

El presente y el futuro del diagnóstico de laboratorio de las enfermedades de transmisión sexual. Avances espectaculares en el nuevo milenio

Laboratory diagnosis of sexually transmitted diseases: Where we are now, and where we are headed. Dramatic breakthroughs in the new millennium

Almudena Burillo^{1,2,3}

¹Sº de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid

³Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid

Emilio Bouza^{1,2,3,4,5}

¹Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid

³Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid

⁴CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Madrid

⁵Patrono de la Fundación de Ciencias de la Salud

Resumen

Las enfermedades de transmisión sexual están aumentando a nivel mundial, lo cual puede tener consecuencias catastróficas en la salud reproductiva y sexual, sobre todo en mujeres embarazadas y en el neonato, además de que estas enfermedades pueden favorecer la adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual. Cada año se estima que hay 357 millones de nuevos casos producidos por alguno de los patógenos de transmisión sexual más prevalentes que podrían ser tratables: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* –sífilis- o *Trichomonas vaginalis*. Se calcula que, a nivel mundial, hay más de 500 millones de personas con infección genital por el virus del herpes simple (VHS). Y más de 290 millones de mujeres están infectadas por el virus del papiloma humano (VPH). En este artículo analizamos todas estas enfermedades de transmisión sexual con el objeto de dar a conocer las ventajas de las nuevas técnicas de diagnóstico y afinar en su tratamiento. En última instancia, es muy importante concienciar a toda la población para la prevención primaria de estas enfermedades, y para su despistaje y diagnóstico adecuados cuando sea necesario.

Palabras clave: Bioética, Ética clínica, Enfermedades infecciosas, Enfermedades de transmisión sexual, Diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual, Tratamiento de enfermedades de transmisión sexual.

Abstract

Sexually transmitted diseases are on the rise worldwide, which can have catastrophic consequences on sexual and reproductive health, especially in pregnant women and newborns. Furthermore, these conditions can also increase the risk of acquiring other sexually transmitted diseases. Each year, there are an estimated 357 million new cases caused by one of the most prevalent treatable sexually transmitted pathogens: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* – syphilis – or *Trichomonas vaginalis*. More than 500 million people worldwide are estimated to have genital infection with herpes simplex virus (HSV). Furthermore, over 290 million women have a human papillomavirus (HPV) infection. In this article, we analyse all these sexually transmitted diseases with a view to making known the advantages of new diagnostic techniques and to refining their treatment. Ultimately, it is of the utmost importance to raise public awareness for the primary prevention of these diseases, as well as for their correct identification and diagnosis when necessary.

Key words: Bioethics, Clinical ethics, Infectious diseases, Sexually Transmitted Diseases (STDs), Diagnosis of sexually transmitted diseases, Treatment of sexually transmitted diseases.

Emilio Bouza

Sº de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario "Gregorio Marañón"
e-mail: ebouza@microb.net

Introducción

Según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>), actualizados con fecha de agosto de este año, se adquieren diariamente más de un millón de enfermedades de transmisión sexual (ETS) en todo el mundo.

Cada año se estima que hay 357 millones de nuevos casos producidos por alguno de los patógenos de transmisión sexual más prevalentes que podrían ser tratables: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* –sífilis- o *Trichomonas vaginalis*. Se calcula que, a nivel mundial, hay más de 500 millones de personas con infección genital por el virus del herpes simplex (VHS). Y más de 290 millones de mujeres están infectadas por el virus del papiloma humano (VPH).

La mayoría de las ETS son asintomáticas o paucisintomáticas, lo que dificulta su reconocimiento. Algunas, como el linfogranuloma venéreo (LGV), la trichomoniasis vaginal o el VHS genital, aumentan el riesgo de adquisición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En algunos casos estas enfermedades tienen consecuencias adversas graves para la salud reproductiva, más allá de la infección en sí, como son la infertilidad o la transmisión de madre a hijo. Se calcula que, en el último año, más de 900.000 mujeres embarazadas se contagiaron con sífilis, lo que se tradujo en 350.000 fetos con distintos grados de afectación, incluyendo mortinatos.

Además, la resistencia a los antimicrobianos, especialmente en el caso de la gonorrea, supone una amenaza para reducir el impacto de estas enfermedades a nivel mundial.

Las ETS son enfermedades prevenibles y curables en su mayoría y todas las organizaciones sanitarias mundiales (p. ej. OMS, el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades –ECDC, en sus siglas en inglés-, o el Centro de Prevención y Control de Enfermedades americano –CDC, en sus siglas en inglés-) tienen como prioridad su prevención primaria, su diagnóstico rápido, el tratamiento de los infectados, el estudio de contactos, y la comunicación de los casos a las autoridades de salud pública, para su control.

Las enfermedades de transmisión sexual están aumentando a nivel mundial.

