signos de CIN, puede usarse crioterapia o ácido tricloroácetico. Si hay signos de CIN, se debe realizar escisión de la zona de transformación.
- Meato uretral: Si se ve la base de la lesión cualquier tratamiento de verrugas externas. Si no se ve o bien son resistentes se puede usar 5-fluoruracilo, aplicado con torunda 3 veces a la semana.
- Intra-anal: Ácido tricloroacético, crioterapia, electrocoagulación y Láser.
- Embarazadas. Podofilino, podofilotoxina y 5 fluoruracilo estan contraindicados por sus efectos teratógenos. El imiquimod no está aprobado para su uso en embarazadas. Cualquier tratamiento no va a evitar el posible contagio del recién nacido.

-Orales: Crioterapia o cirugía convencional.

Bibliografía

1. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). National guideline for the management of anogenital warts. Sex Transm Infe. 1999; 75 (Suppl 1): S71-S75.

2. Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Inf. 2000; 76: 162-168.

3. Infeccion VPH en el área genital: Clinica, diagnóstico y tratamiento. V. Palacio (ed). 3M España S.A. Madrid. 2000.

4. Human papilloma virus infection. A clinical atlas. Gross GE y Barrasso R (eds). Ullstein Mosby GmbH & Co. KG, Berlin/Wiesbaden, 1997.

5. Clinical Effectiveness Group(Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). National guideline for the management of scabies. Sex Transm Dis 1999; 75 (Suppl 1): S76-S77.

6. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of venereal Diseases). National guideline for the management of Phthrius pubis infestation. Sex Transm Dis. 1999; 75 (Suppl 1): S78-S79.

VIII

Enfermedades de transmisión sexual

Úlceras genitales

1. Introducción

La incidencia de las úlceras genitales varía en los diferentes países del mundo.

En los países desarrollados, a diferencia de los países en desarrollo, las úlceras genitales son menos frecuentes que las enfermedades de transmisión sexual que cursan con secreciones como la vaginitis y la uretritis.

La presencia de úlceras genitales ha supuesto un mayor riesgo para contraer la infección por el VIH, y a su vez la presencia de esta infección ha modificado la evolución clínica de las enfermedades de transmisión sexual.

La experiencia personal de los últimos 14 años, demuestra la menor incidencia de ETS ulcerosas en relación con otras ETS y la alta asociación de éstas con la infección VIH.

El herpes genital es la causa más frecuente de úlcera genital, seguida de la sífilis y menos frecuentemente del chancroide. El linfogranuloma venéreo y el granuloma inguinal apenas se diagnostican en nuestro medio. Otras etiologías no relacionadas con ETS, son las traumáticas, el exantema fijo medicamentoso y otras relacionadas con enfermedades dermatológicas (Tabla 15).

En aproximadamente un tercio de las úlceras no se identifica el agente etiológico a pesar de aplicar un exhaustivo número de pruebas diagnósticas.

El chancroide tiene un periodo de incubación de 1 a 14 días y las lesiones primarias de LGV se desarrollan después de 3 a 21 días tras la exposición.

Los datos epidemiológicos son importantes a la hora de establecer la etiología. El diagnóstico de chancroide, LGV y de sífilis es más probable si el paciente ha tenido relaciones sexuales con prostitutas, contacto

Úlcera aguda pequeña de menos de un mes de duración:	
Enfermedades infecciosas de transmisión sexual	• Sífilis primaria con chancro • Chancroide • Donovanosis • Linfogranuloma venéreo • Herpes genital • Aftas
Reacción adversas a medicamentos	• Exantema fijo medicamentoso • Bromoderma • Inyección subcutánea de papaverina • Uso prolongado de corticoides tópicos • Necrosis por warfarina
Drogas subcutáneas o intravenosas	
Úlceras traumáticas	• Durante el coito • Lesión de Cremallera
Úlceras de gran tamaño de evolución crónica o subaguda:	
Enfermedades infecciosas	• Herpes crónico • Tuberculosis cutánea • Gangrena progresiva sinérgica • Ectima gangrenoso • Amebiasis • Filariasis • Micosis profundas
Neoplásicas	• Carcinoma de células escamosas • Carcinoma verrugoso genital • Basalioma
Enfermedad de Bechet	
Pénfigo vegetante	

