



Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual de la Comisión de HIV/SIDA y de ITS de la Sociedad Argentina de Infectología

Coordinadoras de las Recomendaciones:
Alejandra Cuello / Vanesa Fridman

Año: 2020



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA



URETRITIS

Autores:

Dra. Mónica Davaro

Dra. María Marta Greco



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

La uretritis se caracteriza por la inflamación de la mucosa uretral que puede ser de etiología infecciosa o no infecciosa. Las causas infecciosas son las más frecuentes y forman parte de las enfermedades de transmisión sexual. Los factores de riesgo generales para esta entidad incluyen: edad temprana, relaciones no protegidas y parejas sexuales múltiples.

Clínicamente, el síndrome se caracteriza por inflamación uretral, disuria y descarga uretral mucosa, mucopurulenta o purulenta como síntomas más frecuentes, existiendo también casos asintomáticos.

Etiología

Las uretritis pueden ser clasificadas según su etiología en gonocócicas (UG) y no gonocócicas (UNG). Los microorganismos causales más frecuentes son *N. gonorrhoeae* (UG) y *C. trachomatis* (UNG). Otros agentes causales de UNG pueden ser *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, adenovirus y virus herpes simple. Es frecuente la coinfección. Tanto la uretritis gonocócica como la no gonocócica se asocian a una mayor transmisión de VIH.¹

Uretritis gonocócica

Neisseria gonorrhoeae es la causa más frecuente de uretritis infecciosa. Es un diplococo Gram negativo intracelular, que frecuentemente coexiste con *C. trachomatis*. El período de incubación es entre 2 y 5 días. Suele presentarse con descarga uretral mucopurulenta de intensidad variable asociada a prurito, dolor o ardor miccional. La secreción puede estar presente sin otro síntoma acompañante.

En la mujer, el compromiso del tracto genitourinario suele ser poco sintomático o directamente asintomático.

Factores de riesgo para la infección gonocócica

1. Sexo masculino: la gonorrea es 1.5 veces más frecuente en el hombre, aunque las secuelas serias de la infección gonocócica (esterilidad, abortos, EPI), son principalmente patrimonio de las mujeres.
2. Edad: es más frecuente entre los 15-45 años; el diagnóstico en niños (exceptuando la presentación neonatal), es indicador de abuso sexual (ver Capítulo 17)



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

3. Múltiples parejas sexuales
4. Inicio temprano de las relaciones sexuales
5. Bajo nivel socio económico
6. Uso de dispositivo intrauterino (DIU)

Uretritis no gonocócicas (UNG)

Generalmente cursa con manifestaciones clínicas menos floridas. Pueden ser causadas por diferentes microorganismos, los cuales pueden coexistir.

Chlamydia trachomatis

Es el agente causal más frecuente de las UNG (15-40%). Es un microorganismo intracelular Gram negativo. Generalmente coexiste con *N. gonorrhoeae* y menos frecuentemente con *M. genitalium*.

El período de incubación es de 7 a 14 días. La sintomatología es escasa. La documentación de este microorganismo es importante para el tratamiento de la pareja, especialmente en el sexo femenino. Puede causar complicaciones tales como epididimitis, prostatitis y artritis reactiva.

Mycoplasma genitalium

Se identificó por primera vez en la década de 1980 y se considera actualmente una infección de transmisión sexual emergente. Además de uretritis, puede causar balanitis y balanopostitis², uretritis recurrente o persistente y afectación del tracto genital femenino provocando cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica.³ Es un organismo de crecimiento lento. (ver Capítulo 15)

Ureaplasma urealyticum

Se ha relacionado recientemente con uretritis. Puede encontrarse como colonizante en la uretra distal en un 30 a 40% de los casos, por lo que su rol patogénico cuando se detecta es controversial.⁴

Su detección, incluso usando una prueba de amplificación de ácido nucleico, no puede distinguir entre colonización e infección. Una mayor carga de microorganismos (>1000 copias/ml) podría asociarse a enfermedad.⁵

Trichomonas vaginalis

Se trata de un parásito flagelado. Puede coinfectar junto con *N. gonorrhoeae* y/o *C. trachomatis*. Provoca síntomas leves a moderados, con secreción uretral



escasa, pero se asocia con frecuencia a colpitis, vulvovaginitis con exudado vaginal y a dispareunia con intensa respuesta inflamatoria en las mujeres.

Herpes simple

Es una causa menos frecuente de uretritis (2-4% de pacientes sintomáticos). Generalmente se asocia a lesiones genitales ulceradas, dolorosas y disuria intensa. Puede cursar con linfadenopatías regionales y/o con afectación del estado general. La presencia de secreción uretral es menos frecuente.⁶

Las enterobacterias y los adenovirus también pueden ser causa de uretritis con menor frecuencia.

Diagnóstico

El diagnóstico de uretritis requiere anamnesis clínico-epidemiológica, examen físico completo y para confirmar, idealmente, técnicas de detección de ácidos nucleicos (de elección PCR en tiempo real), inmunofluorescencia y/o cultivo de los diferentes agentes en exudado uretral con estudio de sensibilidad antibiótica.

- 1- Clínico: secreción purulenta, mucosa o mucopurulenta, ardor, dolor o prurito uretral asociados o no al aumento de la frecuencia miccional. Puede ser asintomática en menos del 10% de los casos.
- 2- Hisopado uretral:
 - Recuento de leucocitos > 5 células PMN por extendido (92.9% de sensibilidad para UG).⁷
 - Tinción de Gram: útil en el diagnóstico de gonorrea. Visualización de diplococos Gram negativos intracelulares.
 - Para el cultivo la muestra se toma con hisopo de dacrón o rayón, se coloca en medio de transporte Stuart o Amies con carbón activado, los cuales puede conservarse durante 6 a 8 horas hasta su procesamiento. Si esto no fuera posible o el tiempo hasta la inoculación del cultivo es mayor a 24 horas se recomienda utilizar medios de transporte nutritivos (ej. Transgrow).
 - Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) o Inmunofluorescencia para *C. trachomatis*, *U. urealyticum* o *M. genitalium*.
- 3- Primer chorro de orina

La **figura 1** muestra un algoritmo diagnóstico.



Tratamientos

Es imprescindible tener presente que, en caso que el diagnóstico microbiológico no se encuentre disponible, los pacientes deben ser tratados empíricamente con regímenes eficaces frente a *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. El tratamiento sintomático se aconseja en la primera visita de pacientes en los que no se pueda asegurar el seguimiento, dicho plan terapéutico posee ventajas y desventajas (cuadro 1); mientras tanto el tratamiento dirigido permite un abordaje específico que requiere la confirmación etiológica, en caso de disponer del recursos, este sería el abordaje de elección.

1. Tratamiento sintomático y para UG confirmada

De elección

- Ceftriaxona 500 mg IM dosis única
- +
- Azitromicina 1 g VO dosis única

Nota: En HSH o personas con conductas de riesgo en los que no se pueda testear o descartar infección faríngea se sugiere utilizar un esquema de tratamiento con cobertura faríngea (Ceftriaxona 500 mg + azitromicina 2 g)

Tratamiento alternativo en caso de contraindicación a IM

- Cefixima 400 mg VO dosis única
- +
- Azitromicina 1 g VO dosis única

Ver capítulo 13 para regímenes alternativos en caso de cepas resistentes.

Tratamiento alternativo en alergia a penicilina

- Gentamicina 240 mg IM dosis única
- +
- Azitromicina 2 gr VO dosis única

2. Tratamientos para UNG

Existe evidencia acerca de que la azitromicina administrada como dosis



única de 1g tiene una tasa de curación de aproximadamente el 85% en infecciones susceptibles a macrólidos. Sin embargo, este esquema de tratamiento se asocia a selección de resistencia a macrólidos intra-tratamiento, por lo que se recomienda un régimen de azitromicina extendido: 500 Mg el primer día, seguido de 250 Mg días 2–5 (1.5 g dosis total).⁸ El tratamiento de elección en caso de fallo a tratamiento con tetraciclinas y macrólidos o constatación de la resistencia a los mismos, es moxifloxacina.^{9,10}

Tratamiento de elección

- Doxiciclina 100 mg cada 12 hs por 7 días
- +
- Azitromicina 500 Mg el 1º día, luego 250 mg (2º a 5º día) total 1.5 gr

Aunque la doxiciclina como monoterapia tiene poca eficacia y las tasas de erradicación son bajas (aproximadamente 30-40%), hay evidencia de que el tratamiento previo con doxiciclina puede mejorar el éxito de la terapia cuando se administra con o seguido de un régimen prolongado de azitromicina

Tratamientos alternativos

- Azitromicina (1gr única dosis, VO)
- Eritromicina 500 mg cada 6 hs. VO por 7 días

Infección por M. genitalium:

- Azitromicina 500 mg 1º día y luego 250 mg (2º a 5º día) total 1.5 gr ¹¹
- Azitromicina 2 gramos VO dosis única

Sospecha o confirmación de resistencia a macrólidos y tetraciclinas

- Moxifloxacina 400 mg cada 24 hs. VO por 7-14 días

Infección por T. vaginalis

- Metronidazol 2 g VO dosis única

Todos los pacientes con diagnóstico de uretritis deben ser evaluados para descartar otras ITS incluyendo VIH, sífilis y hepatitis virales; asimismo la consulta debe ser una oportunidad para la consejería sobre prevención de ITS



y actualización del calendario de vacunación con especial atención a la hepatitis B.

Para minimizar la transmisión y la posibilidad de reinfección, los pacientes deben ser instruidos de abstenerse de mantener relaciones sexuales hasta que ellos y sus parejas hayan completado el tratamiento.

Los pacientes deben realizar un nuevo control a los 3 meses debido al alto riesgo de reinfección.

Uretritis no gonocócica persistente o recurrente

Causas:

- 1 - Reinfección.
- 2 - Falla de tratamiento:
 - *U. urealyticum* o *M. genitalium* resistentes a doxiciclina
 - Infección por *T. vaginalis* (en áreas de alta prevalencia)

La causa más frecuente de infección persistente es *M. genitalium*, especialmente cuando existe antecedente de tratamiento con doxiciclina. En los hombres con síntomas persistentes (30-90 días luego del episodio agudo tratado) pero en ausencia de signos de inflamación uretral, no se ha demostrado la utilidad de extender el tratamiento.¹¹

En casos recurrentes, se sugiere descartar prostatitis crónica como complicación.

Tratamiento de uretritis recurrente

Infección por *M. genitalium* (ver Capítulo 15)

- Si se prescribió en un primer momento doxiciclina:
- Doxiciclina 100 mg cada 12 hs por 7 días
- +
- Azitromicina 500 Mg el 1º día, luego 250 mg (2º a 5º día) total 1.5 gr12
- Si se prescribió en un primer momento azitromicina:
- Moxifloxacina 400 mg cada 24 hs. VO por 7-14 días

Infección por *T. vaginalis*

- Metronidazol 2 g VO dosis única
- ó
- Metronidazol 500 mg c/12 Hs por 7 días (ver Capítulo 4)



Manejo de los contactos sexuales

Todos los contactos sexuales en los 60 días previos deben ser evaluados y tratados, aún en ausencia de manifestaciones clínicas. El tratamiento debe incluir cobertura para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Se deben solicitar también serologías para otras ITS incluyendo VIH, sífilis y hepatitis virales y aprovechar la oportunidad para consejería y para actualizar el calendario de vacunación, especialmente para hepatitis B si correspondiera.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico

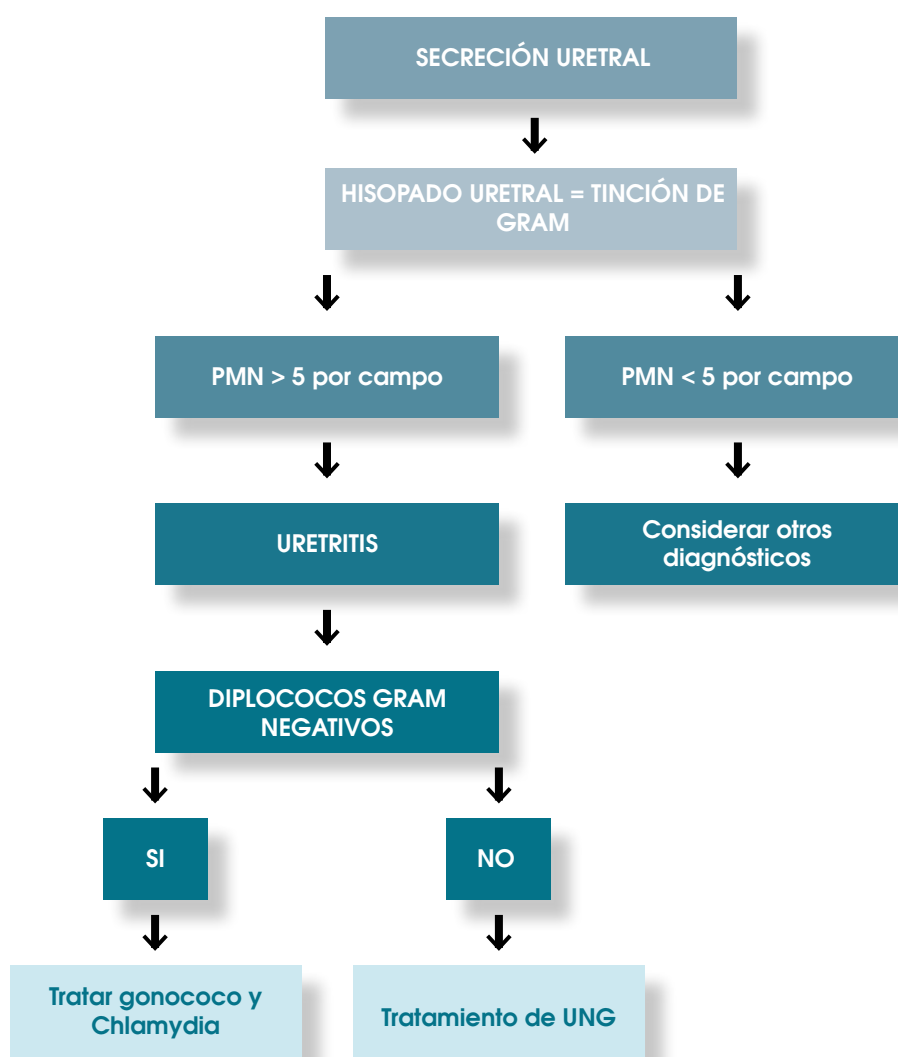




Tabla 1. Tratamientos de uretritis

Tratamiento		
	De elección	Alternativo
Uretritis manejo sindrómico y/o Uretritis gonocócica confirmada	Ceftriaxona 500 mg IM UD + Azitromicina 1 g VO UD	Cefixima 400 mg VO UD + Azitromicina 1 g VO UD
Uretritis no gonocócica	Doxiciclina 100 mg cada 12 hs. 7 días VO	Azitromicina 1 g VO UD ó Eritromicina 500 mg cada 6 hs. VO por 7 días Si se aísla <i>M. genitalium</i> Azitromicina 500 mg 1° día y luego 250 mg cada 24 hs. VO por 4 días ó Azitromicina 2 gr VO UD
Uretritis recurrente	<i>M. genitalium</i> • Tratamiento previo con doxiciclina: Doxiciclina 100 mg cada 12 hs por 7 días + Azitromicina 500 mg el 1° día, luego 250 mg cada 24 hs. VO por 4 días • Tratamiento previo con azitromicina: Moxifloxacina 400 mg/día VO (7 a 14 días)	
Uretritis por <i>T. vaginalis</i>	Metronidazol 2 g VO dosis única ó metronidazol 500 mg cada 12 Hs (7 días)	



Cuadro 1.

Ventajas y desventajas del abordaje sindromático de la uretritis y otras ITS

Ventajas	Desventajas
• Permite realizar tratamiento eficaz rápido en la mayoría de los casos, disminuyendo la probabilidad de transmisión. • Puede implementarse en el primer nivel de atención. • Estrategia adaptable a la falta de laboratorio. • Reduce el número de consultas necesarias para tratar las ITS. • Permite accesibilidad a mayor cantidad de personas a un tratamiento muy probablemente eficaz.	• Falla terapéutica por falta de conocimiento de la etiología o de la sensibilidad/resistencia del agente causa

Bibliografía

1. Mavedzenge SN, Van Der Pol B, Weiss HA et al. The association between Mycoplasma genitalium and HIV-1 acquisition in African women. *AIDS* 2012;26(5):617-24
2. Horner PJ, Taylor Robinson D. Association of Mycoplasma genitalium with balanoposthitis in men with non-gonococcal urethritis. *Sex Transm Infect* 2011;87(1):38-40.
3. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:418-26
4. Zhang N, Wang R, Liu X et al. Are Ureaplasma spp. a Cause of Nongonococcal Urethritis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2014;9(12):e113771
5. Shimada Y, Ito S, Mizutani K et al. Bacterial loads of Ureaplasma urealyticum contribute to development of urethritis in men. *Intern J STD AIDS* 2014;25(4):294-8.
6. Ong J, Morton A, Henzell H et al Clinical Characteristics of Herpes Simplex Virus Urethritis Compared With Chlamydial Urethritis Among Men. *Sex Transm Dis* 2017;44(2):121-5.
7. Sarier M, Sepin N, Duman I et al. Microscopy of Gram-stained urethral smear in the diagnosis of urethritis: Which threshold value should be selected? *Andrología* 2018;50(10):e13143.
8. Horner P, Ingle SM, Garrett F, et al. Which azithromycin regimen should be used for treating Mycoplasma genitalium? A meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2018;94:14-20.
9. Read T, Fairley C, Tabrizi S et al. Azithromycin 1.5 g Over 5 Days Compared to 1 g Single



Dose in Urethral *Mycoplasma genitalium*: Impact on Treatment Outcome and Resistance. Clin Infect Dis 2017;64:250-6.

10. Munoz JL, Goje OJ. *Mycoplasma genitalium*: An Emerging Sexually Transmitted Infection. Scientifica (Cairo) 2016;2016:7537318.
11. Seña AC, Lensing S, Rompalo A et al. Chlamydia trachomatis, *Mycoplasma genitalium*, and *Trichomonas vaginalis* infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy. J Infect Dis. 2012;206(3):357-65.
12. Horner P, Ingle S, Blee K et al. Treatment of *Mycoplasma genitalium* with azithromycin 1 g is less efficacious and associated with induction of macrolide resistance compared to a 5 day regimen. Sex Transm Infect 2015;91(Suppl 1):A10.