Afortunadamente, ha habido avances espectaculares en el campo del diagnóstico de estas enfermedades, algunos de los cuales repasaremos a continuación. Es importante tener en cuenta que la aproximación diagnóstica de los pacientes sintomáticos y de los asintomáticos puede ser muy diferente. En este último caso, los métodos diagnósticos tradicionales no suelen resultar eficaces y, por lo general, es necesario emplear técnicas de detección molecular, mucho más sensibles.

Neisseria gonorrhoeae

Este patógeno, comúnmente conocido como gonococo, produce diferentes síndromes clínicos, entre los que se encuentran los siguientes: uretritis del varón, epidídimo-orquitis, cervicitis mucopulenta o enfermedad pélvica inflamatoria.

El diagnóstico tradicional de la uretritis gonocócica en *varones sintomáticos* se basaba y se sigue basando en la tinción de Gram del exudado uretral. La presencia de polimorfonucleares con diplococos Gram negativos en su interior tiene una sensibilidad del 90-95% y una

especificidad del 95-100% para el diagnóstico de esta entidad (Centers for Disease Control and Prevention, Workowski, & Berman, 2006; Manavi, Young, & Clutterbuck, 2003). En otras localizaciones anatómicas (p. ej, exudado endocervical, exudado rectal), en pacientes también *sintomáticos*, la especificidad se mantiene por encima del 90%, pero la sensibilidad desciende hasta el 50%, lo que invalida esta técnica para el despistaje rápido.

Después de la tinción de Gram, lo tradicional era realizar el cultivo en medios selectivos que inhiben la flora genital saprofita, permitiendo su aislamiento, con el fin de confirmar la identificación y determinar la sensibilidad antimicrobiana. La rentabilidad del cultivo depende de varios factores, como la calidad de la toma de la muestra y su transporte, la localización anatómica de la infección, la presencia o ausencia de síntomas, el sexo del paciente, y la administración previa de antibióticos. Se ha estimado que la sensibilidad del cultivo es del 85% y la especificidad cercana al 100%, con unos valores predictivos positivos y negativos del 99% y 97%, respectivamente (Serra-Pladevall et al., 2015). En la actualidad, se sigue recomendando el cultivo de este microorganismo, para poder hacer estudios de sensibilidad y vigilancia epidemiológica de la evolución de resistencias a antimicrobianos en este microorganismo.

A partir de los años 90, comenzaron a emplearse las primeras pruebas moleculares de diagnóstico comercial, bien ensayos de hibridación de ADN o de amplificación de ácidos nucleicos. Los que se diseñaron en un principio detectaban el gen de la ADN citosina transferasa, o una región del gen de la proteína homóloga del pili (Elias, Frosch, & Vogel, 2015). Posteriormente, las dianas se fueron perfeccionando para evitar los falsos positivos con especies de neisserias no patógenas que forman parte de la microbiota habitual. Las dianas moleculares más recientes son el gen *opa* de la membrana externa, el ARN ribosomal 16S, la detección de regiones repetidas directas DR9, e incluso, algunos fabricantes no revelan cuáles son las dianas de sus sistemas de diagnóstico comerciales.

Todos estos sistemas ofrecen excelentes resultados y tienen la ventaja de la mayor sensibilidad en comparación con la del cultivo tradicional, por lo que permiten el diagnóstico de infecciones extragenitales, ampliando el tipo de muestras en las que se puede realizar el diagnóstico, y la detección de colonización en portadores asintomáticos.

N. gonorrhoeae es un microorganismo exigente que requiere de un transporte y un procesamiento prácticamente inmediatos de las muestras para cultivo, porque, de lo contrario, su viabilidad se ve seriamente comprometida. De ahí la ventaja del diagnóstico molecular, que proporciona un margen de tiempo mayor para el procesamiento de las muestras.

Una ventaja adicional del diagnóstico molecular es que permite estudiar muestras obtenidas de manera no invasiva, como la orina en pacientes varones y el exudado vaginal en mujeres, permitiendo incluso la autotoma.

Pueden tener consecuencias catastróficas en la salud reproductiva y sexual, sobre todo en mujeres embarazadas y en el neonato.

Además, algunos de estos sistemas se pueden usar como diagnóstico "point of care" ("POC", en el punto de atención al paciente), con obtención de resultados en 15-100 minutos (World Health Organization, 2013). Se ha publicado recientemente una evaluación del uso del diagnóstico molecular en el manejo de estos enfermos; se observó que puede aumentar sustancialmente el porcentaje de pacientes que se diagnostican y reciben tratamiento antibiótico adecuado en el día de la consulta (la mediana de días hasta recibir un tratamiento eficaz descendió de 5 a 1,5 días naturales) (Brook, 2015). Además, estos procedimientos diagnósticos permitirían ahorrar 8 millones de libras esterlinas anuales en Inglaterra, y se evitarían al año 95.000 prescripciones

inadecuadas de antibióticos, 189 episodios de enfermedad pélvica inflamatoria y 17.561 transmisiones de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Estas mejoras también se han observado en otros estudios (Natoli et al., 2015).