Tabla 15. Diagnóstico diferencial de úlceras genitales.

hombre-hombre o con personas procedentes de países en vías de desarrollo, especialmente África y Asia. Se establecerá la sospecha de herpes genital si el paciente refiere un cuadro de dolor local, aparición de vesículas y síntomas generalizados de viremia como fiebre, mialgias, artralgias, fotofobia, y meningismo. En el caso de úlceras dolorosas sin existencia de vesículas debe realizarse una cuidadosa historia de la evolución de las lesiones.

En el caso de herpes genital recidivante no suelen aparecer linfadenopatías o síntomas sistémicos.

Algunas características del examen clínico de las úlceras se resumen en la Tabla 16.

	Herpes	**Sífilis**	**Chancroide**	**LGV**
Lesión	Vesícula, Úlcera y pápula.	Úlcera, pápula.	Úlcera, pápula.	Pápula, pústula, úlcera.
Borde	Eritematoso	Engrosado	Violáceo indeterminado	Variable
Profundidad	Superficial	Superficial	Excavado con eritema	Superficial
Base	Lisa y roja	Lisa, roja y brillante.	Amarilla y sangrante	Variable
Secreción	Serosa	Serosa	Purulenta	Variable
Nº lesiones	Múltiple	Única, ocasional múltiple	Única, a veces hasta tres, rara múltiple	Única
Distribución	En mujer: labios, cérvix, uretra, recto. En hombre: pene uretra, recto.	Vulva, pene, anal, oral y perianal.	Pene, vulva.	Uretra, pene, recto.
Induración	Ninguna	Firme	Rara	Ninguna
Dolor	Común	Raro	Frecuente	Variable
Picor	Común	Raro	Raro	Raro
Adenopatías	Bilateral y dolorosas	Bilaterales e indoloras	Unilateral, dolorosas. Pueden supurar	Unilaterales o bilaterales, dolorosas y supurativas.
Incubación	2-7 días	10-90 días	1-14 días	3-21 días
Tpo.evolución	21 días	2-3 semanas	2-3 semanas	1-2 semanas
Test diagnósticos	Cultivo y fluorescencia en células del raspado de lesión	Campo oscuro. FTA-ABS, VDRL, RPR.	Cultivo Haemophilus ducreyi, gram del pus aspirado de adenopatías.	Cultivo C. trachomatis de uretra, cérvix, recto, adenopatías.
Tratamiento	Acyclovir Valaciclovir Famciclovir	Penicilina Benzatina Doxiciclina Tetraciclina	Azitromicina Ceftriaxona Ciprofloxacino Eritromicina	Doxiciclina Eritromicina

Tabla 16. Diagnóstico y tratamiento de úlceras genitales de transmisión sexual.

La aparición de linfadenopatías inguinales dolorosas son características de la primoinfección herpética siendo menos dolorosas en el LGV y chancroide y no dolorosas en la sífilis. Estos datos son aproximativos y no permiten un diagnóstico exacto.

2. Diagnóstico

La historia y el examen físico pueden ser suficientes para establecer el diagnóstico de herpes genital, no obstante, en ocasiones no es fácil distinguir por la clínica la etiología de la úlcera y es necesario establecer el diagnóstico con la ayuda del laboratorio, por ello la realización de un examen del exudado de la úlcera en el campo oscuro puede ayudar al diagnóstico de lúes primaria, si bien de un 20% a un 50% de los casos resultan negativos, estos resultados se verían artefactados si el paciente hubiese usado antisépticos u otras soluciones tópicas a nivel de la úlcera, restando sensibilidad a esta técnica. La realización de fluorescencia directa a herpes simple y/o cultivo a herpes simple ampliaría la posibilidad de establecer el diagnóstico, si ambos fuesen negativos el cultivo de *H.ducreyi* se llevaría a cabo.