Otra bibliografía consultada

- Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (actualización marzo 2017) GESIDA 2017.
- Young A, Wray A. Urethritis. (Updated 2019 Jan 6). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537282/4>.
- Territo H, Ashurst JV. Nongonococcal urethritis StatPearls Treasure Island (FL) Publishing; 2019
- Horner P, Blee K, Falk L et al. 2016 European Guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Disponible en: <http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2016/2016EuropeanNGUGuideline.pdf>



ORQUITIS - EPIDIDIMITIS

Autores:

Dr. Jorge Oscar Levalle

Dr. Matías Caradonti



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

La epididimitis es una reacción inflamatoria del epidídimo frente a diversos agentes infecciosos, traumatismos locales, o por componentes obstructivos como el prostatismo. La epididimitis aguda es un síndrome clínico consistente en dolor e inflamación del epidídimo; en algunas oportunidades está involucrado el testículo constituyendo una orquiepididimitis. Se estima que en los Estados Unidos se reportan alrededor de 600.000 casos de epididimitis por año¹. Cuando la epididimitis es transmitida por vía sexual se acompaña de uretritis, que en general es asintomática. En el contexto de gangrena de Fournier, la epididimitis no es transmitida por vía sexual². Otras causas de epididimitis no transmitida por vía sexual son: biopsia de próstata, instrumentación de la vía urinaria o cirugía, enfermedad sistémica o terapia inmunosupresora. En pacientes mayores de 35 años, en quienes no existe el antecedente de relaciones sexuales, el epidídimo se puede infectar por una bacteriuria secundaria a una obstrucción vesical (por ejemplo en la hiperplasia de próstata).

Se habla de epididimitis crónica cuando hay una historia de más de 6 semanas de molestias o dolor en el escroto, testículos o epidídimo. La causa más frecuente de epididimitis crónica es la infección por *M. tuberculosis*, frecuentemente en pacientes con antecedentes prostáticos.

Se ha reportado en un estudio un aumento del riesgo del 56% para cáncer de próstata entre pacientes con epidídimo-orquitis, pudiendo esta enfermedad jugar un rol en el desarrollo de cáncer de próstata en la población asiática³ aunque se destaca la necesidad de realizar nuevos estudios que confirmen dicho hallazgo.

Se puede clasificar a las epididimitis en 2 grupos: a) Epididimitis infecciosa, que comprende la epididimitis bacteriana inespecífica y la epididimitis de transmisión sexual y b) Epididimitis no infecciosa como la traumática, obstructiva e iatrogénica.

Epididimitis bacteriana inespecífica

La causa más frecuente en varones adultos son las infecciones por bacilos coliformes o por *Pseudomonas*. También es posible la infección por cocos Gram positivos. En muchas oportunidades existe el antecedente de manipulación del aparato genitourinario. La prostatitis bacteriana aguda o crónica es otro factor predisponente para la epididimitis. Como complicaciones de la epididimitis bacteriana aguda se puede mencionar el infarto testicular, absceso escrotal, epididimitis crónica y esterilidad. La epididimitis tubercu-



losa es la manifestación más frecuente de tuberculosis genital masculina. La brucelosis es otra causa a descartar cuando existe el antecedente de la exposición.

Epididimitis de transmisión sexual

C.trachomatis y N. gonorrhoeae son las etiologías más frecuentes en hombres jóvenes, presentándose alrededor de 10 días después del contacto sexual (rango 1 a 45 días)⁴, muchos pacientes con epididimitis gonocócica no refieren antecedentes de secreción uretral.

Orquitis

Existen 2 diferencias importantes entre la orquitis y las infecciones de las glándulas accesorias masculinas: en primer término, la infección por diseminación hematógena y en segundo lugar la etiología viral.

Orquitis viral

La causa más frecuente es el virus de la parotiditis. La parotiditis produce una orquitis en el 20% de los pacientes post puberales, siendo rara su aparición en los pre púberes. El dolor y la inflamación testicular suelen aparecer de 4 a 6 días después del inicio de la parotiditis, pero puede presentarse incluso si no hay inflamación parotídea. La orquitis es unilateral en el 70% de los casos. La resolución de la enfermedad tarda entre 4 a 5 días, pero si la afección es más grave puede tardar entre 3 a 4 semanas. En el 50% de los casos los testículos sufren algún grado de atrofia. La orquitis parotídica rara vez produce esterilidad⁵.

Orquitis bacteriana

Se producen en general debido a la extensión por contigüidad de un proceso inflamatorio del epidídimo dando lugar a una orquiepididimitis. Las bacterias implicadas con más frecuencia son la Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Klebsiella pneumoniae, estafilococos y estreptococos. El paciente con una orquitis bacteriana aguda es un paciente que se presenta gravemente enfermo con fiebre elevada y gran afectación del testículo comprometido.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Etiología

En la mayoría de los casos, el mecanismo de infección es el ascenso retrógrado del microorganismo. En cambio, en otras situaciones, el mecanismo es por diseminación hematógena tal como ocurre con *Mycobacterium tuberculosis*⁶⁻⁷

En hombres sexualmente activos entre los 14 a 35 años, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* son los agentes etiológicos más frecuentes.

En la población en que se practica el sexo anal, los gérmenes más frecuentes son los coliformes como la *E.coli*⁷. También se han asociado a la epididimitis otros microorganismos tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma genitalum*⁸.

Se han reportado casos de orquiepididimitis de origen sifilítico en pacientes HIV positivos⁹

En niños la etiología más frecuente es la viral (enterovirus y adenovirus)¹⁰⁻¹¹

Entre las causas de epididimitis no infecciosa se puede mencionar la traumática, biopsia de próstata, post vasectomía, sarcoidosis, enfermedad de Bechet, vasculitis asociada con púrpura de Henoch-Schönlein y asociada a medicamentos como la amiodarona¹²⁻¹³.

Diagnóstico

La inflamación dolorosa acompañada de eritema generalmente unilateral se observa principalmente en la región escrotal posterior. La epididimitis aguda es un síndrome clínico consistente en dolor e inflamación del epidídimo, muchas veces acompañada de compromiso escrotal el cual indica mayor gravedad, con una duración menor a 6 semanas⁶. La epididimitis crónica es definida como dolor en la región de por lo menos 3 meses de evolución⁶⁻⁷.

El diagnóstico de epididimitis tuberculosa es difícil de realizar debido a la dificultad de aislar el organismo del tracto urinario; sólo en el 50% de los casos se llega a aislar el bacilo.

No debe olvidarse como causa la gangrena de Fournier, teniendo en cuenta en estos casos pueden haber comorbilidades como diabetes, traumatismo, radiación, terapia con corticoides, infección por HIV, patología tumoral y cirrosis. Es importante mencionar que la orquiepididimitis mal resuelta sumada a las comorbilidades descriptas arriba puede desarrollar una fascitis.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Al principio, se puede notar sólo en una porción del epidídimo, posteriormente se suele afectar el testículo ipsilateral (orquiepididimitis) siendo difícil delimitar el testículo del epidídimo en esa masa inflamatoria⁴. Puede existir hidrocele producido por la secreción de líquido inflamatorio. El cordón espermático está doloroso e inflamado. La posición del testículo en el escroto muchas veces es clave para el diagnóstico. En general en una epididimitis el testículo está en su posición normal pero en cambio en una torsión testicular se encuentra rotado y elevado¹⁴. La torsión testicular se presenta como un cuadro agudo y muy severo de dolor testicular. Se debe realizar tratamiento quirúrgico dentro de las 6 horas de comienzo para evitar el infarto, necrosis, atrofia y pérdida del testículo¹⁻⁶⁻¹⁹. La torsión testicular puede ocurrir a cualquier edad pero está demostrado que el 65% de los casos se presentan entre los 12 a 18 años²⁰. La elevación ipsilateral del testículo debido a la contracción del músculo cremáster (reflejo cremasteriano) está casi siempre ausente en la torsión pero presente en la epididimitis¹⁵. La torsión testicular es una emergencia quirúrgica, por lo cual debe ser considerada en todos los casos, pero más frecuentemente en adolescentes y hombres sin evidencia de infección. Una maniobra simple que nos ayuda a diferenciar entre infección e isquemia es la maniobra de Prehn, la cual consiste en elevar el testículo en dirección al anillo inguinal, la calma del dolor es indicativo de etiología vascular, lo contrario habla a favor de etiología infecciosa. Por ello, en caso de una epididimitis aguda, unilateral, con severo dolor y de comienzo brusco sin evidencia de uretritis ni infección del tracto urinario, se debe realizar una interconsulta urgente con el urólogo para evaluar la presencia de una torsión testicular, ya que puede comprometer la vitalidad del testículo afectado.

La ecografía es útil para descartar torsión testicular pero un resultado negativo no excluye el diagnóstico de epididimitis, por lo que el manejo debe ser realizado de acuerdo a los hallazgos clínicos².

El ecodoppler color es útil para el diagnóstico de epididimitis y nos puede servir para evaluar la anatomía del escroto y la perfusión del testículo¹⁶⁻¹⁷.

En todos los casos de epididimitis se debe buscar la presencia de uretritis y en todos los casos de epididimitis aguda se debe testear la presencia de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* preferentemente por PCR²¹, siendo el primer chorro de orina la muestra de elección. No se recomienda el cultivo de orina para clamidia y gonococo, por su baja sensibilidad. El cultivo de orina puede ser útil en adultos mayores con epididimitis causada por gérmenes del tracto genitourinario. La ausencia de nitritos en orina nos ayuda a pensar que la uretritis es secundaria a una ITS.



Tratamiento

Objetivos del tratamiento:

- a) Cura microbiológica
- b) Mejoría de los signos y síntomas
- c) Prevención de la transmisión de la clamidia y gonococo
- d) Evitar las complicaciones de la epididimitis por clamidia y gonococo (infertilidad, dolor crónico)

El tratamiento debe ser ofrecido de manera empírica sin esperar los resultados microbiológicos²² y luego ajustarlo al resultados obtenidos.

Si bien la epididimitis aguda es en general de tratamiento ambulatorio, cuando existe dolor severo, fiebre o sospecha de torsión testicular, infarto, absceso o fascitis necrotizante, es necesario su hospitalización y evaluación urológica.

Se ha encontrado que menos del 50% de pacientes entre los 18 a 35 años, reciben un tratamiento acorde a las recomendaciones de las guías¹⁸.

Factores de riesgo	Tratamiento*
Epididimitis aguda por transmisión sexual probablemente causada por clamidia y /o gonococo	Ceftriaxona 500 mg IM única dosis + azitromicina 1 gr única dosis ó doxicilina 100 mg VO cada 12 Hs, por 10 días.
Epididimitis aguda por transmisión sexual probablemente producida por clamidia y /o gonococo agregándose organismos entéricos (hombres que practican relaciones anales)	Ceftriaxona 500 mg IM única dosis más levofloxacina 500 mg VO una vez por día, por 10 días.
Biopsia de próstata reciente, vasectomía, instrumentación del tracto urinario o procedimientos asociados con organismos entéricos	Levofloxacina 500 mg VO una vez por día por 10 días

*La ciprofloxacina no es efectiva y por lo tanto no está recomendada



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

El tratamiento con levofloxacin debe ser considerado cuando se sospecha la participación de microorganismos entéricos sobre todo en aquellos pacientes a quienes se les ha practicado una biopsia de próstata, vasectomía o instrumentación del aparato genitourinario. Como medidas complementarias, se considera el reposo en cama, elevación escrotal, crioterapia local (nunca directa sobre la piel para evitar quemaduras) y antiinflamatorios no esteroides.

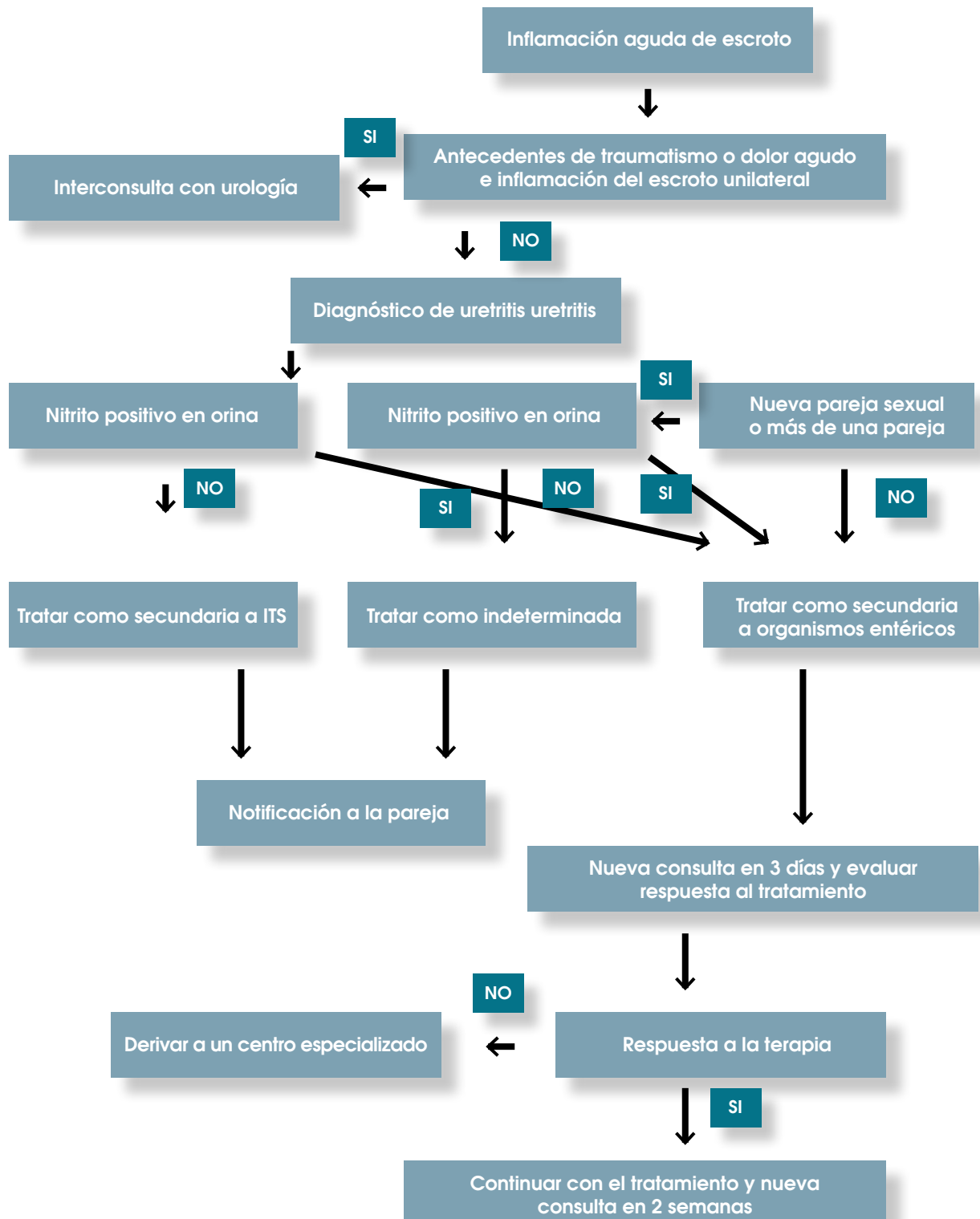
Los pacientes con epididimitis aguda deben ser advertidos que no deben tener relaciones sexuales hasta que ellos y su pareja hayan sido adecuadamente tratados y los síntomas resueltos. Todos los pacientes deben ser testados para las otras ITS. El paciente con epididimitis que no mejora después de las 72 hs. del inicio del tratamiento debe realizar una nueva consulta médica.

Manejo de las parejas sexuales

Los pacientes que tienen una epididimitis adquirida por transmisión sexual, por lo que se sospecha que pudo haber sido causada por *N.gonorrhoeae* o *C.trachomatis* deben ser informados sobre la necesidad de testear y tratar a todas sus parejas sexuales, si el contacto sexual se produjo dentro de los 60 días del comienzo de los síntomas. Si la última relación sexual ocurrió más allá de los 60 días del comienzo de los síntomas, se debe tratar a la última pareja.



Algoritmo²³





S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Referencias

- 1) Trojan TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician* 2009;79:583-7
- 2) MMWR June 5, 2015 / 64(RR3);1-137
- 3) The Association between epididymo-orchitis and prostate cancer. A nationwide population-based cohort study. *Medicine* 2019; Vol 98(21) e 15363
- 4) Mandell G., Bennet J., Dolin R. *Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica*. 7ª edición. 1527-1528
- 5) Beard CM, Benson RC Jr, Kelalis PP, et al. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:3-7
- 6) Ubee SS, Davies H. Epididymo-orchitis. *Br Med J* 2011;342:d1543
- 7) Nickel JC, Teichman JM, Gregoire Met al. Prevalence, diagnosis, characterization and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urologic practice: the CanadianPIE Study. *Urology* 2005;66:935-40
- 8) Ito S, Tsuchiya T, Yasuda M et al. Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol* 2012;19:234-8
- 9) Vivek A, Rohit Ranjan. Scrotal abscess consequent on syphilitic epididymo-orchitis. *Tropical Doctor* 0 (0) 1-3 2018
- 10) Somekh E, Gorenstein A, Serour F. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. *J Urol* 2004;171:391-4
- 11) Lau P, Anderson PA, Giacomantonio JM et al. Acute epididymitis in boys: are antibiotics indicated? *Br J Uro* 1997;79:797-800
- 12) Christiansen CG, Sandlow JL. Testicular pain following vasectomy: a review of post-vasectomy pain syndrome. *J Androl* 2003;24:293-8
- 13) Gasparich JP, Mason JT, Greene HL et al. Amiodarone-associated epididymitis: drug-related epididymitis in the absence of infection. *J Urol* 1985;133:971-2
- 14) Ciftci AL, Senocak ME, Tanyl FC, Büyükpamukçu N. Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:333-8
- 15) Rabinowitz R. The importance of the cremasteric reflex in acute scrotal swelling in children. *J Urol* 1984;132:89-90
- 16) Ludwig M. Diagnosis and therapy of acute prostatitis, epididymitis and orchitis. *Andrologia* 2008;40:76-80
- 17) Pepe P, Panella P, Pennisi M, Aragona F. Does color Doppler sonography improve the clinic assessment of patients with acute scrotum? *Eur J Radiol* 2006;60:120-4
- 18) Drury NE, Dyer JP, Breitenfeldt N et al. Management of acute epididymitis: are European guidelines being followed? *Eur Urol* 2004;46:522-5
- 19) Sandella B, Hartmann B, Berkson D, Hong E. Testicular conditions in athletes: torsion, tumors, and epididymitis. *Curr Sports Med Rep* 2012;11:92-5
- 20) Barada JH, Weingarten JL, Cromie WJ. Testicular salvage and age-related delay in the presentation of testicular torsion. *J Urol* 1989; 142:746-8
- 21) Papper JR, Schachter J, Gaydos C, et al. Recommendation for the laboratory – based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. 2014 MMWR Recomm Rep 2014;63 (No. RR-02
- 22) Consensus document on the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases in adults, children and adolescents. AIDS Study Group (GESIDA). National AIDS Plan. STI



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Study group of the SEIMC (GEITS). Spanish Group for the Investigation of Sexual Transmission Diseases of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2017.