Cuando se han evaluado diferentes sistemas comerciales de diagnóstico molecular de este patógeno, se han encontrado, respectivamente, los siguientes valores de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos: 93-100%, 99-100%, 90-100%, 99-100% (Bercot et al., 2015; Brook, 2015; de Waaij, Dubbink, Peters, Ouburg, & Morre, 2015; Golparian, Borang, Sundqvist, & Unemo, 2015; Rummyantseva et al., 2015; Serra-Pladevall et al., 2015; Wind, de Vries, Schim van der Loeff, Unemo, & van Dam, 2015).

Recientemente, se están poniendo a punto pruebas moleculares no sólo para el diagnóstico etiológico, sino también para la detección de resistencias antibióticas en *N. gonorrhoeae* (Low & Unemo, 2016). La resistencia antibiótica en este microorganismo puede deberse a la alteración de múltiples genes (Bharat, Demczuk, Martin, & Mulvey, 2015; Cole, Unemo, Grigorjev, Quaye, & Woodford, 2015; Hui et al., 2015; Peterson et al., 2015a, 2015b), lo que hace que hasta ahora sólo se hayan podido evaluar pruebas que detectan determinadas mutaciones.

Chlamydia trachomatis

Este patógeno, intracelular obligado, es el microorganismo de transmisión sexual más prevalente en nuestro medio y mundialmente.

Produce un espectro de ETS en diferentes localizaciones anatómicas (p. ej., tracto genitourinario, con o sin afección ganglionar; infecciones oculares, o infecciones respiratorias), y puede acarrear complicaciones como la enfermedad pélvica inflamatoria, la infertilidad en la mujer o los embarazos ectópicos, y la epididimitis y la prostatitis en el hombre.

En función de la proteína principal de la membrana externa ("MOMP") se divide en 18 serovares, de los que los tipos L-D producen enfermedades genitales y los serovares L1, L2, L2a y L3 producen un tipo de enfermedad genital especial, el linfogranuloma venéreo (LGV) (Gaydos & Essig, 2015). La mayoría de las ETS que causa este patógeno son asintomáticas.

Tradicionalmente, se diagnosticaba mediante cultivo en líneas celulares trofoblásticas del saco vitelino de embriones de pollo, pero los problemas técnicos de este método y la demora en la obtención de resultados han hecho que se relegara en beneficio de otros métodos (Gaydos &

Además, la presencia de cualquiera de estas enfermedades favorece la adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual.

Essig, 2015). Estos otros han sido la detección de antígenos de la MOMP en muestra clínica mediante inmunofluorescencia directa, la detección de antígenos de la MOMP o del lipopolisacárido (LPS) mediante enzoinmunoanálisis para el diagnóstico serológico, la

detección de antígenos del LPS mediante anticuerpos específicos en inmunocromatografía de muestra directa y, en la actualidad, las técnicas de diagnóstico molecular, que han desbancado cualesquiera otras (Gaydos & Essig, 2015; World Health Organization, 2013).

En la Tabla 1 se resume la rentabilidad diagnóstica de las técnicas diagnósticas más frecuentes.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de diferentes técnicas para el diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* en muestras urogenitales (modificado de Brook, 2015; Gaydos & Essig, 2015)

Técnica diagnóstica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Cultivo celular	70-85	100
Inmunofluorescencia	80-85	>99
Enzimoimmunoanálisis	53-77	95
Hibridación directa	65-83	99
Inmunocromatografía directa	20-70	30-95
Detección molecular*	81-100	97-100

* La rentabilidad depende del tipo de técnica (p. ej. reacción en cadena de la polimerasa, amplificación por desplazamiento de hebras, amplificación de ácidos nucleicos basada en la transcripción) y del tipo de muestra clínica.

La detección de tipo POC mediante técnicas no moleculares ya no se recomienda en la actualidad, dada su baja sensibilidad (no llega al 70%) y su baja especificidad (en torno al 50-60%) (Brook, 2015), que, en casos de prevalencia baja de la enfermedad, puede incluso ser aún menor (Westh & Kolmos, 2003; Zenilman, Miller, Gaydos, Rogers, & Turner, 2003). Pueden darse reacciones cruzadas con el LPS de otros microorganismos Gram negativos.

Todo lo que acabamos de referir anteriormente sobre el diagnóstico molecular de *N. gonorrhoeae* es aplicable al diagnóstico molecular de *C. trachomatis*. Las guías internacionales desaconsejan el uso de técnicas diagnósticas más antiguas que no utilicen métodos moleculares (Bignell & Unemo, 2012; Gaydos & Essig, 2015; Lanjouw et al., 2016; World Health Organization, 2013; Workowski, 2015), dada su baja rentabilidad diagnóstica. Se estima que los métodos moleculares mejoran el diagnóstico en un 20-30% en comparación con los métodos tradicionales (Gaydos & Essig, 2015). En la actualidad, todas las técnicas moleculares

Por ello, se recomienda su despistaje en pacientes asintomáticos pertenecientes a los grupos de riesgo más importantes: los jóvenes entre 15 y 24 años, las personas con una nueva pareja sexual en el último año, los contactos sexuales de parejas con un diagnóstico de una ETS, y los varones homosexuales; además de su búsqueda en pacientes sintomáticos.

detectan los serovares que producen LGV, pero no pueden diferenciar entre ellos. Por el momento, si se requiriera confirmar este diagnóstico (p. ej., en caso de un brote en un

determinado grupo de población, como los varones homosexuales) sería necesario hacer además secuenciación de los serovares de LGV para aumentar el conocimiento epidemiológico del brote y determinar exactamente la duración del tratamiento antibiótico (de Vries, Schim van der Loeff, & Bruisten, 2015).