Además de las úlceras relacionadas con ETS, es necesario tener presente otras etiologías no adquiridas por vía sexual, tales como el exantema fijo medicamentoso, traumatismo local, carcinoma de células escamosas, psoriasis, liquen plano, enfermedad de Bechet, dermatitis herpetiforme, eritema multiforme, pénfigo o penfigoide.

Una historia cuidadosa puede ayudar a establecer el diagnóstico, las úlceras infecciosas tienen un periodo de incubación de días o semanas, las traumáticas son de rápida aparición, de 0 a 24 horas, tras el contacto sexual. La reacción a drogas, como el exantema fijo pueden surgir tras la toma de tetraciclinas, fenoftaleína y barbitúricos, entre otros medicamentos.

3. Tratamiento

Ver tabla 16 y las secciones anteriores.

En pacientes con chancroide conviene reevaluar a los enfermos a los 2 ó 3 días del tratamiento inicial y después semanalmente hasta la resolución de los síntomas.

En el LGV se reexaminará a los enfermos a las cuatro semanas, confirmando cura clínica y microbiológica.

En lo referente a la actitud frente a los compañeros sexuales de los pacientes con úlceras genitales sirven muchos de los principios ya mencionados en las secciones anteriores. En casos de chancroide conviene revisar a los contactos del último mes y realizarles estudio de ETS incluyendo cultivo para *H. ducreyi* de vagina, uretra y surco bálano prepurcial.

En enfermos con LGV, debe hacerse cultivo y serología frente a *Chlamydia* de los contactos sexuales de los últimos 2 meses.

El chancroide y LGV pueden ocasionar fibrosis, fístulas y linfadenitis crónica como secuelas.

Bibliografía

1. Abeck D, Ballard RC. Chancroid. Curr Probl Dermatol 1996;24:90-6.

2. Bruisten SM, Cairo I, Fennema H, et al. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. J Clin Microbiol 2001;39(2):601-5.

3. Burgoyne RA. Lymphogranuloma venereum. Prim Care 1990;17(1):153-7.

4. Dickerson MC, Johnston J, Delea TE, White A, Andrews E. The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus. An application of the Bradford Hill criteria. Sex Transm Dis 1996;23(5):429-40.

5. Eichmann A. Chancroid. Curr Probl Dermatol 1996;24:20-4.

6. Lewis DA. Diagnostic tests for chancroid. Sex Transm Infect 2000;76(2):137-41.

7. Ridgway GL. Quinolones in sexually transmitted diseases. Global experience. Drugs 1995;49 Suppl 2:115-22.

8. Schmid GP. Treatment of chancroid, 1997. Clin Infect Dis 1999;28 Suppl 1:S14-20.

9. Tartaglione TA, Hooton TM. The role of fluoroquinolones in sexually transmitted diseases. Pharmacotherapy 1993;13(3):189-201.

VIII

Enfermedades de transmisión sexual

Parasitosis de transmisión sexual

La sarna y la pediculosis pubis son dos parasitosis, que al transmitirse por contacto íntimo son consideradas de transmisión sexual.

1. Sarna

Introducción

La infestación está producida por el parásito *Sarcoptes scabiei*. Puede afectar cualquier parte del cuerpo y la transmisión es directa por contacto de piel a piel. Es una parasitosis que puede alertar al clínico sobre la conveniencia de hacer un despistaje de otras ETS, sobre todo cuando la consulta se realiza después de un viaje a zonas tropicales (Turismo sexual). No existen datos disponibles sobre su incidencia en nuestro país, aunque la tardanza en su diagnóstico facilita la aparición de epidemias domésticas.

Los parásitos depositan sus huevos en el interior de túneles excavados en la piel, dando como resultado el nacimiento de nuevos parásitos que a su vez ponen más huevos. La absorción por los capilares cutáneos de los excrementos de los parásitos produce una reacción de hipersensibilidad, que da lugar al signo cardinal que es el prurito, de predominio nocturno, que puede tardar 4-6 semanas en desarrollarse.

Existen unos signos dermatológicos como son los surcos que excavan los parásitos y las " vesículas perladas". Las localizaciones características incluyen los espacios interdigitales, muñecas y codos. La afectación en areolas mamarias es característica en mujeres, y la región genital en varones, donde se aprecian lesiones papulosas o nodulares, provocadas por el rascado.