- 23) The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis Emma J Street¹, Edwin D Justice², Zsolt Kopa³, Mags D Portman⁴, Jonathan D Ross⁵, Mihael Skerlev⁶, Janet D Wilson⁷ and Rajul Patel



PROCTITIS INFECCIOSA

Autores:

Laura Svidler López

Luciana La Rosa

Ángela Famiglietti

Valeria Fink



Proctitis

Es la inflamación del recto que puede manifestarse con dolor ano-rectal, tenesmo o secreción rectal. Ocurre principalmente en personas que mantienen relaciones anales receptivas no protegidas o que emplean saliva como lubricante para estos contactos.

Etiologías infecciosas más frecuentes: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (incluida la serovariedad LGV), *Treponema pallidum* y *Herpes Simplex Virus* (HSV). Aunque infrecuentemente, *Mycoplasma genitalium* puede generar proctitis.

Entre los diagnósticos diferenciales de causa no infecciosa, debe considerarse la enfermedad inflamatoria intestinal.

Proctocolitis

Es la inflamación de la mucosa colónica más allá de la unión rectosigmoidea; se manifiesta con síntomas de proctitis (proctorragia, mucorrea, pujos y tenesmo) a los que se asocian diarrea o dolor abdominal.

Etiologías más frecuentes: *Campylobacter spp*, *Shigella spp*, *Entamoeba histolytica*, *C. trachomatis* ambos biovars, *Treponema pallidum*. En pacientes con HIV se puede encontrar CMV u otros patógenos oportunistas. La vía de adquisición puede ser oral o por contacto oral-anal dependiendo del patógeno.

Las ITS que provocan úlceras, al igual que otras causas no infecciosas de úlceras o erosión, constituyen una puerta de entrada para otras ITS, incluyendo HIV. La gran superficie comprometida en las proctitis y proctocolitis, con disrupción de la integridad mucosa, facilita el contagio.

Diagnóstico microbiológico de proctitis y proctocolitis

En pacientes sintomáticos se realiza a través de la observación microscópica de la secreción anorrectal para detectar la presencia de polimorfonucleares y un extendido para tinción de Gram para visualizar la presencia de gonococos.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

En todos los pacientes se debería evaluar: *N. gonorrhoeae* por cultivo o técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN), HVS (cultivo o TAAN), *C. trachomatis* (TAAN) y *T. pallidum* (fondo oscuro si presenta úlcera y pruebas serológicas). Si la investigación de clamidia resulta positiva, se debería confirmar o descartar el diagnóstico de LGV. En nuestro país, estos estudios moleculares se hacen en centros de referencia para infecciones de transmisión sexual, aunque en el medio público las opciones son acotadas (algunos centros realizan estas prácticas en contexto de proyectos de investigación). Hay mayor disponibilidad en el medio privado.

Muestra recogida sin anoscopio (hisopado anal): introducir el hisopo 2 a 3 cm dentro del conducto anal y rotar durante 10 segundos sobre las paredes laterales para obtener células columnares. Si el hisopo se contamina con materia fecal desecharlo y obtener una nueva muestra.

Muestra recogida con anoscopio: en pacientes sintomáticos en los que se sospecha úlcera o lesión anal se recomienda emplear anoscopio sin lubricar humedecido en agua. Luego se toma la muestra bajo visualización directa. Sin embargo, en la práctica, debido a la molestia que produce al paciente, estas muestras se toman muchas veces utilizando como lubricante lidocaína en gel y no parece afectar el rédito diagnóstico.

Con relación a los medios de transporte para las muestras, se sugiere revisar los capítulos correspondientes a los distintos agentes etiológicos.

Pacientes con diarrea: tomar muestra adicional o coprocultivo para estudiar microorganismos entéricos, especialmente si se trata de pacientes HSH y/o HIV positivos. Considerar, según la clínica, estudio parasitológico.



Tabla 1. Tratamiento antimicrobiano de la proctitis

Infección	Recomendaciones	Comentarios
Proctitis (tratamiento empírico , ante la imposibilidad de obtener muestras o luego de su toma a la espera de resultados)	Ceftriaxona 500 mg IM*- única dosis + Doxiciclina 100 mg VO c/12 Hs x 7 días	En el actual contexto de brote de LGV, ante la imposibilidad de tipificar Chlamydia, en pacientes HSH HIV+, se sugiere realizar tratamiento empírico con Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 3 semanas. Si presenta úlcera dolorosa o se detecta la presencia de úlcera con anoscopio debería recibir terapia para herpes genital y descartar sífilis.
Proctitis por gonococo*	Ceftriaxona 500 mg IM- única dosis + Azitromicina 1 g VO en única dosis	Alternativamente, si no se cuenta con ceftriaxona, se puede usar: Cefixima 400 mg VO única dosis + Azitromicina 1 g VO en única dosis
Proctitis por C. trachomatis (no LGV)	Azitromicina 1g VO única dosis ó Doxiciclina 100 mg VO c/12 h, x 7 días (de elección) Con ambos tratamientos se observó 97%-98% de cura bacteriológica	Alternativamente Eritromicina base 500mg VO c/ 6h, x 7 días ó Levofloxacina 500 mg VO c/24h, x 7 días u Ofloxacina 300 mg VO c/12h, x 7 días
M. genitalium	Azitromicina 1g VO única dosis ó Doxiciclina 100 mg VO c/12 hs x 7 días	Los fracasos de tratamiento con azitromicina pueden estar ligados a cepas resistentes a este macrólido. (aproximadamente, 50% son R AZI) Ver Capítulo Infecciones por Micoplasma genitalium
Proctitis herpética	Aciclovir 400 mg cada 8 horas x 7-10 días en primer episodio (x 3-5 días en recurrencias episódicas) similar a herpes genital	
Proctitis sífilítica	Penicilina G benzatínica 2,4 millones UI IM. Una a tres dosis según el estadio.	Ver capítulo Sífilis



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

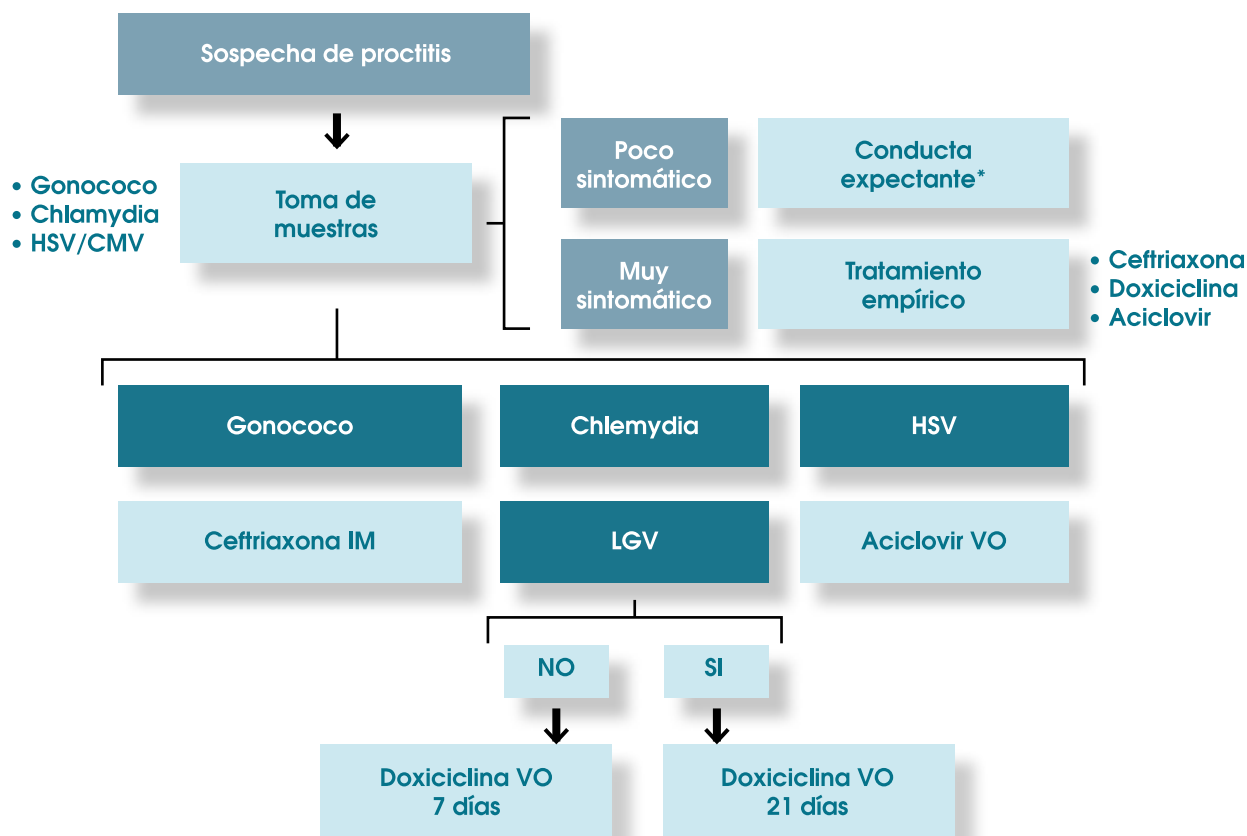
* En *N. gonorrhoeae* la dosis de 500 mg de ceftriaxona (CRO) es segura y efectiva en todos los sitios anatómicos. Proveen altos niveles bactericidas en sangre y cura el 99.2% de las infecciones urogenitales y rectales y al 98.9% de las faríngeas. No se recomiendan regímenes de 125 mg por los hallazgos de *N. gonorrhoeae* con sensibilidad disminuida a ceftriaxona (CIM > 0.125 µg/ml) y fracasos de tratamiento.

Otras cefalosporinas parenterales son habitualmente efectivas en las infecciones urogenitales no complicadas y rectales tales como cefotaxima 500 mg IM. Hay otras cefalosporinas como cefoxitina + probenecid o ceftizoxima, no disponibles a la fecha en nuestro medio.

Debido a los aislamientos de *N. gonorrhoeae* multiresistentes actualmente se aconseja una terapia combinada para la gonorrea con antibióticos que presentan distintos mecanismos de acción como es la asociación de cefalosporina más azitromicina. Para aislamientos multiresistentes, referirse al capítulo de gonococo.

En el siguiente esquema se plantea el algoritmo de manejo para la proctitis.

Algoritmo de manejo de proctitis:





S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

*Conducta expectante: se recomienda tomar muestras para iniciar tratamiento. Sólo se recomienda tratar en forma empírica cuando hay riesgo de que el paciente no vuelva a la consulta o haya alto riesgo de transmisión, como trabajador/a sexual.

Bibliografía

1. Assi R, Hashim PW, Reddy VB, Einarsdottir H, Longo E. Sexually transmitted infections of the anus and rectum. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15262-68.
2. Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, Richards CL, Iademarco MF. Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1-137.
3. De Vries H, Zingoni A, White J, Ross J, Kreuter A. 2013 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *Int J STD AIDS* 2014; 25: 465-74
4. Galán Montemayor JC, Lepe Jiménez JA, Otero Guerra L, Serra Pladevall J, Vázquez Valdés F. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. 2019. 24a. Vázquez Valdés F (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2019



INFECCIONES CERVICOVAGINALES

Autores:

Dr. Miguel Tilli

Dra. Ana Laura Arias

Dra. Adriana Basombrío



Introducción

Las infecciones cérvico-vaginales (ICV) constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica ginecológica. Además de ocasionar síntomas molestos para la mujer tales como flujo, ardor, prurito vulvar, dispareunia y sinusorragia, muchas de estas infecciones pueden asociarse a complicaciones con diferente grado de severidad, tanto en la mujer embarazada como en la no gestante.¹

Teniendo en cuenta ciertas características de los microorganismos y del huésped, como así también su mecanismo de transmisión, en la actualidad las ICV se clasifican en: infecciones de origen exógeno y de origen endógeno (ver Tabla 1). Estas últimas se originan a partir de microorganismos (bacterias u hongos) normalmente presentes en el contenido cérvico-vaginal (CV) en estado de colonización y por lo tanto sin ningún tipo de manifestación clínica, aunque en situaciones determinadas puede haber algún disparador que permita su pasaje a un estado de infección, sea ésta clínica o subclínica.

Tabla 1.
Infecciones no virales del TGI

INFECCIONES ENDÓGENAS
• Vaginosis bacteriana (VB) • Candidiasis vulvovaginal (CVV) • Otras: vaginitis aeróbica, vaginosis citolítica, lactobacilosis
INFECCIONES EXÓGENAS
• Tricomoniasis • Gonococia • Clamidiasis

Las ICV exógenas son infecciones de transmisión sexual (ITS) que pueden ocasionar los síntomas antes mencionados, pero existen muchas otras que se expresan con otros síndromes (úlceras genitales, pápulas, verrugas, búbón inguinal, etc.).²

La diseminación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) ha tenido un impacto significativo sobre el manejo y control de las ITS.²



La resistencia antimicrobiana (AM) de varios agentes patógenos transmitidos sexualmente, ha generado problemas terapéuticos en los últimos tiempos.

Las fallas en el diagnóstico y el tratamiento de las ITS en la mujer pueden ocasionar graves complicaciones y secuelas, entre las que se incluyen la infertilidad, el embarazo ectópico, la pérdida fetal, el cáncer anogenital y la muerte prematura materna, así como infecciones en recién nacidos y lactantes. En la siguiente tabla se resumen las complicaciones de las ITS en mujeres embarazadas y no embarazadas (ver Tabla 2).

Tabla 2.
Complicaciones de las ITS en mujeres embarazadas y no embarazadas.

COMPLICACIONES EN LA MUJER EMBARAZADA	COMPLICACIONES EN LA MUJER NO EMBARAZADA
• Abortos espontáneos en el 1° y 2° trimestre • Parto pretérmino y rotura pretérmino de membranas • Corioamnionitis • Muerte fetal intraútero	• Esterilidad • Embarazos ectópicos • Dolor pelviano crónico • Cáncer cervicouterino y otras localizaciones vinculadas al HPV • Favorecer la adquisición del HIV • Cirrosis • Carcinoma hepatocelular

Es importante conocer también como se establece y regula la microbiota vaginal normal para entender los mecanismos fisiopatológicos de las ICV endógenas.

La vagina humana posee un ecosistema dinámico pero equilibrado que consta de diferentes microorganismos que constituyen la microbiota o microbioma vaginal. La población bacteriana es compleja e incluye bacterias aerobias y anaerobias. Suele estar dominada por *Lactobacillus* spp., que producen ácido láctico, peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y bacteriocinas para inhibir la colonización de otros microorganismos patógenos. Los lactobacilos promueven la producción de ácido láctico generando un ambiente vaginal saludable con un pH de 3,8-4,5.³



El estudio actual de la microbiota vaginal mediante la biología molecular, ha generado un nuevo paradigma en el conocimiento de la ecología vaginal.

Ravel y col. clasificaron recientemente a la microbiota vaginal en función de la presencia de una especie específica de *Lactobacillus* spp, basados en estudios de genotipificación. Asignaron 5 grandes comunidades microbianas (vaginotipos) o tipos de estados comunitarios (CST) a partir de muestras de cuatro grupos étnicos (caucásico, negro, hispano y asiático). ⁴

Las comunidades microbianas pertenecientes al grupo I, II, III y V estaban dominadas por *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*, respectivamente, mientras que el grupo IV se caracterizó por las bacterias estrictamente anaerobias (bacterias asociadas a vaginosis bacteriana) como *Gardnerella*, *Megasphera*, *Sneathia* y *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, y *Peptoniphilus*. En la fisiopatología de las ICV endógenas recurrentes intervienen fundamentalmente factores del huésped con su carga genética y hábitos, pero también de los microorganismos con su virulencia y mecanismos de resistencia como la formación de biopelículas. ⁵

Metodología diagnóstica

Luego de una correcta anamnesis debemos utilizar para el diagnóstico herramientas que nos permitan llegar al mismo con la mayor precisión, siempre teniendo en cuenta el nivel de complejidad asistencial del sistema de salud y la disponibilidad de recursos.

a) Métodos para el diagnóstico en el lugar de atención:

- Especuloscopia: las características del flujo no siempre son típicas, pero nos ayudan a orientarnos hacia el diagnóstico en muchas pacientes.
- Determinación de pH vaginal y prueba de aminas. ⁶
- Microscopía en fresco.
- Pruebas rápidas: ya incorporadas en algunos países (tienen costos elevados y muchas veces falsos positivos). ⁷

b) Pruebas de laboratorio:

Microscopía: Constituye una herramienta de gran valor en el diagnóstico de las infecciones del tracto genital inferior (TGI). Permite clasifi-



car la microbiota vaginal, evaluar además la respuesta inflamatoria y diagnosticar la mayoría de las infecciones del TGI a un bajo costo. ⁸

Recordemos cómo se clasifica a la microbiota vaginal según los criterios microbiológicos clásicos:

A) Criterios de Nugent ⁹

Basados en el Gram, según características morfológicas microscópicas y presencia de: *Lactobacillus*, *Gardnerella* o *Mobiluncus*:

Score de 7 a 10: vaginosis bacteriana

Score de 4 a 6: microbiota intermedia

Score de 1 a 3: microbiota habitual

B) Criterios de Hay Ison ^{10,11}

Basados en el Gram, según características morfológicas microscópicas:

TIPO 0: indica la ausencia de lactobacilos debido a la ingesta reciente antimicrobianos que produce una disminución brusca de los mismos. En el extendido sólo pueden observarse células epiteliales.

TIPO I: Microbiota habitual (predominan los lactobacilos).

TIPO II: Microbiota intermedia.

TIPO III: Vaginosis bacteriana. (Ausencia o escasos lactobacilos. Presencia de Clue cells).

TIPO IV: Microbiota vaginal anormal NO VB por ejemplo, presencia de cocos GRAM + (Vaginitis aeróbica).