Dada la alta sensibilidad del diagnóstico molecular, en países de renta baja, en los que estas técnicas pueden resultar prohibitivas, se recomienda mezclar entre 4 y 10 muestras clínicas y hacer un agrupamiento ("pooling") con todas ellas. Si el diagnóstico molecular de la mezcla resulta negativo, entonces se informan todas ellas como negativas. Si la mezcla ofrece un

resultado positivo, entonces es necesario procesar cada una de las muestras por separado. Este sistema resulta coste-eficaz cuando la prevalencia de las ETS es baja.

Mycoplasma genitalium

Este microorganismo se identificó en 1980 y la evidencia de su asociación con síndromes clínicos del tracto genitourinario se ha ido obteniendo lentamente. La mayoría de los estudios se han realizado en hombres, ya que la primera vez se aisló de un varón con uretritis no gonocócica (UNG). Hoy se acepta su papel patógeno en la uretritis masculina, y su presencia en el tracto genitourinario aumenta el riesgo de este síndrome en 5,5 veces (Manhart, Jensen, Bradshaw, Golden, & Martin, 2015). Causa el 15-20% de todas las UNG en varones, se detecta en el 10-30% de las mujeres que presentan cervicitis clínicamente y en el 2-22% de las mujeres con enfermedad pélvica inflamatoria (World Health Organization, 2013).

M. genitalium es un organismo intracelular de crecimiento lento. Puede tardar hasta 6 meses en crecer, y únicamente en laboratorios de referencia. Además, la sensibilidad del cultivo es baja. Por ello, los métodos de diagnóstico molecular son de elección para su diagnóstico. Existen diferentes técnicas en el mercado, con rentabilidad variable, dado que la presencia de inhibidores en la muestra clínica puede dificultar su detección. Lo más frecuente es la detección del gen *gap*, que codifica la enzima 3-fosfato-deshidrogenasa. La mayoría de las plataformas diagnósticas en el mercado incluyen no sólo este microorganismo, sino también los patógenos causantes de ETS más prevalentes. Se han empleado técnicas moleculares para la detección de resistencias antimicrobianas a macrólidos (mutaciones en el ARN ribosómico) y a fluoroquinolonas (mutaciones en los genes de la ADN girasa y/o topoisomerasa IV), pero por el momento no están disponibles en el mercado (Waites & Taylor-Robinson, 2015).

***Treponema pallidum* (sífilis)**

Debido a que *T. pallidum* no se puede cultivar en medios artificiales, el diagnóstico de laboratorio se basa en la detección directa del patógeno en muestras clínicas de pacientes, en la positividad de las pruebas serológicas, o en ambas.

Hay dos novedades en relación con la infección luética. La primera corresponde al apartado epidemiológico, con un incremento importante de la incidencia en los últimos años. La segunda corresponde al diagnóstico serológico, que ahora sigue un algoritmo “reverso”.

El diagnóstico microbiológico directo de la infección por *Treponema pallidum* se puede realizar mediante la observación de la espiroqueta en muestras procedentes de lesiones (microscopía de campo oscuro o tinciones inmunofluorescentes), o mediante la demostración de genoma específico empleando técnicas de diagnóstico molecular. Estas técnicas son útiles en períodos precoces de la infección, previos al desarrollo de anticuerpos.

El diagnóstico habitual de la infección por *T. pallidum* es serológico; la principal novedad en este campo es la generalización del uso de técnicas de enzoinmunoanálisis (EIA) o quimioluminiscencia (CLIA) -pruebas treponémicas- como prueba inicial de cribado. Estas técnicas detectan

Las nuevas técnicas de diagnóstico molecular ofrecen ventajas muy importantes: una mayor sensibilidad diagnóstica; el diagnóstico tanto en muestras genitales como extragenitales; la autotoma por parte de los pacientes; la obtención rápida de resultados y el tratamiento etiológico dirigido, con el consiguiente ahorro de antibióticos innecesarios; el tratamiento rápido de las parejas sexuales; y la interrupción de la cadena de la transmisión.

tanto casos antiguos bien tratados como casos activos no tratados. Si el resultado del EIA es positivo, el suero debe estudiarse con técnicas no treponémicas (RPR, VDRL) para valorar el grado de actividad de la enfermedad, y con técnicas treponémicas clásicas (TPHA, FTA) para

confirmar la positividad cuando la prueba RPR es negativa (World Health Organization, 2013; Workowski, 2015).