En pacientes VIH, puede producirse una forma particularmente exuberante conocida como "Sarna noruega" con un número elevadísimo de parásitos y un elevado riesgo de contagio incluso sin contacto íntimo.

Diagnóstico

La apariencia clínica es habitualmente típica, pero el diagnóstico puede confundirse con otros procesos pruriginosos como el eccema. El diagnóstico puede confirmarse identificando el parásito, que es sacado del surco con la punta de un bisturí, y observado con el microscopio; aunque esta técnica requiere pericia y habilidad, y no es necesaria en muchas ocasiones.

Tratamiento

Los pacientes deben ser advertidos de no mantener relaciones con sus parejas, hasta que hayan sido curados. En personas sexualmente activas se recomienda investigar otras ETS.

El tratamiento recomendado es la crema de Permetrina al 5%, aplicado en todo el cuerpo desde el cuello para abajo, lavando 8-14 horas más tarde.

Otras alternativas son:

Lindane al 1% en loción (no puede usarse en embarazadas, niños o personas con extensa dermatitis) o Malation en loción al 0.5%.

En casos resistentes o aquellos con Sarna noruega, debe usarse Ivermectina a dosis de 200 microgramos / kg precedida de un queratinolítico.

2. Pediculosis del pubis

Introducción

Está causada por *Pthirus pubis* que se transmite por contacto íntimo. El periodo de incubación está habitualmente entre 5 días y varias semanas, aunque algunos parecen que tienen un periodo asintomático más prolongado. Puede usarse esta infestación como un indicador de promiscuidad.

Clínica

En adultos se parasita el vello pubiano, aunque en personas hirsutas la extensión puede hacerse a todo el vello corporal, aunque raro también se pueden parasitar cejas y pestañas. Los huevos (liendres) se adhieren al vello. Puede no haber síntomas o bien prurito por hipersensibilidad a las picaduras. En superficie interna de muslos pueden detectarse manchas azuladas (Maculae cerúlea) producidas por las picaduras.

El diagnóstico es clínico por la visualización de los parásitos y de sus huevos.

Tratamiento

P. pubis desarrolla con facilidad resistencia a los pediculicidas. Las lociones son más eficaces que los champús, y deben ser aplicados en todo el cuerpo. Siempre debe repetirse el tratamiento 3-7 días más tarde.

Permetrina al 1% en crema, lavando 10 minutos mas tarde.

Lindane al 1% en sol o gel, dejar actuar 12 horas, se puede lavar con un champú de lindane al 1%.

Las liendres deben retirarse con pinzas o peines especiales.

Bibliografía

1. Billstein SA, Mattaliano VJ, Jr. The "nuisance" sexually transmitted diseases: molluscum contagiosum, scabies, and crab lice. Med Clin North Am 1990;74(6):1487-505.

2. Buntin DM, Roser T, Lesher JL, Jr., Plotnick H, Brademas ME, Berger TG. Sexually transmitted diseases: viruses and ectoparasites. Committee on Sexually Transmitted Diseases of the American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol 1991;25(3):527-34.

3. Cabrera R, Agar A, Dahl MV. The immunology of scabies. Semin Dermatol 1993;12(1):15-21.

4. Martin DH, Mroczkowski TF. Dermatologic manifestations of sexually transmitted diseases other than HIV. Infect Dis Clin North Am 1994;8(3):533-82.

5. Moreland AA. Vulvar manifestations of sexually transmitted diseases. Semin Dermatol 1994;13(4):262-8.

6. Orkin M. Scabies in AIDS. Semin Dermatol 1993;12(1):9-14.

7. Routh HB, Mirensky YM, Parish LC, Witkowski JA. Ectoparasites as sexually transmitted diseases. Semin Dermatol 1994;13(4):243-7.

8. Schlesinger I, Oelrich DM, Tyring SK. Crusted (Norwegian) scabies in patients with AIDS: the range of clinical presentations. South Med J 1994;87(3):352-6.

Notas

Notas