- Cultivos: Se recomienda en casos de:
 - Querer investigar *N. gonorrhoeae* a nivel cervical (en mujeres de alto riesgo para ITS) o clínica de cervicitis.
 - Candidiasis recurrente: para establecer la especie involucrada y eventual antifungigrama ^{12, 13}
 - En sospecha de vaginitis aeróbica ^{14, 15}
 - En situaciones de abuso sexual con fines legales
 - En embarazadas, especialmente para la investigación de *Streptococcus agalactiae*
 - Investigación de *M. hominis* y *U. urealyticum* (Solo en casos especiales, ej. sospecha de cervicitis, infección urinaria (IU) por microorganismos no convencionales, antecedentes de ruptura prematura de membra-



nas (RPM) de pretérmino, etc.).

Cabe aclarar que, la gran mayoría de las veces, estos microorganismos forman parte de la microbiota vaginal.

- **Biología molecular:** Permite la detección de antígenos. Se suele utilizar en casos de microorganismos que no desarrollan en los medios convencionales (*C. Trachomatis* o *M. Genitalium*) o para la pesquisa rápida de algunas bacterias que tienen crecimiento convencional (*S. agalactiae* en el embarazo). También se emplea para el diagnóstico virológico (HSV o HPV). Para infecciones vaginales no se recomiendan, debido a que no distinguen colonización de infección y por el alto costo de este método.⁹

En la Tabla 3 se comparan las distintas herramientas para el diagnóstico de las ICV^{11, 16, 17, 18}

Tabla 3. Herramientas diagnósticas en las ICV

Infección cervicovaginal	Clínica	pH	Prueba de aminas	Microscopía	Cultivo	Métodos moleculares	Nivel de Evidencia
Vaginosis bacteriana	+	++	++	++++			A
Candidiasis vulvovaginal	+	++	++	++++	C		B
Vaginitis Aérobica	+	++	++	++++	C		B
Vaginosis citolítica/ Lactobacilosis	+	++	++	++++	C		C
Tricomoniasis	+	++	++	+++	C	++++	A
N. gonorrhoeae	+	+	+	++	++++	++++	A
C. trachomatis	+	+		+	+++	++++	B
M. genitalium	+			+		++++	C

++++: de elección
+++ : gran utilidad

++: de orientación
+ : poco valor



C) complemento diagnóstico, de uso ocasional o no habitual.

Muchas guías de recomendaciones internacionales incluyen el uso de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) debido a su mayor sensibilidad, pero recordemos que en nuestro medio son pocos los centros asistenciales que disponen de esta tecnología, con lo cual muchas de estas infecciones debieran abordarse con los métodos tradicionales. **En el caso de *N. gonorrhoeae* es recomendable no prescindir de los cultivos, porque su recuperación permite estudiar sus perfiles de resistencia a los antibióticos.**

Como conclusiones podemos decir que es de suma importancia en esta paciente que consulta por flujo genital el correcto diagnóstico, adecuándonos al nivel de complejidad en el sistema de salud que estemos atendiendo con la finalidad de aliviar los síntomas y evitar futuras complicaciones. Finalmente, el tratamiento deberá adecuarse al diagnóstico de la infección, ya sea con formulaciones locales o sistémicas. El tratamiento de pareja estará indicado sólo en casos de tratarse de una ITS y no en infecciones endógenas.

En toda consulta se debe realizar el ofrecimiento del análisis de HIV y otras ITS.

Bibliografía

- 1) Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Actualizado 2016 Prog Obstet Ginecol. 2016;59(5):350-362.
- 2) Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR 2015;64:1-138.
- 3) Petrova MI, van den Broek M, Balzarini J, et al. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. FEMS Microbiol Rev 2013;37(5):762-92.
- 4) Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4680-7.
- 5) Muzny CA, Schwebke JR. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. Clin Infect Dis. 2015 Aug 15;61(4):601-6.
- 6) Tilli M, Orsini A, Alvarez MM, et al. ¿Does the presence of a normal vaginal pH rule out the diagnosis of bacterial vaginosis? J bras Doenças Sex Trans 2005; 17(2): 117-120.
- 7) Gaydos CA, Beqaj S, Schwebke JR, et al. Clinical Validation of a Test for the Diagnosis of Vaginitis. Obstet Gynecol. 2017 Jul;130(1):181-189.
- 8) Giovanini AF, Lobas A, Reisdorfer G. Bacterial Vaginosis and Desquamative Inflammatory Vaginitis. N Engl J Med. 2019;380(11):1089.
- 9) Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol. 1991 Feb;29(2):297-301.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- 10) Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 413-5.
- 11) Sherrard J, Wilson J, Donders G, et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018 Nov;29(13):1258-1272.
- 12) Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):15-21.
- 13) Denning DW, Kneale M, Sobel JD, et al. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018 Nov;18(11):e339-e347.
- 14) Donders G, Vereecken A, Bosmans E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002;109(1):34-43.
- 15) Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG* 2011;118:1163-1170.
- 16) Yang S, Zhang Y, Liu Y, et al. Clinical Significance and Characteristic Clinical Differences of Cytolytic Vaginosis in Recurrent Vulvovaginitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(2):137-143.
- 17) Nwokolo NC, Dragovic B, Patel S, et al. 2015 UK national guideline for the management of infection with *Chlamydia trachomatis*. *Int J STD AIDS*. 2016 Mar;27(4):251-67.
- 18) Fifer H, Saunders J, Soni S, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. UK. 2019.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

1- INFECCIONES CERVICO VAGINALES ENDÓGENAS

VAGINOSIS BACTERIANA (VB)

INTRODUCCIÓN

Esta infección se considera en la actualidad como una disbiosis (alteración de la microbiota vaginal), y se presenta como un síndrome que ocurre con mayor frecuencia en mujeres en edad reproductiva. Se manifiesta principalmente por flujo vaginal anormal, pero puede asociarse a otros síntomas vulvovaginales. A pesar de que muchas mujeres consultan reiteradamente por sintomatología recurrente, otras en cambio cursan la infección en forma totalmente asintomática. Gilbert Donders ¹ describe a la VB como un “desastre ecológico” de la microbiota vaginal, que puede presentarse en forma esporádica, pero también en forma crónica o recurrente.

Al igual que muchos cuadros clínicos en ginecología y obstetricia la etiología de esta entidad es polimicrobiana, y es conocida en nuestro medio como Complejo GAMM, teniendo en cuenta las bacterias frecuentemente involucradas: *Gardnerella vaginalis*, *Anaerobios*, *Móviluncus* y *Mycoplasma spp.*² Sin embargo, recientemente se ha demostrado por biología molecular en mujeres con vaginosis bacteriana la presencia de otras bacterias que no desarrollan en los medios de cultivos convencionales: *Atopobium vaginae*, *Eggerthella*, *Megasphera*, *Leptotrichia*, *Bifidumbacteria*, *Slackia*, *Arthrobacter*, como así mismo 3 nuevas especies relacionadas con el orden Clostridiales y por el momento conocidas como bacterias asociadas a VB. Dado que estas bacterias no son cultivables, su sensibilidad a los antimicrobianos (AM) aún no son conocidas.^{3,4,5,6,7} El sobrecrecimiento de estas bacterias conduce a un desplazamiento de los lactobacilos y un incremento del pH vaginal. ⁸ A pesar de conocerse muy bien las alteraciones microbiológicas que caracterizan a esta patología, aún no está bien establecida la patogénesis de la misma, es decir, cuál es la causa que motiva la modificación del equilibrio cualitativo y cuantitativo del contenido bacteriano vaginal.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los estudios de prevalencia muestran rangos muy variables de esta patología (4 al 61%), por falta de precisión en la definición de la misma. ⁹

Factores de riesgo:

A pesar de que es más frecuente su aparición en mujeres con actividad sexual, no hay evidencias firmes de la transmisión por esta vía ya que suele presentarse en mujeres vírgenes, en mujeres que tienen sexo con mujeres o



postmenopáusicas sin actividad sexual.

Son considerados factores de riesgo para VB:

- Mujeres en edad reproductiva (dependencia hormonal)
- Raza negra (factores genéticos)
- Tabaquismo
- Uso de dispositivo intrauterino (DIU)
- Ducha vaginal
- Cunnilingus
- Cambio de pareja sexual: posible rol en el establecimiento inicial
- Mujeres que tienen sexo con mujeres

IMPLICANCIAS CLÍNICAS

Debido a las numerosas evidencias que relaciona a la VB con complicaciones ginecológicas y obstétricas, y por presentarse en forma asintomática en un alto porcentaje de pacientes, es que muchos investigadores aconsejan el tamizaje o screening en mujeres asintomáticas con la finalidad de evitar dichas complicaciones.

Complicaciones obstétricas

Aunque existe evidencia firme en cuanto a la asociación de VB con distintos eventos obstétricos, aún existe controversia sobre el impacto del tratamiento de esta infección en los resultados obstétricos.^{10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}

En la Tabla 4 se resumen las complicaciones obstétricas y ginecológicas asociadas a VB:

Tabla 4. Complicaciones asociadas a vaginosis bacteriana.

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	COMPLICACIONES GINECOLÓGICAS
• Abortos (1° y 2° trimestre) • Partos prematuros • Rotura prematura de membranas • Corioamnionitis • Infecciones puerperales • Infecciones postcesárea	• Asociación con EPI • Asociación con infecciones post operatorias • Asociación con lesiones intraepiteliales del TGI • Facilita la transmisión del HIV



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

CLÍNICA

Lo más frecuente, es que la paciente consulte por flujo genital con mal olor (olor a pescado). El flujo genital puede estar asociado a prurito, disuria, eritema o ardor vulvar. En algunas ocasiones puede presentarse además dispareunia, sinusorragia, menstruaciones fétidas o mal olor postcoital. La proporción de mujeres con VB asintomática puede alcanzar cifras cercanas al 50%.^{2, 19}

Una de las características de las infecciones endógenas es la recurrencia, pero aún no están establecidos los mecanismos que la ocasionan en la VB. Está demostrado, sin embargo, que no obedecen a fallas en la terapéutica, ni tampoco a la reinfección a punto de partida de su pareja. Lo que queda por dilucidar es el rol que juegan los factores de higiene, inmunológicos y psicológicos en la génesis de la recurrencia.⁹

DIAGNÓSTICO

A diferencia de otras infecciones CV, el diagnóstico puede realizarse utilizando métodos simples y de muy bajo costo. En la actualidad, los criterios diagnósticos más utilizados son los propuestos por Nugent y Amsel.^{20, 21} Los criterios de Nugent son considerados actualmente como el gold estándar para el diagnóstico microbiológico de VB. Además, han introducido el concepto de **microbiota intermedia** que es una situación de anormalidad de la microbiota que no llega a constituirse en una vaginosis bacteriana, ni tampoco es una situación de normalidad absoluta (zona gris). Esta entidad ha sido vinculada a complicaciones obstétricas.

Se debe diferenciar de otras entidades en las que también existe un desplazamiento de los lactobacilos con sobrecrecimiento de otras bacterias no vinculada a la VB (ej. vaginitis aeróbica).

Criterios de Amsel (son suficientes 3 de los 4 criterios para el diagnóstico):

- Flujo homogéneo
- PH>4.5
- Prueba de aminas positiva
- Presencia de "Clue Cells"

La utilización de la medición del pH vaginal y la prueba de aminas, constituyen herramientas muy útiles de aproximación diagnóstica para las infecciones CV, además de su bajo costo para poder ser aplicadas en la atención médica primaria.

Recientemente el Consenso Europeo de IUSTI/OMS propone a los Criterios de Hay Ison como la mejor herramienta para el diagnóstico de BV debido



a la simplicidad y a la posibilidad de establecer el diagnóstico de otras entidades como vaginitis aeróbica.

Otras consideraciones en el diagnóstico microbiológico:

✓ **Ausencia de respuesta Inflamatoria**

Si bien no es un criterio de Amsel, la VB cursa con ausencia o un número reducido de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en el extendido vaginal (<de 10 por campo. de 400x).

✓ **Valor de los cultivos en el diagnóstico de VB:**

El cultivo vaginal tiene alta sensibilidad pero un valor predictivo positivo menor al 50%: se aísla *Gardnerella vaginalis* en más del 95% de las mujeres con VB, pero también en un 35-55% de las mujeres sanas. Actualmente no es necesario incluir el cultivo para el diagnóstico de esta entidad.^{23, 24, 25}

TRATAMIENTO

No existen dudas acerca del tratamiento en las mujeres con VB sintomáticas, sin embargo, hay autores que cuestionan la terapéutica en los casos asintomáticos, ya que en algunas mujeres el equilibrio de la microbiota puede restablecerse espontáneamente.

El fundamento de tratar a las mujeres asintomáticas se basa en el riesgo de infección en el tracto genital superior, mayor posibilidad de adquisición del HIV, y en caso de mujeres embarazadas, por los riesgos de complicaciones ya mencionados. Actualmente, numerosos estudios vinculan la alteración de la microbiota vaginal con la oncogénesis cervical, situación que apoya la conducta de tratar de restablecer este desequilibrio, aún en mujeres asintomáticas (26).

El tratamiento de la pareja no disminuye el índice de recurrencia en la mujer, motivo por el cual desaconseja su uso.^{27, 28}

Los antimicrobianos más utilizados son aquellos que ofrecen buena actividad antibacteriana para microorganismos anaerobios. Los derivados imidazólicos son los más utilizados hasta la fecha para el tratamiento de esta patología, y entre ellos el metronidazol el más estudiado. Asimismo, debemos tener en cuenta para la elección del tratamiento:^{29, 30}

- Efectos adversos
- Preferencia de la paciente (sistémico o local)
- "Compliance" de la paciente (esquema monodosis, corto o esquema convencional)
- Embarazo actual



Tabla 5. Tratamientos recomendados y alternativos para vaginosis bacteriana (31). VO: vía oral, V: intravaginal.

Tratamiento	Antimicrobiano	Posología	Vía	Duración
Recomendado	metronidazol	500 mg c/12 hs	VO	7 días
	metronidazol	0.75%(gel)	V	5 días *
	clindamicina	2% (crema vaginal)	V	7 días *
Alternativas	clindamicina	300 mg c/12 hs	VO	7 días
	clindamicina	100 mg (óvulos)	V	3 días
	tinidazol	2 g	VO	3 días
	tinidazol	1 g	VO	5 días

*En la actualidad no se encuentran comercializados estos preparados en la Argentina.

Los tratamientos monodosis para VB (ej. Metronidazol 2 g monodosis) suelen tener una alta tasa de fracasos, por lo que en la actualidad se desaconseja.

VB RECURRENTE

Es conveniente realizar un control clínico luego del tratamiento, generalmente después de 1 mes, a fin de comprobar la curación clínica y/o microbiológica. Con la simple medición del pH vaginal y la prueba de aminas, ya sería suficiente para lograr este objetivo.

La frecuencia de recurrencia luego del tratamiento es alta (cerca del 30% a los 3 meses y del 80% a los 9 meses). Las recurrencias son más frecuentes en mujeres mayores y de raza negra.⁹

El origen de la recurrencia sería la recaída vaginal más que una verdadera reinfección. Es decir, las bacterias que forman parte del contenido vaginal y producen esta infección permanecen en bajas concentraciones luego del tratamiento, hasta que por algún mecanismo disparador vuelven a proliferar. Por eso no se trata de una verdadera reinfección.



En estos casos es conveniente confirmar por estudios microbiológicos, investigar factores de riesgo y evaluar cambio de esquema antimicrobiano. 9

Bibliografía

- 1) Spiegel CA. Bacterial Vaginosis. *Clinical Microbiology Reviews* 1991; 4(4):485-502.
- 2) Tilli, M. Infecciones endógenas del tracto genital inferior: Vaginosis bacteriana. En: Farinati A E, Mormandi, J .O., Tilli M.: Infecciones en Ginecología y Obstetricia. Del diagnóstico al tratamiento. Ed. Pfizer. 1998.:123-129.
- 3) Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiology* 2004; 4: 16.
- 4) Fredricks DN, Marazzo JM. Molecular methodology in determining vaginal flora in health and disease: its time has come? *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:463-70.
- 5) Fredricks DN, et al . PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol* 2007; 45: 3270-6.
- 6) Marazzo JM. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: Are we still confused? *Anaerobe* 2011; 17: 186-190.
- 7) Donders G, et al. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss Expert Opin. *Pharmacother.* 2014 15(5):645-657.
- 8) Priestley CJF, Kinghorn GR. Bacterial vaginosis . *Br J Clin Pract* 1996; 50: 331-334.
- 9) Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. 2009; *Curr Op Infect Dis* 22(1): 82-8.
- 10) Tao L, Pavlova SI, Mou SM, et al. Analysis of lactobacillus products for phages and bacteriocins that inhibit vaginal lactobacilli. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997; 5:244-251.
- 11) Nansell TR, Riggs MA, Yu KF, et al. The association of psychological stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2):381-6.
- 12) Llahi Camp JM ,Rai R, Ison C, et al. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1996; 11: 1575-1578.
- 13) Eckert LO, Moore DE, Patton DL, et al. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2003; 11: 11-17.
- 14) McGregor JA, French JI, Parker R, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am.J Obst Gynecol* 1995; 173: 157-167.
- 15) Mc Donald HM, O'Loughlin J, Vigneswaran R, et al. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial . *Obstet Gynecol* 1994 ; 84: 343-348.
- 16) Goldenberg RL ,Thom E, Moawad A, et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis and peripartum infection. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 656-660.
- 17) Hay P, Morgan DJ, Ison CA, et al. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:1048-1053.
- 18) Meis PJ, Goldenberg RL , Mercer B, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1231-1235.
- 19) Eschembach DA. History and review of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 441-445
- 20) Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by



- a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29: 297-301.
- 21) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74: 14-22
 - 22) Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. Sex Transm Infect 2002; 78: 413-5.
 - 23) Landers DV, Wisenfeld HC, Heine RP, et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. Am J Obstet Gynecol 2004, 190(4):1004-10.
 - 24) Aroutcheva AA, Simoes JA, Behbakht K, et al. Gardnerella vaginalis isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems. Clin Infect Dis 2001, 33:1022-1027.
 - 25) Di Bartolomeo S, Leonino A P, Rodríguez Fermepin M, et al. Balance del Contenido Vaginal (BACOVA) en el diagnóstico diferencial de vaginosis-vaginitis. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 2007
 - 26) Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? Transl Res. 2017 Jan;179:168-182.
 - 27) Marazzo JM. A (persistent/tly) enigmatic ecological mystery: bacterial vaginosis. J Infect Dis 2006, 193(11):1475-7.
 - 28) Vutyavanich T, Pongsuthirac P, Vannareumol P, et al. A randomized double -blind trial of tinidazole treatment of the sexual partners of female with bacterial Vaginosis. Obstet Gynecol. 1993; 82: 550-554
 - 29) Joesoef MR , Hillier SL, Wiknjosastro G, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1527-1531.
 - 30) Joesoef MR, Schmid GP. Bacterial vaginosis : review of treatment options and potential clinical indications for therapy. Clin Inf Dis 1995; 20(suppl 1):72-79
 - 31) Workowski KA, et al. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137.