En casos menos frecuentes puede hacerse el diagnóstico demostrando la presencia del patógeno en muestras de tejidos.

Virus herpes simplex

Es prácticamente imposible conocer la prevalencia real de esta ETS. Hay razones importantes: no es una enfermedad declarable en la mayoría de los países de la Unión Europea, con lo que hay pocos datos epidemiológicos disponibles. Además, la incidencia es difícil de cuantificar, en parte por los casos no detectados o asintomáticos.

El herpes genital es una infección viral crónica (de por vida). Hay dos tipos de virus herpes simplex que pueden causar esta enfermedad; el tipo 1 (VHS-1) y el tipo 2 (VHS-2). La mayoría de los casos de herpes genital recurrente se deben al tipo 2. Sin embargo, está aumentando la proporción de infecciones herpéticas anogenitales por el VHS-1, sobre todo en mujeres jóvenes y en varones homosexuales.

La mayoría de las personas con un VHS genital, independientemente del tipo, no han tenido manifestaciones clínicas. Muchas de estas personas tienen infecciones leves o subclínicas pero eliminan el virus de manera intermitente en el área anogenital. El resultado es que la mayoría de las infecciones genitales por VHS se transmiten por personas que desconocen que tienen la infección o que están asintomáticas en el momento de la transmisión.

El diagnóstico clínico del herpes genital puede ser difícil, porque las lesiones ulceradas dolorosas típicas están ausentes en muchos casos. La frecuencia de las recurrencias, el pronóstico y el asesoramiento del paciente varían en función del tipo de VHS que ocasiona la infección genital, por lo que se recomienda llegar a un diagnóstico específico de tipo. Es importante recordar que en todos los pacientes diagnosticados de VHS genital se debe descartar la infección por el VIH.

Las pruebas virológicas disponibles son la detección del virus mediante inmunofluorescencia directa usando anticuerpos monoclonales específicos de tipo marcados con fluoresceína, directamente de las lesiones cutáneas; el cultivo en líneas celulares, y las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. La sensibilidad de las dos primeras técnicas es baja, por lo que no se recomiendan. Asimismo, la sensibilidad del cultivo disminuye con las recurrencias y con los días de evolución de las lesiones. La técnica de elección en la actualidad es la detección de ADN viral, tanto en infecciones genitales como cuando el virus afecta al sistema nervioso central o produce infección sistémica. Los métodos moleculares permiten igualmente identificar el tipo viral.

En cuanto al diagnóstico serológico, tanto los anticuerpos específicos de tipo como los anticuerpos comunes a ambos VHS aparecen durante las primeras semanas después de la primoinfección y persisten indefinidamente. Los ensayos serológicos de VHS específicos de tipo específico se basan en la glicoproteína G2 específica del VHS-2, y en la glicoproteína G1 específica del VHS-1.

Se están desarrollando técnicas moleculares no sólo para el diagnóstico etiológico sino también para la detección simultánea de resistencias antimicrobianas.

La detección de anticuerpos del tipo IgM no es útil, porque estos anticuerpos no son específicos de tipo y se detectan en la primoinfección y en las recurrencias tanto de lesiones genitales como orales.

Debido a que casi todas las infecciones por VHS-2 se adquieren por vía sexual, la presencia de anticuerpos específicos de este tipo implica la existencia de infección anogenital. Es importante recordar que no existe inmunidad cruzada entre ambos tipos, por lo que una persona con infección genital por el VHS-2 puede infectarse posteriormente con el VHS-1 y viceversa (Jerome & Morrow, 2015; Workowski, 2015).

La detección de anticuerpos frente al VHS o frente a cualquiera de sus tipos no está indicada en la población general. Se recomienda determinar la existencia de anticuerpos específicos de tipo en las siguientes situaciones: a) síntomas genitales recurrentes o atípicos con PCR o cultivos negativos para VHS; b) diagnóstico clínico de herpes genital sin confirmación de laboratorio; y c) en pacientes cuya pareja tenga herpes genital. También podrían estar indicados en pacientes con infección por el VIH, sobre todo si son promiscuos, y en varones homosexuales con riesgo elevado de infección por el VIH.

Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis es un protozoo móvil, flagelado, ovoide, con forma de pera. Causa la ETS no viral más prevalente en todo el mundo, la tricomoniasis, por delante de la clamidiasis y de la gonorrea. Ya en 2008 la Organización Mundial de la Salud estimaba que se producían anualmente más de 276,4 millones de nuevos casos al año. La prevalencia mundial es del 4,5% (8% en mujeres y 1% en varones). En nuestro medio oscila entre el 1-3%.

Es muy importante concienciar a toda la población para la prevención primaria de estas enfermedades, y para su despistaje y diagnóstico adecuados cuando sea necesario

Característicamente produce uretritis, vaginitis y cervicitis en mujeres, y origina aproximadamente el 10% de las UNG en el varón. La infección es asintomática en el 50% de las mujeres y en el 70-80% de los hombres. Es una ETS de la 3ª-5ª décadas de la vida.

El flujo vaginal de las mujeres sintomáticas es característico. Es abundante, líquido, espumoso, verdoso y con mal olor, y aparece de manera súbita durante o inmediatamente tras la menstruación. Hay disuria (uretritis) concomitante hasta en un 20% de las mujeres. El pH vaginal es básico, por encima de 6. Aunque todo lo anterior es muy sugerente de tricomoniasis, es necesario confirmar el diagnóstico con métodos de laboratorio.

Los tradicionales son: el examen en fresco de la secreción vaginal, la detección de antígenos con técnicas del tipo POC, el cultivo, y la detección molecular mediante amplificación de ácidos nucleicos. La sensibilidad del examen en fresco es baja (50-70%) y depende mucho de la toma de la muestra, la calidad del transporte y la experiencia del observador. La sensibilidad del cultivo es mayor (>80%), aunque esta técnica puede tardar hasta una semana en ofrecer resultados positivos. La detección de antígenos tampoco tiene una buena sensibilidad (60-95%), aunque la especificidad sea adecuada. Y, como para el resto de patógenos de transmisión sexual, las técnicas de diagnóstico molecular son las de mayor rentabilidad (sensibilidad 85-100%, dependiendo de la diana molecular, el tipo de muestra y el sexo del paciente), y son las de elección en la actualidad. Las técnicas de diagnóstico molecular usan el ARN ribosómico del patógeno, que se transcribe a ADN y se detecta por PCR.

Uno de los efectos colaterales más importantes de esta ETS, como ocurre con *M. genitalium*, por ejemplo, es que la trichomoniasis en pacientes infectados con el VIH aumenta la excreción de este virus en secreciones genitales, y, por tanto, su contagiosidad. Y viceversa, la infección por este protozoo aumenta la probabilidad de adquirir el VIH por vía sexual en 1,5-3 veces.

Virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus ADN del que se han identificado más de 100 oncotipos. Unos 40 pueden infectar el área genital. Casi todas las personas sexualmente activas se infectan con algún oncotipo del VPH al menos una vez en su vida. Por tanto, la infección genital por el VPH es la ETS más frecuente. No obstante, la mayoría de estas infecciones son asintomáticas y autolimitadas.

En los últimos veinte años, múltiples estudios han aportado una sólida evidencia que confirma al VPH como agente causal de la práctica totalidad de los casos de cáncer de cuello uterino y de sus lesiones precursoras. La infección por VPH de alto riesgo (p. ej., los oncotipos 16 y 18) causa la mayoría de los cánceres y lesiones precancerosas de cérvix (hasta el 70%), pene, vulva, vagina, ano y orofaringe, mientras que la infección por oncotipos de bajo riesgo (p.ej., los tipos 6 y 11) origina verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente.

Un número importante de verrugas y cánceres anogenitales se atribuyen al VPH. Según datos de Estados Unidos, en 2009 se estimó que en ese país se habían producido 34.788 nuevos cánceres asociados con el VPH y aproximadamente 355.000 nuevos casos de verrugas anogenitales.

Las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o de lesiones precursoras, sobre todo mujeres mayores de 30 años.

La mayoría de las sociedades científicas han incorporado en sus recomendaciones las pruebas de detección del VPH cada 5 años en diferentes ámbitos de la prevención secundaria de esta patología (conducta a seguir ante citologías anormales, seguimiento postratamiento y cribado).

Una de las ventajas más importantes de esta aproximación al cribado de esta patología es que cualquier mujer podría realizarse una autotoma de exudado vaginal y remitirla al sistema sanitario. Un ejemplo de la aplicación de esta estrategia es Finlandia, donde existe una política de cribado poblacional bien establecida basada en la realización de una citología cada 5 años en mujeres entre 30 y 60 años, con cobertura superior al 70% de la población y organizada a título individual en cada uno de sus municipios. Este programa diagnostica alrededor de 600 lesiones intraepiteliales y previene 200 muertes por cáncer de cuello uterino cada año. En este país, en el año 2011, se introdujo la autotoma vaginal en mujeres entre 30 y 60 años, a intervalos de 5 años. En los casos con detección positiva de VPH, se recomienda remitir a colposcopia a las mujeres mayores de 40 años, o realizar una citología por debajo de esta edad, que en caso de ser normal se repite a los 2 años.

El diagnóstico de la infección por VPH se ha venido realizando mediante detección del ADN mensajero del virus. Sin embargo, se ha observado que este procedimiento tiene una especificidad y un valor predictivo positivo bajos para detectar lesiones precancerosas o cancerosas, dado que las infecciones son frecuentes y transitorias. Por ello, se han puesto a punto nuevas técnicas que detectan el ARN mensajero transcrito de los genes oncogénicos E6 y E7, cuya expresión está disregulada y aumentada en las capas superficiales del epitelio cuando la presencia de este virus se asocia a malignidad. La positividad de estas técnicas más avanzadas es, además, un factor de progresión y de mala evolución.