CANDIDIASIS VULVOVAGINAL

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una de las infecciones vaginales más prevalentes en mujeres en edad reproductiva, y constituye un motivo de consulta frecuente en la práctica ginecológica. A pesar de que no suele asociarse a complicaciones ginecológicas u obstétricas, la problemática de la recurrencia representa todo un desafío para el profesional actuante.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de CVV es difícil de determinar ya que el diagnóstico se basa habitualmente en la presencia de síntomas clínicos, y el uso generalizado de antimicóticos de venta libre hace que los estudios epidemiológicos sean difíciles de realizar.

Candida spp. se pueden identificar en el tracto genital inferior (TGI) del 10 al 20% de las mujeres sanas en edad fértil, 6 al 7% de las mujeres post me-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

nopáusicas y del 3 al 6% de las niñas pre púberes. Su identificación no es necesariamente indicativa de enfermedad ya que el diagnóstico de CVV requiere la presencia de signos y síntomas característicos.

El 29 al 49% de las mujeres en edad reproductiva refiere haber tenido al menos un episodio de CVV, y en los últimos años se ha observado un aumento en la prevalencia de candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR), es decir, aquella paciente con cuatro o más episodios en un período de 12 meses (6-9% de las mujeres).^{1,2}

MICROBIOLOGÍA

Candida albicans es un organismo comensal dimórfico del tracto intestinal y genital. El pasaje de blastosporo a la forma germinativa está normalmente inhibida por la respuesta inmune.

Candida albicans es la responsable del 80 al 92% de los episodios de candidiasis vulvovaginal³ y *C. glabrata* de casi todo el resto.⁴ Puede aislarse con menor frecuencia aún *C. cruzi*, *C. Tropicalis* y *C. subtropicalis*. Algunos investigadores han informado un aumento en la frecuencia de especies no *albicans*, en particular *C. glabrata*^{5,6}, posiblemente debido al uso generalizado de antimicóticos de venta libre y al uso de azoles a largo plazo.

Candidiasis vulvovaginal esporádica

La candidiasis vulvovaginal esporádica usualmente ocurre sin un elemento precipitante identificable, aunque se han descrito algunos factores predisponentes:^{7,8}

- Diabetes mellitus
- Uso de antibióticos de amplio espectro
- Aumento de los niveles de estrógeno (embarazo y terapia hormonal sustitutiva con estrógenos)
- Inmunosupresión
- Anticonceptivos no hormonales: las esponjas vaginales, los diafragmas y los dispositivos intrauterinos se han asociado a candidiasis vulvovaginal pero no de manera consistente
- Hábitos: La infección puede estar ligada al sexo orogenital y menos frecuentemente, al anogenital. Existe evidencia débil y conflictiva respecto a la asociación entre candidiasis vulvovaginal y hábitos higiénicos tales como duchas vaginales, uso de tampones o toallas higiénicas y el uso de ropa ajustada o sintética⁹⁻¹⁶
- Estrés



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Candidiasis vulvovaginal recurrente

El origen de la recurrencia, tal como ya se comentó anteriormente, se debería a una recaída vaginal debido a la persistencia del hongo en el contenido vaginal o a la reinfección endógena con una misma cepa. 18, 19 Los factores predisponentes que se proponen son: la alteración en la inmunidad de la mucosa vaginal local y la susceptibilidad genética. 20

CLÍNICA

A continuación, se enumeran signos y síntomas característicos:

- Prurito vulvar, que es el síntoma dominante
- Dolor o quemazón
- Descarga vaginal: en general escasa o nula, es blanca, grumosa, adherente y con aspecto de leche cuajada o queso cottage, sin olor
- Eritema y edema vulvar y de la mucosa vaginal
- Excoriaciones y fisuras vulvares
- Disuria
- Dispareunia
- Depresión y ansiedad en aquellas pacientes con cuadros recurrentes que alteran su calidad de vida

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en la mayoría de los casos se basa en hallazgo de blastosporos o formas germinativas de *Candida* spp. en el examen microscópico en fresco o coloración de Gram, o por cultivo de contenido vaginal en una mujer con síntomas clínicos característicos y microscopía negativa.

El pH vaginal habitualmente es normal (4,0-4,5), hecho que ayuda a diferenciar el cuadro de tricomoniasis y de vaginosis bacteriana.

Las levaduras, hifas y pseudohifas de *Candida* spp. pueden visualizarse en el examen microscópico en fresco o con tinción de Gram 21 y la adición de hidróxido de potasio al 10% puede facilitar el reconocimiento, ya que destruye detritus celulares que impiden una visualización clara de las estructuras micóticas. El examen microscópico es una herramienta muy útil para descartar la presencia de tricomonas móviles o Clue Cells, y realizar de este modo diagnóstico diferencial de tricomoniasis y vaginosis bacteriana, respectivamente. La microscopía puede ser negativa en hasta el 40-70% de los pacientes con cultivos confirmados, aún en manos experimentadas, sin embargo, no se recomienda el cultivo de rutina.

Se recomienda el cultivo sólo en los siguientes escenarios:

- Mujeres con clínica de candidiasis vulvovaginal, pH vaginal normal y sin



levaduras, Clue Cells ni tricomonas visibles por microscopía. Un cultivo positivo en estos pacientes confirma el diagnóstico.

- Mujeres con síntomas persistentes o recurrentes, ya que podría tratarse de una infección por especies no albicans resistentes a los azoles.

Otros métodos diagnósticos

Los métodos biomoleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tienen alta sensibilidad y especificidad y ofrecen un resultado rápido, pero son costosos y no se ha probado que ofrezcan ningún beneficio sobre el cultivo.²²

Diagnóstico de CVV recurrente

Siempre se deben obtener cultivos vaginales para confirmar el diagnóstico e identificar la especie de *Cándida* involucrada y, de ser factible, realizar antifungigrama para estudiar la susceptibilidad a los antimicóticos, sobre todo en pacientes con fracasos terapéuticos.

TRATAMIENTO

El régimen de tratamiento difiere si la mujer tiene una infección no complicada (90%) o complicada (10%). Las infecciones no complicadas por lo general responden en pocos días mientras que las complicadas requieren tratamientos más prolongados.

Los criterios para clasificar a una paciente con CVV no complicada incluyen todos los siguientes:

- Episodios esporádicos poco frecuentes (≤ 3 episodios / año)
- Signos y síntomas leves a moderados
- Probable infección por *Candida albicans*
- Mujer sana y no embarazada

Para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal no complicada se dispone de una gran variedad de preparados orales y tópicos.²³ La ausencia de superioridad de cualquier formulación, agente o vía de administración sugiere que el costo, la preferencia de la paciente, las interacciones con otros medicamentos y las contraindicaciones, sean las consideraciones principales a la hora de prescribir el tratamiento.

Es muy infrecuente la resistencia a los azoles por *C. albicans*²⁴ por lo que rara vez se indica antifungigrama, a menos que las pacientes con diagnóstico confirmado por cultivo no respondan al tratamiento.



El mejor tratamiento para la candidiasis no complicada para la mujer es la monodosis de un derivado azólico (oral o vaginal). **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia A** ²⁵

Tabla 6. Tratamiento de la vulvovaginitis por Cándida no complicada (3) (25)

TOPICO
Clotrimazol 1% (crema vaginal) 5 gr 1 vez por día durante 7-14 días
Clotrimazol 2% (crema vaginal) 5 gr 1 vez por día durante 3 días
Clotrimazol 500 mg (óvulo vaginal) dosis única
Clotrimazol 200 mg (óvulos vaginales) 1 vez por día durante 3 días
Miconazol 2% (crema vaginal) 5 gr 1 vez por día durante 7 días
Miconazol 200 mg (óvulos vaginales) 1 por día durante 3 días
Miconazol 1200 mg (óvulo vaginal) unidosis
Tioconazol 6.5% (ungüento) 5 gr unidosis
Butoconazol 2% (crema vaginal) 5gr unidosis
Terconazol 0.4% (crema vaginal) 5 gr 1 vez por día durante 7 días
Terconazol 0.8% (crema vaginal) 5 gr 1 vez por día durante 3 días
ORAL
Fluconazol 150 mg monodosis

Las formas clínicas consideradas como CVV complicadas incluyen uno o más de los siguientes criterios:

- Formas clínicas severas
- Infecciones por especies de cándida distintas de *C. albicans*, particularmente *C. glabrata*
- Embarazo, diabetes mal controlada, inmunosupresión
- CVV recurrente

Estos casos requieren tratamientos más prolongados. Se desconoce si existe una vía de administración más efectiva. *C. krusei* suele ser resistente al fluconazol pero susceptible al tratamiento tópico con azoles como el clotrimazol, miconazol o terconazol. El tratamiento se recomienda durante 7 a 14 días. Puede haber respuesta también al itraconazol o ketoconazol oral, pero ya que estos agentes tienen toxicidad variable, el tratamiento tópico es considerado la primera línea. Se recomienda cultivo con antifungigrama en aquellas pacientes que no responden al tratamiento propuesto previamente.



CVV recurrente (CVVR)

El tratamiento de la CVV recurrente habitualmente es difícil y frustrante. Aunque no existen datos certeros, la modificación de factores predisponentes no beneficiaría a este grupo de mujeres ya que el mecanismo fisiopatológico central sería la alteración en la inmunidad del huésped y la susceptibilidad genética.

No se han realizado aún estudios randomizados que comparen diferentes regímenes terapéuticos. La primera línea en pacientes no embarazadas consiste en una dosis de ataque de fluconazol 150 mg cada 72 horas por 3 dosis, seguido de una fase de mantenimiento con fluconazol 150 mg una vez por semana durante seis meses. 20 Cuando se interrumpe el tratamiento luego de los 6 meses, algunas pacientes logran una remisión prolongada mientras que otras tienen recaídas tempranas. En este último caso se recomienda una nueva dosis de ataque pero con una etapa de mantenimiento, esta vez, durante 1 año. Dado que la dosis de fluconazol utilizada tiene baja tasa de toxicidad la mayoría de los expertos no sugieren monitoreo con laboratorio.

Otras alternativas:

- Tratar cada episodio como un episodio de infección no complicada.
- Tratar cada episodio con una terapia más prolongada (por ejemplo, azol tópico durante 7 a 14 días o fluconazol 150 mg por vía oral los días 1, 4 y 7).
- Inducción con un derivado azol tópico u oral durante 10 a 14 días, seguido de fluconazol 150 mg una vez por semana durante seis meses (una alternativa tópica es la crema vaginal de clotrimazol 200 mg dos veces por semana).

Varios estudios observacionales han demostrado que el tratamiento prolongado por 6 meses resulta en cultivos negativos, sin embargo, muchas veces solo es efectiva y previene las recurrencias mientras se está tomando la medicación.

Cabe destacar que el 30-40% recurre luego de la terapia supresiva.

Resistencia al fluconazol. En pacientes con CVVR el uso frecuente y prolongado de fluconazol podría seleccionar cepas resistentes, aunque esto ha sido descrito con muy baja frecuencia. Se debe evaluar también si existe resistencia cruzada a itraconazol o ketoconazol. Opciones terapéuticas para estos casos son el ácido bórico tópico o las tabletas de nistatina.



Tabla 7. Tratamiento de la CVV recurrente 20

Régimen para *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*

ORAL

- 1) Inducción: Fluconazol 150 mg (VO) cada 72 hs por 3 dosis
Mantenimiento: Fluconazol 150 mg (VO) semanal durante 6 meses
- 2) Inducción: Itraconazol 200 mg c/12 hs durante 3 días
Mantenimiento: Itraconazol 100-200 mg/día durante 6 meses

TÓPICO

Inducción:

Clotrimazol 1% (crema vaginal) por 7 noches
Clotrimazol 2% (crema vaginal) por 3 noches
Miconazol 2% (crema vaginal) por 7 noches
Miconazol 4% (crema vaginal) por 3 noches
Tioconazol 6.5% (ungüento) por 1 noche
Terconazol 0.4% (crema vaginal) por 7 noches
Terconazol 0.8% (crema vaginal) por 3 noches
Terconazol 80 mg (óvulos vaginales) por 3 noches
Butoconazol 2% (crema vaginal) por 1 noche

Mantenimiento:

Miconazol 1200 mg (óvulos vaginales) semanal durante 6 meses

Régimen para *C. glabrata*

- 1) Ácido bórico (cápsulas vaginales 600 mg) 1 x día durante 14 días
- 2) Nistatina (tabletas vaginales 100.000 unidades) 1 x día durante 14 días

Régimen para *C. krusei*

Cualquiera de los regímenes descritos excepto fluconazol

Régimen para especies de *Cándida* resistentes a azoles

- 1) Ácido bórico
- 2) Nistatina
- 3) Anfotericina B (crema vaginal/óvulos 5-10%) 1 x noche durante 14 días
- 4) Flucitosina (crema vaginal 17%) 1 x noche durante 14 días
- 5) Combinación Anfotericina B y flucitosina



Probióticos: No se recomienda el uso de probióticos con lactobacilos en CVVR, ya que no existe evidencia de que estas pacientes tengan una alteración en la microbiota vaginal con deficiencia de lactobacilos.

Violeta de genciana: El violeta de genciana tópico fue ampliamente utilizado previo a la aparición de las opciones antifúngicas actuales. Su uso ha sido discontinuado debido a la mayor eficacia de los azoles y por los efectos no deseados (manchas en la ropa, etc). Sin embargo, es útil como antipruriginoso vulvar y para casos refractarios al tratamiento, especialmente aquellos con resistencia a los azoles. El medicamento se aplica a las zonas afectadas de la vulva y la vagina diariamente de 10 a 14 días.

Ácido bórico: No se recomienda como primera línea en casos recurrentes, a menos que se demuestre resistencia a los azoles.

Inmunoterapia: Se ha propuesto que la hipersensibilidad local a *C. albicans* podría ser una posible causa de infección recurrente en algunas mujeres. Siguiendo esta línea, actualmente se encuentra en investigación la inmunoterapia para prevención y tratamiento infecciones recurrentes por *Cándida*. Una vacuna profiláctica debería inducir una respuesta inmune frente a factores de virulencia sin alterar el equilibrio del ambiente vaginal, mientras que la vacuna terapéutica debería corregir el desequilibrio tolerancia/inflamación que ya se ha generado. Actualmente existen dos vacunas en desarrollo que han pasado la fase 1 y una de ellas ha entrado en un ensayo clínico de fase 2.²⁶

Tratamiento de la pareja: Aunque la transmisión sexual podría ocurrir, la mayoría de los expertos no recomiendan el tratamiento de la pareja ya que está demostrado que la actividad sexual no es causa de infección o reinfección. En los casos de vulvovaginitis recurrente, sin embargo, aunque la evidencia no apoye el tratamiento de la pareja sexual, el tema sigue siendo controvertido.

En algunas oportunidades, las parejas sexuales de mujeres con colonización por *Cándida* spp. pueden desarrollar prurito, ardor y eritema postcoital. Representa probablemente una reacción de hipersensibilidad aguda a antígenos del microorganismo.



Bibliografía

- 1) Geiger AM, Foxman B, Gillespie BW. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students. *Am J Public Health* 1995; 85:1146.
- 2) Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, et al. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J LowGenitTractDis* 2013; 17:340.
- 3) Odds, FC. Candidosis of the genitalia. In: Odds, FC. *Candida and candidosis: A review and bibliography*, 2nd ed, Baillière Tindall, London 1988, p. 124.
- 4) Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369:1961.
- 5) Horowitz BJ, Giaquinta D, Ito S. Evolving pathogens in vulvovaginal candidiasis: implications for patient care. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:248.
- 6) Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, et al. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol* 2008; 46:1501.
- 7) Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80:329.
- 8) Sobel, JD. *Candida* vaginitis. *Infect Dis Clin Pract* 1994; 3:334.
- 9) Patel DA, Gillespie B, Sobel JD, et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:644.
- 10) Heidrich FE, Berg AO, Bergman JJ. Clothing factors and vaginitis. *J FamPract* 1984; 19:491.
- 11) Elegbe IA, Elegbe I. Quantitative relationships of *Candida albicans* infections and dressing patterns in Nigerian women. *Am J Public Health* 1983; 73:450.
- 12) Heng LS, Yatsuya H, Morita S, Sakamoto J. Vaginal douching in Cambodian women: its prevalence and association with vaginal candidiasis. *J Epidemiol* 2010; 20:70.
- 13) Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:66.
- 14) Spinillo A, Pizzoli G, Colonna L, et al. Epidemiologic characteristics of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 1993; 81:721.
- 15) Farage M, Bramante M, Otaka Y, Sobel J. Do panty liners promote vulvovaginal candidiasis or urinary tract infections? A review of the scientific evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 132:8.
- 16) Jankovi S, Bojovi D, Vukadinovi D, et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67:819.
- 17) Fidel PL Jr, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:335.
- 18) Fong IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. *Genitourin Med* 1992; 68:174.
- 19) Shihadeh AS, Nawafleh AN. The value of treating the male partner in vaginal candidiasis. *Saudi Med J* 2000; 21:1065.
- 20) Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016.
- 21) National guideline for the management of vulvovaginal candidiasis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999; 75 Suppl 1:S19.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- 22) Tabrizi SN, Pirotta MV, Rudland E, Garland SM. Detection of Candida species by PCR in self-collected vaginal swabs of women after taking antibiotics. *Mycoses* 2006; 49:523.
- 23) Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
- 24) Sobel JD, Vazquez JA. Symptomatic vulvovaginitis due to fluconazole-resistant *Candida albicans* in a female who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 22:726.
- 25) Jackie Sherrard, Janet Wilson, Gilbert Donders, et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018 Nov;29(13):1258-1272.
- 26) Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *Br J Obstet Gynaecol* 2015; 122:785.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

2- INFECCIONES CERVICOVAGINALES EXÓGENAS

Introducción

Las infecciones exógenas no virales del TGI pueden generar habitualmente cuadros de cervicitis o en el caso de *Trichomona vaginalis* producir vaginitis, asociada a no a infección cervical. En primer lugar, abordaremos el tema de la cervicitis y finalmente dedicaremos un apartado para la tricomoniasis genital.

A. CERVICITIS

La cervicitis es un proceso caracterizado por inflamación del cuello uterino. Fue reconocida por primera vez como una entidad clínica importante en 1984, descrita como «la contrapartida en mujeres de la uretritis en los hombres».

La inflamación se localiza principalmente en las células del epitelio columnar de las glándulas endocervicales, pero puede afectar también al epitelio escamoso del ectocérvix.

Suele estar causada por un agente infeccioso, generalmente de transmisión sexual.

En muchas ocasiones no produce síntomas apreciables y la importancia de su detección y del tratamiento correcto radica en que la infección silente puede originar complicaciones como salpingitis, endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) y graves consecuencias en gestantes.

Importancia del tema:

- La alta prevalencia de infecciones asintomáticas.
- La alta prevalencia de afectación en mujeres adolescentes y adultas jóvenes.
- Las complicaciones obstétricas y ginecológicas.
- Las dificultades diagnósticas y de control post tratamiento.
- Graves secuelas: esterilidad, embarazo ectópico, dolor pelviano crónico y artritis reactiva (Síndrome de Reiter).
- Aumento de la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos utilizados en el tratamiento.
- Pueden favorecer la adquisición y transmisión del HIV.
- Las co-infecciones con HPV aumentan el riesgo de HSIL.

En la Tabla 1 se describen los agentes etiológicos más frecuentes de la cervicitis.¹



Tabla 8. Etiología microbiana y no microbiana de la cervicitis.

CAUSAS MICROBIANAS		CAUSAS NO MICROBIANAS	
Patógenos productores de infecciones de transmisión sexual	Otros patógenos posiblemente implicados	Procesos inflamatorios e inmunes	Agentes químicos, hormonas
C. Trachomatis	Bacterias asociadas con vaginosis bacteriana	Sarcoidosis	Jabones y desodorantes vaginales
N. Gonorrhoeae	M.hominis	Enfermedad de Behçet	Espermicidas
M. Genitalium	Ureaplasma spp.	Conjuntivitis ligera	Hormonas sexuales endógenas y exógenas
T. Vaginalis	CMV		
HSV 1 y 2	HTLV-1		
	Streptococcus spp.		

CMV: citomegalovirus, **HTLV-1:** virus linfotrópico humano de células T tipo 1, **HSV1 y 2:** virus herpes simple tipo 1 y 2

Desde el punto de vista clínico, la cervicitis suele clasificarse como aguda o crónica, aunque este tiempo de evolución no se encuentra bien establecido. La inflamación del cuello del útero es frecuentemente asintomática, y en mujeres sintomáticas a menudo los síntomas son inespecíficos, siendo los más significativos la presencia de un aumento del flujo vaginal y/o hemorragia intermenstrual, habitualmente relacionada con el coito (sinusorragia). Hasta el 80% de mujeres con infección por Chlamydia trachomatis y 50% por N. gonorrhoeae pueden ser asintomáticas.

En el examen ginecológico la cervicitis típicamente se manifiesta por la presencia de un exudado endocervical mucopurulento en el canal endocervical (cervicitis mucopurulenta) y/o sangrado fácilmente inducible mediante el roce ligero con un hisopo de algodón a través del orificio cervical externo (friabilidad). Ambos signos pueden estar presentes o existir sólo uno de ellos,



y la friabilidad es tan frecuente, o incluso más, que la presencia de exudado.

Aunque los trabajos más antiguos hacen referencia al término “cervicitis mucopurulenta”, esta terminología resulta imprecisa y las guías de práctica clínica adoptaron desde 2006 el término “cervicitis” para incluir todos los casos.

Estas infecciones también pueden cursar con síntomas urinarios como disuria o polaquiuria (clínica similar a una cistitis). Un sedimento urinario inflamatorio con cultivo de orina negativo, en una mujer sexualmente activa, puede deberse a una uretritis por microorganismos no convencionales.

A continuación, detallaremos por separado el diagnóstico y tratamiento de los diferentes patógenos.

1. *Chlamydia trachomatis*

Para complementar aspectos epidemiológicos y clínicos sugerimos referirse al capítulo correspondiente.

Diagnóstico

- Las pruebas recomendadas actualmente para el diagnóstico de infección por *Chlamydia Trachomatis* son las de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) por su altísima especificidad y sensibilidad.
- El cultivo específico es aceptable en circunstancias limitadas, tiene una sensibilidad variable (50-80%) y una alta especificidad. Se emplea con fines legales y está aprobado su uso para la búsqueda en todos los sitios anatómicos. No es adecuado para el tamizaje general.
- Las pruebas que utilizan anticuerpos monoclonales (ELISA-IFD) no son las recomendadas debido a su baja sensibilidad (50-75%), sin embargo, se sigue utilizando debido a su costo y disponibilidad de la prueba.

Tratamiento

Ver capítulo “infecciones por Clamidia”

No se recomienda el control post tratamiento a menos que se sospeche reinfección, persistencia o no adherencia al mismo. Por otra parte, no se recomienda la utilización una prueba biomolecular para control post tratamiento antes de las 3 semanas, ya que puede haber presencia de derivados bacterianos no viables y conducir a falsos positivos.



2. *Neisseria gonorrhoeae*

Para complementar aspectos epidemiológicos y clínicos sugerimos referirse al capítulo correspondiente.

Diagnóstico

- La infección por *N. gonorrhoeae* puede ser diagnosticada por cultivo o pruebas de amplificación de ácido nucleicos (NAAT) y, en algunos casos, por microscopía con tinción de Gram en uretritis en varones.
- Los cultivos son específicos, con una sensibilidad razonable del 85-95% y económicos para la infección uretral y cervical.
- Para un aislamiento óptimo se requiere una buena recolección de muestra, medios de cultivos y de transporte, inoculación e incubación adecuados.
- La microscopía es poco sensible a nivel cervical.

Tratamiento

Ver capítulo "Infecciones por Gonococo"

3. *Mycoplasma genitalium*

Los micoplasmas son los microorganismos de vida libre más pequeños.

En el tracto urogenital, las especies más relevantes son *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *U. parvum* y *M. Hominis*.

M. genitalium se aisló por primera vez en 1980 y se considera causa de uretritis no gonocócica (UNG). La prevalencia de *M. genitalium* en hombres con UNG y no debida a CT oscila entre el 10%-35%.

En las mujeres, varios estudios han demostrado su asociación con uretritis, cervicitis, endometritis y EPI. En un reciente metaanálisis, se observó asociaciones significativas con cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica, y en la embarazada, con parto prematuro y aborto espontáneo.

En clínicas de ITS se estima una prevalencia de infección cervical asintomática entre el 40 y el 75%. Los síntomas están relacionados con la infección cervical y uretral e incluyen alteración del flujo vaginal (<50%), disuria o urgencia (30%) y, metrorragia o sangrado post coital. Las infecciones rectales y faríngeas suelen ser asintomáticas. Sugerimos referirse al capítulo correspondiente a micoplasmas para complementar aspectos epidemiológicos y clínicos.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Diagnóstico

Los únicos métodos útiles para el diagnóstico son las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) que identifican el ácido nucleico específico de *M. Genitalium*.

Tratamiento

Ver capítulo “Infecciones por *Mycoplasma*”

B. TRICOMONIASIS VAGINAL

La tricomoniasis es la infección de transmisión sexual (ITS) no viral más extendida en el mundo, con una incidencia aproximada de 276,4 millones de casos por año en todo el mundo ⁹; sin embargo, este dato puede subestimar la prevalencia, porque la enfermedad no es de notificación obligatoria, además de tener un curso silente en muchos pacientes. ^{10, 11} Predomina en mujeres en edad fértil, con un pico entre los 16 y 35 años.

El agente etiológico es el protozoo *Trichomonas vaginalis*, transmitido casi siempre por contacto sexual. Tres especies de tricomonas pueden estar presentes en el ser humano: *T. vaginalis*, *T. tenax*, parásito comensal propio de la cavidad bucal, y *T. hominis*, característica del tubo digestivo, sin ser claramente patógena. ^{12, 13}

La prevalencia de la infección por *T. vaginalis* en las mujeres es aproximadamente 10 veces mayor que en los hombres, independientemente de la ubicación geográfica. La mayor probabilidad de persistencia en el tracto genital femenino se ha relacionado con la disponibilidad de hierro, que aumenta durante el ciclo menstrual, lo que proporciona al parásito una mayor exposición a un importante requisito para su crecimiento. ¹⁴

Una vez que el parásito invade la mucosa genital, tiene preferencia por localizarse, en el caso de la mujer, en las glándulas de Bartholino y parauretrales y en sus secreciones, además de la vagina y el cérvix. En el hombre coloniza principalmente el surco balanoprepucial, las glándulas prepuciales, la uretra prostática y las vesículas seminales. El período de incubación oscila entre 4 y 28 días.

Cuadro clínico y complicaciones

Algunos hombres infectados tienen síntomas de uretritis, epididimitis o pros-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

tatitis, y algunas mujeres infectadas tienen flujo vaginal que puede ser difuso, maloliente o de color verde amarillento con o sin irritación de la vulva. Sin embargo, la mayoría de las personas infectadas (70-85%) tienen síntomas mínimos o ninguno, y las infecciones no tratadas pueden durar de meses a años.¹⁵⁻¹⁸

Entre las personas que son sexualmente activas, la mejor manera de prevenir la tricomoniasis y otras ITS, es mediante el uso consistente y correcto del preservativo.²

Las mujeres son más propensas que los hombres a presentar sintomatología. Esta es más probable cuando se eleva fisiológicamente el pH vaginal y, por ende, el número de parásitos, como durante la menstruación, la ovulación o el período postcoital. En la mujer, suele manifestarse por flujo abundante, espumoso, fétido y de color amarillo verdoso. Mediante colposcopia, en pacientes con TV, suele observarse eritema vaginal y cervical que muchos autores denominan “vagina en empedrado” y “cérvix en fresa”, debido a la dilatación de los capilares y a las hemorragias puntiformes.¹⁹ La tricomoniasis está asociada a adenitis inguinal, piosalpingitis, endometritis, uretritis, vaginitis, cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) e infertilidad tubárica.^{20,21}

Al igual que otras infecciones del tracto genital, esta infección facilita la adquisición y transmisión del HIV. En las mujeres embarazadas, predispone a la ruptura prematura de membranas, lo que puede derivar en un parto pretérmino y bajo peso al nacer. Durante el parto, las mujeres infectadas pueden transmitir el parásito verticalmente al recién nacido, produciendo una infección genitourinaria²² o una neumonía neonatal.^{23,24}

Diagnóstico

Examen microscópico directo en fresco (con solución fisiológica): Se considera que es la técnica de menor costo, rápida y fácil de llevar a cabo cuando se utiliza en orina o en muestras de exudado vaginal o uretral; el rendimiento de esta prueba depende del operador, y se debe realizar idealmente en las primeras dos horas de obtenida la muestra, ya que *T. vaginalis* pierde movilidad con el correr del tiempo, dificultando así su reconocimiento (25, 26). La sensibilidad es más alta en las mujeres que presentan flujo vaginal. Sin embargo, se informa que la sensibilidad es alrededor de 45–60% (27,28), por lo que un resultado negativo debe interpretarse con precaución. La especificidad con personal entrenado es alta.

En nuestro medio es el método más utilizado por su bajo costo y accesibilidad de la prueba.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Pruebas rápidas: Se han descrito varias pruebas para realizarse en los puntos de atención que tiene ventajas sobre la microscopía. La prueba rápida OSOM de *Trichomonas* (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA, USA) ha demostrado una sensibilidad de 80 a 94% y una especificidad superior al 95%.^{29, 30} Esta prueba no requiere instrumentación y proporciona un resultado dentro de los 30 minutos. Es una alternativa adecuada al cultivo o pruebas moleculares. Aunque estas pruebas son más sensibles que la microscopía en fresco, pueden ocurrir falsos positivos, especialmente en poblaciones con una prevalencia baja.

Cultivo específico: El cultivo se consideró el método estándar para diagnosticar la infección por *T. vaginalis* antes de que los métodos de detección molecular estuvieran disponibles. Tiene una sensibilidad de 75% a 96% y una especificidad de hasta el 100%.¹³ No está ampliamente disponible.

Detección molecular: Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NA-ATs) ofrecen la mayor sensibilidad (88-97%) con una especificidad muy alta (98-99%) para la detección, en comparación con la microscopía y el cultivo.^{32, 33} Es la prueba de elección donde los recursos lo permiten³⁴⁻³⁶, pero es un método con grandes limitaciones debido a su alto costo. (AI)³⁷

Tratamiento

El tratamiento actual sigue siendo los fármacos de la familia de los nitroimidazoles, y el metronidazol, es la droga de elección. También se utiliza el tinidazol que tiene una vida media más prolongada.

Debido a las altas tasas de infección de la uretra y las glándulas parauretrales en mujeres, se debe administrar el antimicrobiano por vía sistémica para lograr la cura.

El tinidazol que es generalmente de mayor costo, alcanza niveles más altos en el suero y en el tracto genitourinario, tiene una vida media más larga que el metronidazol (12.5 horas versus 7.3 horas) y tiene menos efectos secundarios gastrointestinales.³⁸⁻⁴⁰ En ensayos clínicos aleatorizados, los regímenes recomendados de metronidazol han dado como resultado tasas de curación de aproximadamente 84% a 98%⁴¹⁻⁴³, y el régimen recomendado de tinidazol ha dado como resultado tasas de curación de aproximadamente 92% a 100%.⁴²⁻⁴⁵ El tratamiento oral de dosis única está asociado con efectos secundarios más frecuentes que el tratamiento más prolongado y un metaanálisis reciente⁴⁶ indicó un fracaso mayor del tratamiento monodosis en comparación con la multidosis.



Tabla 12. Esquemas recomendados para *T. vaginalis*

ESQUEMAS RECOMENDADOS ^{14, 37, 47}

Metronidazol 500 mg VO cada 12 hs durante 5–7 días
ó
Metronidazol 2 g VO dosis única
ó
Tinidazol 2 g dosis única

Si bien se piensa que la mayoría de las infecciones recurrentes por *T. vaginalis* son el resultado de una reinfección, algunas infecciones pueden atribuirse a la resistencia a los antimicrobianos. La resistencia al metronidazol ocurre en 4% -10% de los casos de tricomoniasis vaginal, y la resistencia al tinidazol en el 1%. ^{48, 49}

Se debería evitar la terapia monodosis para tratar la tricomoniasis recurrente que no sea el resultado de una reinfección. Si se ha producido un fracaso del tratamiento con la dosis única de metronidazol 2 g y se excluye la reinfección, se recomienda tratamiento con metronidazol 500 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días. Si este régimen falla, se recomienda considerar el tratamiento con metronidazol o tinidazol a 2 g por vía oral durante 7 días. Si este régimen no fuera efectivo, se recomienda realizar una prueba susceptibilidad del microorganismo al metronidazol y al tinidazol. ⁵⁰

En caso de reacción alérgica, el metronidazol se puede sustituir por alguno de los otros nitroimidazoles, pero se debe tener en cuenta que puede haber reacciones de sensibilidad cruzada. En pacientes con alergia real al metronidazol, se ha utilizado la desensibilización. ^{51, 52}

Durante años ha existido controversia sobre el efecto teratogénico del metronidazol. En la actualidad, se puede concluir que su administración no conlleva riesgo de teratogénesis. ⁵²⁻⁵⁵ Los efectos adversos de los derivados nitroimidazólicos incluyen cefalea, náuseas, sequedad de la boca, sabor metálico y lengua pastosa, vómito, diarrea y dolor abdominal, glositis y esomatitis, mareos, vértigo, disuria, cistitis y sensación de presión en la pelvis. Es muy importante recordarle al paciente que no ingiera alcohol desde el comienzo del tratamiento hasta después de 48 horas de haberlo finalizado, porque se puede presentar el efecto antabus.

Las parejas sexuales actuales deben someterse a una prueba de detección de ITS y ser tratadas para TV, independientemente de los resultados de sus pruebas. (AI)



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Se debe instruir a los pacientes para que eviten las relaciones sexuales hasta que la paciente y/o sus parejas se curen.

El control microbiológico sólo se recomienda si el paciente persiste sintomático después del tratamiento o si los síntomas recurren. El CDC recomienda control en todas las mujeres sexualmente activas dentro de los 3 meses de realizado el tratamiento. ²