En los últimos años se ha observado que las infecciones oncogénicas por VPH se asocian a la expresión de algunas moléculas celulares relacionadas con la replicación, la transcripción, la reparación del ADN, la apoptosis, la proliferación, la invasividad y la producción de metástasis. Entre las moléculas que han demostrado una utilidad importante se encuentran las proteínas p16 y Ki67. Estas proteínas se sobreexpresan cuando hay cambios displásicos o malignos producidos por el VPH y se utilizan como antígenos que se detectan de manera rápida en tejidos.

Las ventajas de la incorporación de la detección del VPH en el cribado se verán a medio plazo. El principal condicionamiento será la existencia de un programa bien organizado y con una cobertura poblacional muy alta.

Otras ETS

Hay muchas otras ETS que no hemos mencionado en esta revisión, dado que no es objeto de la misma hacer una enumeración exhaustiva de todas ellas. Pero no debemos olvidar ETS virales muy prevalentes, como el VIH, el virus de la hepatitis B, o el virus de la hepatitis C.

Conclusión

Los nuevos métodos de detección de Enfermedades de Transmisión Sexual son más rápidos y más precisos, permiten un diagnóstico casi inmediato en la mayoría de las ocasiones y un despistaje más adecuado de pacientes asintomáticos u oligosintomáticos. El concepto de que son procedimientos caros es erróneo puesto que se contabiliza exclusivamente el precio de adquisición de la prueba y no el impacto clínico en el proceso. Un diagnóstico rápido disminuye el tiempo en recibir tratamiento adecuado, disminuye el riesgo de transmisión de la enfermedad y la aparición de nuevos casos. Además, se realiza con menos consumo de recursos humanos y con menor variabilidad del operador.

Bibliografía

- Bercot, B., Amarsy, R., Goubard, A., Aparicio, C., Loeung, H. U., Segouin, C., et al. Cambau, E. (2015). Assessment of coinfection of sexually transmitted pathogen microbes by use of the anyplex II STI-7 molecular kit. *J Clin Microbiol*, 53(3), 991-993. doi: 10.1128/jcm.03370-14
- Bharat, A., Demczuk, W., Martin, I., & Mulvey, M. R. (2015). Effect of Variants of Penicillin-Binding Protein 2 on Cephalosporin and Carbapenem Susceptibilities in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 59(8), 5003-5006. doi: 10.1128/aac.05143-14
- Bignell, C., & Unemo, M. (2012). *2012 European guidelines on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults* J. S. Jensen (Ed.) (pp. 1-24). Retrieved from http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf
- Brook, G. (2015). The performance of non-NAAT point-of-care (POC) tests and rapid NAAT tests for chlamydia and gonorrhoea infections. An assessment of currently available assays. *Sex Transm Infect*, 91(8), 539-544. doi: 10.1136/sextrans-2014-051997

- Centers for Disease Control and Prevention, Workowski, K. A., & Berman, S. M. (2006). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*, 55(RR-11), 1-94.
- Cole, M. J., Unemo, M., Grigorjev, V., Quaye, N., & Woodford, N. (2015). Genetic diversity of blaTEM alleles, antimicrobial susceptibility and molecular epidemiological characteristics of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* from England and Wales. *J Antimicrob Chemother*, 70(12), 3238-3243. doi: 10.1093/jac/dkv260
- de Vries, H. J., Schim van der Loeff, M. F., & Bruisten, S. M. (2015). High-resolution typing of *Chlamydia trachomatis*: epidemiological and clinical uses. *Curr Opin Infect Dis*, 28(1), 61-71. doi: 10.1097/qco.000000000000129
- de Waaij, D. J., Dubbink, J. H., Peters, R. P., Ouburg, S., & Morre, S. A. (2015). Comparison of GMT presto assay and Roche cobas(R) 4800 CT/NG assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in dry swabs. *J Microbiol Methods*, 118, 70-74. doi: 10.1016/j.mimet.2015.08.020
- Elias, J., Frosch, M., & Vogel, U. (2015). *Neisseria*. In J. H. Jorgensen & M. A. Pfaller (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (11th ed., Vol. 1, pp. 635-651). Washington, D. C.: ASM Press
- Gaydos, C., & Essig, A. (2015). *Chlamydiaceae*. In J. H. Jorgensen & M. A. Pfaller (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (11th ed., Vol. 1, pp. 1106-1121). Washington, D. C.: ASM Press
- Golparian, D., Borang, S., Sundqvist, M., & Unemo, M. (2015). Evaluation of the New BD Max GC Real-Time PCR Assay, Analytically and Clinically as a Supplementary Test for the BD ProbeTec GC Qx Amplified DNA Assay, for Molecular Detection of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol*, 53(12), 3935-3937. doi: 10.1128/jcm.01962-15
- Hui, B. B., Ryder, N., Su, J. Y., Ward, J., Chen, M. Y., Donovan, B., et al. Regan, D. G. (2015). Exploring the Benefits of Molecular Testing for Gonorrhoea Antibiotic Resistance Surveillance in Remote Settings. *PLoS One*, 10(7), e0133202. doi: 10.1371/journal.pone.0133202
- Jerome, K. R., & Morrow, R. A. (2015). Herpes simplex viruses and herpes B virus. In J. H. Jorgensen, M. A. Pfaller, K. C. Carroll, G. Funke, M. L. Landry, S. S. Richter & D. W. Warnock (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (11th ed., Vol. 2, pp. 1687-1703). Washington, D. C.: ASM Press
- Lanjouw, E., Ouburg, S., de Vries, H. J., Stary, A., Radcliffe, K., & Unemo, M. (2016). 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS*, 27(5), 333-348. doi: 10.1177/0956462415618837
- Low, N., & Unemo, M. (2016). Molecular tests for the detection of antimicrobial resistant *Neisseria gonorrhoeae*: when, where, and how to use? *Curr Opin Infect Dis*, 29(1), 45-51. doi: 10.1371/journal.pone.014473810.1097/qco.0000000000000230
- Manavi, K., Young, H., & Clutterbuck, D. (2003). Sensitivity of microscopy for the rapid diagnosis of gonorrhoea in men and women and the role of gonorrhoea serovars. *Int J STD AIDS*, 14(6), 390-394. doi: 10.1258/095646203765371277