Bibliografía

- 1) Ortiz de la Tabla V, Gutiérrez F. Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 Jan 7. pii: S0213-005X(18)30403-8.
- 2) Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR* 2015;64:1-138.
- 3) Fifer H, Saunders J, Soni S, et al. British Association for Sexual Health and HIV British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae* (2019). British Association for Sexual Health and HIV UK. 2019.
- 4) Australian STI management guidelines for use in primary care. Australasian Sexual Health Alliance. 2018.
- 5) Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013 Feb;24(2):85-92.
- 6) Boletín sobre el VIH, SIDA e ITS en la Argentina. Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud, Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Argentina, 2018.
- 7) Ona S, Molina RL, Diouf K. *Mycoplasma genitalium*: An Overlooked Sexually Transmitted Pathogen in Women? *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016;2016:4513089.
- 8) Jensen JS, Cusini M, Gomberg M et al. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):1650-1656.
- 9) World Health Organisation (WHO). (2012). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections.
- 10) Ovalle A, Martínez MA, De la Fuente F et al. Prevalencia de infecciones de transmisión sexual en mujeres embarazadas atendidas en un hospital público de Chile. *Rev Chil infectología*. 2012 Oct; 29 (5): 517-20.
- 11) Hernandez Alvarez H, Sariego Ramos I, Sarracent Pérez J. Infección humana por *Trichomonas vaginalis* y su relación con otros agentes patógenos. *Rev Cuba Obs Ginecol*. 2009; 35 (4): 108-17.
- 12) Costamagna S, Visciarellin E. *Parasitosis regionales*. 2nd ed. Buenos Aires: Editorial de la Universidad del Sur; 2008.
- 13) Ospina Díaz JM, Ariza Riaño NE. Tema de revisión: *Trichomonas vaginalis*. *Rev. Salud. Hist. Sanid*. 2008; 3(3): 1-33.
- 14) Diéguez IS. Tricomoniasis: una vision amplia. *IATREIA*. 2014. Vol 27(2): 198-205.
- 15) Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, et al. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening. *Ann Intern Med* 2006;145:564-72.
- 16) Sutton M, Sternberg M, Koumans EH, et al. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clin Infect Dis* 2007;45:1319-26.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- 17) Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, et al. Persistent, undetected *Trichomonas vaginalis* infections? Clin Infect Dis 2009;48:259–60.
- 18) Gatski M, Kissinger P. Observation of probable persistent, undetected *Trichomonas vaginalis* infection among HIV-positive women. Clin Infect Dis 2010;51:114–5.
- 19) Cadena VD, Miranda N, Calderón N. Tricomonirosis urogenital. Rev Pacha Med Fam. 2006; 3(4): 84-9.
- 20) Schwebke JR, Burgess D. Trichomoniasis. Clin Microbiol Rev. 2004 Oct; 17(4):794–803.
- 21) Coleman JS, Gaydos CA, Witter F. *Trichomonas vaginalis* vaginitis in obstetrics and gynecology practice: new concepts and controversies. Obstet Gynecol Surv. 2013; 68(1): 43-50.
- 22) Trintis J, Epie N, Boss R, Riedel S. Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection: a case report and review of literature. Int J STD AIDS. 2010; 21(8):606-7.
- 23) Temesvári P, Kerekes A, Tege A, et al. Demonstration of *Trichomonas vaginalis* in tracheal aspirates in infants with early respiratory failure. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002; 11(5):347-9.
- 24) Mc Laren LC, Davis LE, Healy GR, et al. Isolation of *Trichomonas vaginalis* from the respiratory tract of infants with respiratory disease. Pediatrics. 1983; 71 (6): 888-90.
- 25) Al-Zanbagi NA, Al-Jahani EF. Recent diagnostic study for the flagellate protozoan *Trichomonas vaginalis*. J Egypt Soc Parasitol. 2007; 37(2): 361-70.
- 26) Sood S, Mohanty S, Kapil A, et al. In-Pouch TV culture for detection of *Trichomonas vaginalis*. Indian J Med Res. 2007; 125(4):567-71.
- 27) Kreiger JN, Tam MR, Stevens CE, et al. Diagnosis of trichomoniasis: comparison of conventional wet- mount examination with cytological studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. JAMA 1988; 259: 1223–1227.
- 28) Nye MB, Schwebke JR and Body BA. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:188.e181–188.e187.
- 29) Hegazy MM, El-Tantawy NL, Soliman MM, et al. Performance of rapid immunochromatographic assay in the diagnosis of *Trichomoniasis vaginalis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2012; 74: 49–53.
- 30) Campbell L, Woods V, Lloyd T, et al. Evaluation of the OSOM *Trichomonas* rapid test versus wet preparation examination for detection of *Trichomonas vaginalis* vaginitis in specimens from women with a low prevalence of infection. J Clin Microbiol 2008; 46: 3467–3469.
- 31) Nye MB, Schwebke JR, Body BA. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women. Am J Obstet Gynecol 2009;200:e181–7.
- 32) Van Der Shee C, van Belkum A, Zwiggers L et al. Improved diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection by PCR using vaginal swabs and urine specimens compared to diagnosis by wet mount, culture and fluorescent staining. J Clin Microbiol 1999; 37: 4127–4130.
- 33) Radonjic IV, Dzamic AM, Mitrovic SM, et al. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis*: the sensitivities and specificities of microscopy, culture and PCR assay. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 126: 116–120.
- 34) Hardick A, Hardwick J, Wood BJ, Gaydos C. Comparison between the Gen-Probe transcription-mediated amplification *Trichomonas vaginalis* research assay and real-time PCR for *Trichomonas vaginalis* detection using a Roche LightCycler instrument with female self-obtained vaginal swab samples and male urine samples. J Clin Microbiol 2006; 44: 4197–4199.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- 35) Munson E, Napierala M, Olson R et al. Impact of *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification-based analyte-specific reagent testing in a metropolitan setting of high sexually transmitted disease prevalence. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3368–3374.
- 36) Schwebke JR, Hobbs MM, Taylor SN, et al. Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective U.S. clinical trial. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 4106–4111.
- 37) Sherrard J, Wilson J, Donders G, et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018 Nov;29(13):1258-1272.
- 38) Wood BA, Monro AM. Pharmacokinetics of tinidazole and metronidazole in women after single large oral doses. *Br J Vener Dis* 1975;51:51–3.
- 39) Viitanen J, Haataja H, Mannisto PT. Concentrations of metronidazole and tinidazole in male genital tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:812–4.
- 40) Mannisto P, Karhunen M, Mattila J, et al. Concentrations of metronidazole and tinidazole in female reproductive organs after a single intravenous infusion and after repeated oral administration. *Infection*. 1984;12:197–201.
- 41) Spence MR, Harwell TS, Davies MC, et al. The minimum single oral metronidazole dose for treating trichomoniasis: a randomized, blinded study. *Obstet Gynecol* 1997;89(5 Pt 1):699–703.
- 42) Gabriel G, Robertson E, Thin RN. Single dose treatment of trichomoniasis. *J Int Med Res* 1982;10:129–30.
- 43) Thin RN, Symonds MA, Booker R, et al. Double-blind comparison of a single dose and a five-day course of metronidazole in the treatment of trichomoniasis. *Br J Vener Dis* 1979;55:354–6.
- 44) Prasertsawat PO, Jetsawangsi T. Split-dose metronidazole or single-dose tinidazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 1992;19:295–7.
- 45) Mati JK, Wallace RJ. The treatment of trichomonal vaginitis using a single dose of tinidazole by mouth. *East Afr Med J* 1974;51:883–8.
- 46) Forna F and Gu" Imezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD000218.
- 47) Edwards T, Burke P, Smalley H, et al. *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Crit Rev Microbiol*. 2016 May;42(3):406–17.
- 48) Kirkcaldy RD, Augostini P, Asbel LE, et al. *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009–2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18:939–43.
- 49) Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents. Chemother* 2006;50:4209–10.
- 50) Bosserman EA, Helms DJ, Mosure DJ, et al. Utility of antimicrobial susceptibility testing in *Trichomonas vaginalis*-infected women with clinical treatment failure. *Sex Transm Dis* 2011;38:983–7.
- 51) Pearlman MD, Yashar C, Ernst S, et al. An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reactions to metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 934–936.
- 52) Kurohara ML, Kwong FK, Lebherz TB, et al. Metronidazole hypersensitivity and oral desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 279–280.
- 53) Lucas Huguet. Antiinfecciosos embarazo. *Biomedicina*. 2001; 7(1): 6-15.
- 54) Brunton L, Chabner B, Knollmann B. The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: Mc Graw Hill; 2010.
- 55) Subramanian C, Sobel JD. A case of high-level metronidazole-resistant trichomoniasis in pregnancy successfully treated. *J Low Genit Tract Dis*. 2011; 15(3): 248-9.



ENFERMEDAD PELVICA INFLAMATORIA

Autores:

Dr. Héctor Laplumé

Dr. Miguel Tilli

Dr. Carlos Zala



Introducción

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) sigue siendo hoy un gran desafío clínico. A pesar de los avances en los métodos de imágenes, el diagnóstico de EPI sigue basándose en gran parte en criterios clínicos, en especial sobre la sospecha del cuadro. La importancia de abordar este tema radica en la alta prevalencia de esta infección en mujeres jóvenes, y el alto impacto en la salud reproductiva.

Se puede definir como un síndrome caracterizado por la inflamación secundaria a la infección, en cualquier elemento del tracto genital superior y estructuras adyacentes, es decir, endometrio, miometrio, trompas, ovarios, tejido celular pelviano, parametrios, peritoneo y vasos pelvianos. Los microorganismos responsables pueden ser transmitidos sexualmente o provenir de la microbiota vaginal.¹

Existen numerosas formas de presentación clínica que van desde los cuadros subclínicos o silentes hasta los cuadros de peritonitis difusa que amenazan la vida de la paciente.²

Con el advenimiento de la laparoscopia se han logrado grandes avances en la investigación en relación a la etiología, la fisiopatología y la aparición de las secuelas reproductivas.³

El manejo de esta entidad tiene un alto impacto individual, familiar, social y económico. Este último aspecto se vincula no solo al manejo agudo de la patología, sino también a las complicaciones y secuelas.^{4,5}

Los países que han incorporado estrategias para la detección precoz de algunos patógenos de transmisión sexual como *C. trachomatis* (CT) y *N. gonorrhoeae* (NG) han logrado reducir la incidencia de EPI y sus potenciales complicaciones.⁶

I. Etiología

Aunque se reconoce que EPI es una complicación de infecciones por CT y NG, la etiología en el 70% de los casos es desconocida.^{8,11}

EPI aguda (< 30 días de duración):

- Patógenos cervicales (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y *M. genitalium*)
- Patógenos de vaginosis bacteriana (VB): especies de *Peptoestrepto-*



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

cocos, especies de Bacteroides, especies de Atopobium especies de Leptotrichia, M.hominis, Ureaplasma urealyticum, especies de Clostridios (novel microbes).

- Patógenos respiratorios: H.influenzae, S.peumoniae, Strepococos grupo A y S.aureus.
- Patógenos entéricos: E.coli, B.fragilis, Streptococos grupo B, y especies de Campylobacter.

EPI subclínica:

- C.trachomatis y N.gonorrhoeae.

EPI crónica (> 30 días de duración):

- M. tuberculosis y especies de Actinomices

NG y CT son responsables de aproximadamente 30-50 % de los casos. M.genitalium ha sido identificado como probable causa de cervicitis, endometritis, salpingitis e infertilidad pero la evidencia no es consistente.^{1,4, 12-14}

Cerca de 15% de las infecciones por Chlamydias no tratadas progresan a EPI, y el riesgo probablemente sea mayor luego de una infección gonocócica. El coito y la menstruación retrograda pueden ser factores importantes en el ascenso de bacterias al tracto genital superior.^{1,4,15-17}

La EPI puede ser producida por gérmenes no relacionados con ITS. Éste es el resultado de procedimientos tales como colocación de DIU, dilatación, curetajes y maniobras relacionadas con la finalización del embarazo, que rompen la barrera cervical, y permite la introducción de bacterias desde la vagina o cérvix directamente a la cavidad uterina.¹³

En toda mujer en la que se realiza el diagnóstico de EPI, se debe investigar la infección por CT, NG y HIV, así como otras enfermedades de transmisión sexual.¹

II. Factores de riesgo

No se encuentran establecidos hasta la fecha todos los factores de riesgo para el desarrollo de esta infección. Algunos son ampliamente aceptados y otros aún están en controversia.^{14, 15}



Relacionados a factores socioeconómicos y demográficos

- Menor edad
- Bajo nivel educacional
- Bajo nivel socioeconómico
- Estado civil
- Raza negra

a) Relacionados con el comportamiento sexual

- Múltiples parejas sexuales
- Nueva pareja sexual en los últimos 3 meses
- Historia previa de ITS o EPI
- Relaciones sexuales no protegidas
- Coito durante la menstruación
- Mayor frecuencia de relaciones sexuales

b) Relacionados a enfermedad actual

- Dolor pelviano
- Flujo genital
- Presencia de alguna de las siguientes infecciones cervicovaginales: C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M.genitalium y/o vaginosis bacteriana.

c) Relacionado a hábitos personales

- Duchas vaginales
- Tabaquismo
- Droga dependencia

d) Relacionados a maniobras instrumentales

- Inserción de DIU
- Histerosalpingografía o histeroscopia
- Punción-aspiración de ovocitos en fertilización asistida

Un estudio reciente propone los siguientes factores de riesgo con un nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B: ¹⁶

- Múltiples parejas sexuales
- Nuevas parejas sexuales en los últimos 12 meses
- Edad <20 años
- Raza negra
- Nivel educacional menor al universitario



- Presencia de las siguientes infecciones en el tracto genital inferior: C.trachomatis, M.genitalium y vaginosis bacteriana
- Presencia de flujo anormal en los últimos 6 meses
- Dolor pelviano

III. Diagnóstico:

Criterios diagnósticos: según Jacobson, de los Centros de Control de Infecciones de los Estados Unidos (CDC), los criterios mayores son (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C) : ^{14,15,17,18}

- Dolor abdominal bajo
- Dolor a la movilización del cérvix
- Dolor uterino/anexial

Se sugiere que con los criterios mínimos se inicie la terapia empírica para EPI (dolor o sensibilidad uterina y/o anexial y dolor o sensibilidad a la movilización cervical).

El retraso en el tratamiento aumenta el riesgo de secuelas a largo plazo (embarazo ectópico, trastornos en la fertilidad o dolor pelviano crónico).

Criterios adicionales que aumentan la especificidad diagnóstica: ¹⁵

- Temperatura > 38,3 °C
- Flujo anormal mucopurulento cervical o vaginal
- **Respuesta inflamatoria positiva** (abundantes polimorfonucleares en muestra en fresco de vagina o endocervix): tiene un buen valor predictivo negativo (95%) para un diagnóstico de EPI, pero su presencia es inespecífica (pobre valor predictivo positivo: 17%) ¹⁹
- Eritrosedimentación (ESD) elevada
- Proteína C reactiva (PCR) elevada
La eritrosedimentación elevada y/o proteína C reactiva es compatible con diagnóstico de EPI pero es inespecífico y a menudo normal en EPI leve a moderada.²⁰
- **Estudio microbiológico** positivo para C.trachomatis y/ó N.gonorrhoeae: un resultado positivo apoya el diagnóstico de EPI. Sin embargo, la ausencia de infección no excluye el diagnóstico. ^{21,22,23}

Otros criterios:

- La laparoscopia puede apoyar fuertemente un diagnóstico de EPI, pero no se justifica realizarla rutinariamente sobre la base de morbi-



dad asociada, costo y la dificultad potencial en la identificación de inflamación leve intratubárica o endometritis.^{21,22,23}

- Biopsia endometrial: no es de utilidad en casos agudos de enfermedad. Puede resultar útil en casos de endometritis subclínica o asintomática.
- Ecografía transvaginal: útil para confirmar o descartar la sospecha de abscesos pelvianos.

IV. Criterios de hospitalización:

Considerar internación para observación, estudio, tratamiento antibiótico endovenoso y/o posible intervención quirúrgica en las siguientes situaciones (Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C):^{14, 24}

- Diagnóstico incierto
- Falta de respuesta al tratamiento ambulatorio por vía oral
- Paciente con enfermedad severa
- Presencia de absceso tubo-ovárico
- Intolerancia al tratamiento oral (o dificultad para recibir tratamiento vía oral por factores socioeconómicos)
- Embarazo

V. Tratamiento: Consideraciones generales

El esquema antibiótico debe cubrir NG y CT. El rol que juegan los anaerobios en la patogenia de EPI no es claro, pero la naturaleza polimicrobiana de la EPI en la mayoría de los casos, exige la cobertura de anaerobios estrictos y facultativos. La mayor parte de los estudios efectuados evalúan la eficacia microbiológica y clínica a corto plazo, existiendo datos limitados acerca de la eficacia de los distintos esquemas de antibióticos para prevenir secuelas reproductivas y/o el dolor pélvico crónico.

Si bien existen ensayos que demuestran eficacia y seguridad de los esquemas terapéuticos basados en quinolonas, últimamente se prefiere no utilizarlas debido al incremento de la tasa de resistencia a quinolonas de NG en Argentina¹⁴ (ver capítulo "Infecciones por Gonococo"). Más aún, el número creciente de eventos adversos reportados con el uso de quinolonas, exige la elección de drogas alternativas cuando existe disponibilidad. Existen descripciones de esquemas terapéuticos que incluyen monodosis



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

de cefoxitina con probenecid que no se considerará dado que este último no se encuentra disponible en el país.

El tratamiento antibiótico debe ser iniciado tan pronto como se efectúa el diagnóstico; las demoras en el inicio se han asociado a peor evolución clínica y mayores tasas de infertilidad ulterior.^{1,5,28} Por esto último y por la falta de un criterio diagnóstico definitivo, se recomienda un inicio precoz de un tratamiento empírico ante la sospecha.

La duración del tratamiento es importante en EPI, dado que la mala adherencia al mismo y la pobre tolerabilidad a algunas de las drogas, como doxiciclina y metronidazol, han generado problemas en ensayos clínicos y en la práctica clínica.²⁹⁻³¹ Aunque continúa siendo discutida la duración óptima del tratamiento, habitualmente se recomienda una duración de 10-14 días, supeditado a la evolución.^{1,4-5}

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática de Cochrane que incluyó 37 estudios clínicos randomizados, concluyendo que no hay evidencias respecto a que un régimen antibiótico sea más seguro y efectivo que otro, y que no existe una evidencia clara para utilizar nitroimidazoles comparado con el uso de otras drogas con actividad sobre anaerobios. Hay una moderada calidad de evidencia, de un solo estudio, que sugiere que los macrólidos (azitromicina) pueden ser más efectivos que las tetraciclinas (doxiciclina) para EPI leve a moderada.³² Aunque los regímenes con monodosis de azitromicina presentan mayor adherencia, se estima que la doxiciclina tiene mayor actividad frente a CT.

Los tratamientos recomendados se listan en las tablas 1 y 2. Se recomienda el tratamiento antibiótico ambulatorio para la EPI leve y moderada.^{8,33,29}

Clasificación evolutiva:

- Estadio I: Endometritis y/o salpingitis sin reacción peritoneal.
- Estadio II: Salpingitis con reacción peritoneal sin masas anexiales.
- Estadio III: Absceso tubo-ovárico o central del ovario.
- Estadio IV: Peritonitis difusa.

Se consideran casos leves y moderados a los estadios I y II. Para considerar tratamiento ambulatorio, además de estos criterios deben evaluarse el contexto de la situación socioeconómica de las pacientes, posibilidad de ingerir medicación por vía oral y acceso al control médico durante los primeros días de tratamiento.



Tabla 1: TRATAMIENTO AMBULATORIO

Antibiótico, dosis, vía y duración	Cita	Evidencia
Ceftriaxona 500 mg dosis única IM + Doxiciclina 100 mg c/12 hs VO por 14 días + Metronidazol 500 mg c/12 hs VO por 14 días	5,34,35	AI
Ceftriaxona 500 mg dosis única IM + Azitromicina 1 g dosis única VO seguida por una segunda dosis de azitromicina 1g VO a la semana	5,36	AI

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS AMBULATORIOS

Antibiótico, dosis, vía y duración	Cita
Ceftriaxona 1 gramo IM UD + ofloxacina 200 mg cada 12 horas + metronidazol 500 mg cada 12 horas por 10-14 días	14, 15, 26, 27
Ceftriaxona 1 gramo IM UD + levofloxacina 500 mg/ día + metronidazol 500 mg cada 12 horas por 10-14 días	14, 15, 26, 27
Ceftriaxona 1 gramo IM UD + amoxicilina + IBL cada 12 horas vo 10-14 días días + doxiciclina 100 mg cada 12 horas vo 10 días o azitromicina 500 mg el 1er día y luego 250 mg día hasta completar 5 días	14, 15, 26, 27

Comentarios:

- Los esquemas que incluyen las quinolonas fluoradas (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina ó moxifloxacina) debieran utilizarse en nuestro medio con la advertencia de que existe un alto porcentaje de resistencia de *N.gonorrhoeae* a estos antimicrobianos (ver capítulo Gonococo).^{28, 29} Debiera considerarse el agregado de ceftriaxona en monodosis 500 mg, si la prevalencia en la comunidad fuera alta o paciente tuviera alto riesgo de ITS.
- En caso de utilizarse un esquema combinado de quinolona fluorada siempre debería asociada a un derivado imidazólico (metronidazol u or-



- nidazol), salvo con el uso de moxifloxacin que también posee cobertura para anaerobios.
- c) La azitromicina fue utilizada en EPI con dos modalidades diferentes. Una utiliza 1 gr y repite una segunda dosis a la semana, la otra utiliza 500 mg inicial y luego 250 mg hasta completar 7 días. Este último esquema sería más recomendable teniendo en cuenta además la cobertura para *M. Genitalium* ^{30, 31, 32}
- d) Si bien no existen evidencias suficientes para recomendar el uso de aminopenicilinas + IBL asociados a azitromicina o doxiciclina (en dosis recomendadas para EPI) es un esquema que consideramos eficaz para las pacientes con EPI de manejo ambulatorio. La dosis de aminopenicilina + IBL va a depender de la asociación de las drogas utilizadas (amoxicilina/sulbactam ó amoxicilina/acido clavulánico). Considerar en estos casos el agregado de ceftriaxona 500 mg IM monodosis.