- Manhart, L. E., Jensen, J. S., Bradshaw, C. S., Golden, M. R., & Martin, D. H. (2015). Efficacy of Antimicrobial Therapy for Mycoplasma genitalium Infections. *Clin Infect Dis*, 61 Suppl 8, S802-817. doi: 10.1093/cid/civ785
- Natoli, L., Guy, R. J., Shephard, M., Whiley, D., Tabrizi, S. N., Ward, J., et al. Maher, L. (2015). Public health implications of molecular point-of-care testing for *chlamydia* and gonorrhoea in remote primary care services in Australia: a qualitative study. *BMJ Open*, 5(4), e006922. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006922
- Peterson, S. W., Martin, I., Demczuk, W., Bharat, A., Hoang, L., Wylie, J., et al. Mulvey, M. R. (2015a). Molecular Assay for Detection of Ciprofloxacin Resistance in Neisseria gonorrhoeae Isolates from Cultures and Clinical Nucleic Acid Amplification Test Specimens. *J Clin Microbiol*, 53(11), 3606-3608. doi: 10.1128/jcm.01632-15
- Peterson, S. W., Martin, I., Demczuk, W., Bharat, A., Hoang, L., Wylie, J., et al. Mulvey, M. R. (2015b). Molecular Assay for Detection of Genetic Markers Associated with Decreased Susceptibility to Cephalosporins in Neisseria gonorrhoeae. *J Clin Microbiol*, 53(7), 2042-2048. doi: 10.1128/jcm.00493-15
- Rumyantseva, T., Golparian, D., Nilsson, C. S., Johansson, E., Falk, M., Fredlund, H., et al. Unemo, M. (2015). Evaluation of the new AmpliSens multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, and Trichomonas vaginalis. *Apmis*, 123(10), 879-886. doi: 10.1111/apm.12430

- Serra-Pladevall, J., Caballero, E., Roig, G., Juve, R., Barbera, M. J., & Andreu, A. (2015). Comparison between conventional culture and NAATs for the microbiological diagnosis in gonococcal infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 83(4), 341-343. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.08.005
- Waites, K. B., & Taylor-Robinson, D. (2015). *Mycoplasma* and *Ureaplasma*. In J. H. Jorgensen, M. A. Pfaller, K. C. Carroll, G. Funke, M. L. Landry, S. S. Richter & D. W. Warnock (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (11th ed., Vol. 1, pp. 1088-1105). Washington, D. C.: ASM Press
- Westh, H., & Kolmos, H. J. (2003). Large-scale testing of women in Copenhagen has not reduced the prevalence of Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Infect*, 9(7), 619-624.
- Wind, C. M., de Vries, H. J., Schim van der Loeff, M. F., Unemo, M., & van Dam, A. P. (2015). Successful Combination of Nucleic Acid Amplification Test Diagnostics and Targeted Deferred Neisseria gonorrhoeae Culture. *J Clin Microbiol*, 53(6), 1884-1890. doi: 10.1128/jcm.00369-15
- Workowski, K. A. (2015). Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*, 61 Suppl 8, S759-762. doi: 10.1093/cid/civ771
- World Health Organization. (2013). *Laboratory diagnosis of sexually transmitted diseases, including human immunodeficiency virus* M. Unemo (Ed.) (pp. 1-244). Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85343/1/9789241505840_eng.pdf?ua=1
- Zenilman, J. M., Miller, W. C., Gaydos, C., Rogers, S. M., & Turner, C. F. (2003). LCR testing for gonorrhoea and chlamydia in population surveys and other screenings of low prevalence populations: coping with decreased positive predictive value. *Sex Transm Infect*, 79(2), 94-97.