Tabla 2: TRATAMIENTO EN LA INTERNACION

Antibiótico, dosis, vía y duración	Cita	Evidencia
Ceftriaxona 500 mg dosis única IM + Doxiciclina 100 mg c/12 hs VO por 14 días + Metronidazol 500 mg c/12 hs VO por 14 días	5,8	AI
Clindamicina 900 mg c/8hs IV + Gentamicina 3-6 mg dosis única IV seguida de Clindamicina 450 mg c/6 hs por 14 días ó Doxiciclina 100 mg c/12 hs VO + Metronidazol 500 mg c/12 hs VO por 14 días	5, 38	AI

ESQUEMAS ALTERNATIVOS PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS

Antibiótico, dosis, vía y duración	Cita
Ampicilina/sulbactam 3 gr/ 6 horas IV + doxiciclina 100 mg/12 horas VO 14 días	30, 33

Comentarios:

- a) El esquema de clindamicina asociado a un aminoglucósido podría fa-



cilitar la selección de enterococos. La cobertura de clindamicina para *C.trachomatis* es relativa, al igual que la de gentamicina para *N.gonorrhoeae*.

- b) La administración prolongada de metronidazol puede provocar la selección de enterococos vancomicino resistente.
- c) Los esquemas que sugieren el uso de quinolonas fluoradas (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina ó moxifloxacina) no debieran utilizarse en nuestro medio debido al alto porcentaje de resistencia de *N. gonorrhoeae* a estos antimicrobianos, como ya se mencionó anteriormente.^{28, 29}
- d) Los países con disponibilidad de doxiciclina por vía parenteral la utilizan para el tratamiento inicial asociado a otras drogas.
- e) El esquema que contempla aminopenicilina + IBL debiera considerarse la administración durante el mismo tiempo que la doxiciclina, ya que en el trabajo original no se encuentra aclarado el tiempo.³⁴

b. Tratamiento quirúrgico

La cirugía debe considerarse en casos de enfermedad severa (Estadios III y IV) o en aquellos casos en los que se verifique una falta de respuesta al tratamiento o empeoramiento del cuadro. Puede optarse por la vía laparotómica o laparoscópica, siendo esta última de preferencia.

c. Otras medidas.^{15, 35}

- Se recomienda reposo en aquellas pacientes con enfermedad severa.
(Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)
- Realizar estudio de subunidad beta de la gonadotropina corionica humana (BHCG) en aquellas pacientes que tengan posibilidad de embarazo.
(Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)
- Indicar analgésicos de ser necesario.
(Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)
- Recomendar evitar las relaciones sexuales sin protección hasta que la paciente y su pareja hayan recibido el alta médica.
(Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)
- Se debe ofrecer a todas las pacientes estudios de pesquisa de ITS, incluyendo serología para HIV.
(Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)

d. Conducta frente a la pareja sexual

- Se debería citar a la/las parejas sexuales actuales y aquellas que haya tenido hasta 6 meses antes del inicio de los síntomas, para evaluación clí-



nica y búsqueda de *C.trachomatis* y/o *N.gonorrhea*. (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)

- Si no hay disponibilidad de pruebas de tamizaje para *N. gonorrhea* y *C. trachomatis*, se deberían indicar antibióticos específicos para dichos patógenos (Ej. Ceftriaxona 500 mg IM monodosis + Azitromicina 1 g VO monodosis). (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C) ³⁴

e. Seguimiento

Se recomienda realizar un control a las 72 hs del alta médica, especialmente en aquellos casos moderados o severos. (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C) ¹⁴

f. Conducta en pacientes usuarias de DIU

La remoción del dispositivo intrauterino en pacientes con EPI no acelera la resolución clínica (y hasta puede demorarla) y en la mayoría de los casos se aconseja no retirarlo.

(Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A) ³¹

Se debería considerar su remoción en caso de evolución desfavorable o vencimiento del mismo por tiempo de uso. ¹⁴

g. Pacientes con HIV/SIDA

Si bien las pacientes HIV positivas pueden presentarse con formas clínicas más severas se recomienda utilizar los mismos esquemas antimicrobianos que los utilizados en las mujeres que presentan infección por HIV.

(Nivel de evidencia III, grado de recomendación B) ³⁸

Prevención

Debido a que la evidencia actual disponible respecto a tamizaje de *C.trachomatis* en mujeres jóvenes o con alto riesgo de infecciones de transmisión sexual es de baja a moderada calidad, se requiere la realización de futuros estudios multicéntricos aleatorizados para determinar sus efectos en prevención de EPI. ^{38, 39} (Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B) ⁴⁰

Conclusiones finales

- La EPI es una patología frecuente en mujeres jóvenes con manifestaciones clínicas muy variadas.
- Aunque la etiología es polimicrobiana, los patógenos más prevalen-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

tes incluyen: *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* y las bacterias asociadas a vaginosis bacteriana.

- Las complicaciones derivadas de esta infección son: esterilidad, embarazos ectópicos y dolor pelviano crónico.
- El diagnóstico generalmente es clínico.
- No existe todavía un esquema antimicrobiano ideal.
- Su prevención está vinculada a: medidas para la prevención de ITS, manejo correcto de las infecciones del TGI y la pesquisa periódica de *C.trachomatis* en mujeres jóvenes y/o con alto riesgo de ITS.

Bibliografía:

- 1) Paavonen J y cols. Pelvic inflammatory disease. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al., eds. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
- 2) Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2010;116:419-28.
- 3) Kiviat NB, Wølner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14:167-75.
- 4) Bender N, Herrmann B, Andersen B, et al. Chlamydia infection, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and infertility: cross-national study. *Sex Transm Infect* 2011;87:601-8.
- 5) Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* 2010;201: Suppl 2:S134-S155.
- 6) Brunham R, et al. Pelvic Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 2039-48.
- 7) French CE, Hughes G, Nicholson A, et al. Estimation of the rate of pelvic inflammatory disease diagnoses: trends in England, 2000-2008. *Sex Transm Dis* 2011;38: 158-62.
- 8) Rekart ML, Gilbert M, Meza R, et al. Chlamydia public health programs and the epidemiology of pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. *J Infect Dis* 2013;207:30-8.
- 9) Price MJ, Ades AE, De Angelis D, et al. Risk of pelvic inflammatory disease following Chlamydia trachomatis infection: analysis of prospective studies with a multistate model. *Am J Epidemiol* 2013; 178:484-92.
- 10) Bjartling C, Osseir S, Persson K. Mycoplasma genitalium in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(6):476.e1-476.e8.
- 11) Bjartling C, Osseir S, Persson K. The association between Mycoplasma genitalium and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy. *BJOG* 2010; 117:361-4.
- 12) Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest* 2011;121:4610-7.
- 13) Ness RB, Kip KE, Hillier SL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol* 2005;162: 585-90.
- 14) Workowski KA, et al. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137.
- 15) Ross J, et al. 2012 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. *Int J STD AIDS*. 2014; 25(1):1-7.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- 16) Hay PE, et al. Which sexually active young female students are most at risk of pelvic inflammatory disease? A prospective study. *Sex. Transm Infect* 2016; 92:63-6.
- 17) Vicetti Miguel RD, Chivukula M, Krishnamurti, et al. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol Res Pract* 2011;207:680-5.
- 18) Molander P, Sjöberg J, Paavonen J, et al. Transvaginal power Doppler findings in laparoscopically proven acute pelvic inflammatory disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:233-8.
- 19) Yudin MH, Hillier SL, Wiesenfeld HC, et al. Vaginal polymorphonuclear leukocytes and bacterial vaginosis as markers for histologic endometritis among women without symptoms of pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188(2):318-323.
- 20) Miettinen AK, Heinonen PK, Laippala P, et al. Test performance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(5):1143-1149.
- 21) Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, et al. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1995;102(5):407-414.
- 22) CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/pid.htm> (accessed 21.6.12).
- 23) Morcos R, Frost N, Hnat M, et al. Laparoscopic versus clinical diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med* 1993;38(1):53-56.
- 24) Goyal M, Hersh A, Luan X, et al. National trends in pelvic inflammatory disease among adolescents in the emergency department. *J Adolesc Health* 2013;53:249-52.
- 25) Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:929-37.
- 26) Mormandi JO, Tilli M, Farinati AE, et al. Enfermedad Pelviana Inflamatoria. SOGIBA. 2017.
- 27) Brun JL, Castan B, de Barbeyrac B, et al. Les infections génitales hautes. Mise à jour des recommandations pour la pratique clinique – texte court. *Gynécologie Obstétrique Fertilité et S'enologie*. 2019; 47(5): 398-403.
- 28) Gianecini R, Oviedo C, Galarza P. Evaluation of gentamicin susceptibility and resistance phenotypes of *N. gonorrhoeae* isolates in Argentina. *Sex Transm Infect* 2017; 93 (2): A:1-A272.
- 29) Kirkcaldy RD, Bolan GA, Wasserheit JN. Cephalosporin-resistant gonorrhea in North America. *JAMA* 2013;309:185-7.
- 30) Primer consenso de diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de transmisión sexual. Comisión de SIDA y ETS de la Sociedad Argentina de Infectología. 2011; 58-63.
- 31) Manhart LE, Broad JM, Golden MR. *Mycoplasma genitalium*: should we treat and how? *Clin Infect Dis* 2011;53:Suppl 3: S129-S142.
- 32) Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res*. 2003;31(1):45-54.
- 33) Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, et al. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Jul;110(1):53-60.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- 34) McGregor JA, Crombleholme WR, Newton E, et al. Randomized comparison of ampicillin-sulbactam to cefoxitin and doxycycline or clindamycin and gentamicin in the treatment of pelvic inflammatory disease or endometritis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 998-1004.
- 35) Judlin P, Liao Q, Liu Z, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study. *BJOG*. 2010 Nov;117(12):1475-84.
- 36) Tepper NK, Steenland MW, Gaffield ME, et al. Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. *Contraception* 2013;87: 655-60.
- 37) Irwin KL, Moorman AC, O'Sullivan MJ, et al. Influence of HIV infection on pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):525-534.
- 38) Anschuetz GL, Asbel L, Spain CV, et al. Association between enhanced screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae and reductions in sequelae among women. *J Adolesc Health* 2012;51:80-5.
- 39) Ross JD, Hughes G. Why is the incidence of pelvic inflammatory disease falling? *BMJ* 2014;348:g1538.
- 40) Low N, et al. Screening for genital chlamydia infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9.



SIFILIS ADQUIRIDA

Autores:

Dra. Alcira Bermejo

Dra. María Marta Greco

Dra. Romina Mauas



1. Manifestaciones Clínicas

Es una enfermedad infecciosa producida por la espiroqueta *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* (Tp) que tiene un período de incubación promedio de 2 a 3 semanas, con un rango entre 10 y 90 días. Se transmite fundamentalmente por contacto sexual y se caracteriza por presentar diversos estadios clínicos a lo largo de su evolución. La transmisión es mayor en etapas tempranas (principalmente en los estadios primario y secundario), disminuyendo gradualmente con el paso del tiempo. Aún así, en sus etapas tardías (latente tardía y terciaria) debe ser tratada para evitar la progresión de la enfermedad. En la mujer, existe riesgo de transmisión fetal durante el embarazo y debe priorizarse el tratamiento en cualquiera de sus etapas (ver capítulo “ITS en la mujer embarazada”).

SIFILIS
Temprana (menos de un año desde la adquisición)
Primaria
Secundaria
Latente temprana
Tardía (más de un año desde la adquisición)
Latente tardía
Terciaria

1.1. Sífilis temprana: transcurre dentro del primer año de adquirida la infección, y es la etapa de mayor transmisibilidad. Abarca los estadios primario, secundario y latente temprana.

- **Estadio primario:** se caracteriza por una erosión única infiltrada, limpia e indolora en el sitio de inoculación del Tp (chancro primario).¹ Si bien esta es la presentación clásica, los chancros pueden ser múltiples dificultando la sospecha de la enfermedad, con la consiguiente demora en el diagnóstico. En un estudio retrospectivo realizado en nuestro país, sobre 202 casos de sífilis primaria diagnosticados en el sector de ETS del Hospital Dr. F. J. Muñiz, entre marzo 2014 y marzo 2017, 55 (27%) pacientes presentaron chancros múltiples.²

En los hombres, los chancros son más frecuentes en el surco balanoprepucial y glande, mientras que en la mujer la vulva es un lugar de pre-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

sentación frecuente. También podemos hallarlos en localización anal y oral, tornándose allí generalmente en lesiones dolorosas. El chancro suele autolimitarse en pocas semanas, pero también puede cabalgar con los síntomas de la etapa secundaria. A la semana de aparecido el chancro, se presentan los ganglios regionales.

Aproximadamente el 25%-30% de los pacientes no tratados en esta etapa primaria presentarán síntomas de sífilis secundaria, otros permanecerán en forma asintomática (sífilis latente) y sólo se diagnosticarán a través de pruebas de laboratorio.

- Estadío secundario: en la mayoría de los casos, los primeros síntomas aparecen dentro de los 6 meses de adquirida la infección.

Las manifestaciones cutáneo-mucosas son las más frecuentes, pero es una enfermedad sistémica y puede haber afectación de cualquier órgano o sistema.³

Su forma más característica es un exantema no pruriginoso que afecta frecuentemente las palmas y plantas. Evoluciona por brotes y las lesiones húmedas (mucosas o cutáneas) son los elementos contagiosos en esta etapa, debido a la presencia de treponemas en su superficie. Esta presentación suele acompañarse de adenopatías generalizadas.

- Latente temprana: es una infección asintomática y que es detectada por pruebas de laboratorio dentro del primer año de adquirida la misma.

Durante todo este período el Tp se disemina al SNC, pudiendo ser identificado en el LCR muy tempranamente en el curso de la infección. En muchos casos esta neuroinvasión es asintomática y autolimitada; mientras que aproximadamente un 15 % de los sujetos presentarán síntomas de compromiso neurológico. En las formas tempranas, la neurosífilis involucra las meninges, el LCR y la vasculatura cerebroespinal (meningitis, meningovasculitis). También puede haber compromiso de los pares craneales II, III, IV, VI, VII y VIII, en especial los nervios oftálmico (con uveítis anterior o posterior) o auditivo (hipoacusia sensorial asimétrica, vértigo). En las formas tardías, involucra el parénquima cerebral o médula espinal (ver más adelante).

Frente a una sífilis secundaria, se sugiere siempre interrogar al paciente respecto a síntomas oculares ya que se ha verificado mayor compromiso oftálmico que el tradicionalmente descripto hasta fines del siglo XX y, en dicho caso, el tratamiento deberá adecuarse al compromiso del SNC.⁴

1.2. Sífilis tardía: transcurre pasado un año de adquirida la infección, y es la etapa de menor transmisibilidad. Abarca la forma latente tardía y el estadío terciario.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- Latente tardía: son infecciones asintomáticas que se detectan luego del primer año de adquirida la infección. Cuando no pueda determinarse el tiempo de evolución (diagnóstico habitualmente por serología) se la denominará latente indeterminada. Un 30-40% de los individuos no tratados en esta etapa pueden desarrollar sífilis terciaria luego de un largo período de latencia (años, décadas).
- Estadío terciario: esta etapa degenerativa es infrecuente en la actualidad. Se manifiesta con inflamación y destrucción del tejido, observándose vasculitis y formación de gomas sífilíticas (tumores con tendencia a la licuefacción) en la piel, las mucosas, huesos o cualquier tejido. Se caracteriza por manifestaciones mucocutáneas (tubérculos y gomas), osteoarticulares (periostitis, osteítis gomosa o esclerosante, artritis, sinovitis, nódulos articulares), cardiovasculares (aortitis, aneurismas, estenosis coronaria) y/o neurológicas (demencia parálítica o parálisis general progresiva y el tabes dorsal).

En esta etapa la sífilis no es transmisible; cuando hay lesiones cutáneo-mucosas, las mismas son deshabitadas y, a diferencia de las lesiones sífilíticas secundarias, siempre dejan una cicatriz en la piel.

2. Metodología Diagnóstica

Treponema pallidum subespecie *pallidum* es una bacteria no cultivable en medios artificiales. Existen dos tipos de ensayos para el diagnóstico:

2.1 Pruebas directas: microscopía de Campo Oscuro (FO), amplificación en cadena de la polimerasa (PCR) e inmunofluorescencia directa. Estas pruebas proveen un diagnóstico de certeza inmediato, incluso antes de la seroconversión, pero un resultado negativo no descarta la enfermedad. Se debe tener en cuenta que el FO no es útil en muestras orales, debido a la presencia de otras espiroquetas saprófitas similares, por lo cual en dichos casos la PCR será el método de elección.

2.2 Pruebas indirectas (serológicas):

- i) Pruebas no treponémicas (PNT): detectan anticuerpos no específicos llamados reaginas, dirigidos contra antígenos lipoidales que se desprenden a causa del daño celular y posiblemente de los mismos treponemas. Las PNT pueden dar falsos positivos que no se correlacionan con la enfermedad. Estas pruebas son la VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), USR (VDRL modificada para suero no calentado) y RPR (con agregado



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

de partículas de carbón y lectura macroscópica). En Argentina, el antígeno más utilizado es el de la USR, aunque es comúnmente llamado VDRL. Cabe aclarar que, hasta la actualidad, la VDRL es la única prueba validada para ser utilizada en LCR.

- ii) Pruebas treponémicas (PT): detectan anticuerpos específicos dirigidos contra proteínas del Tp. Estas pruebas confirmatorias son la TP-PA (aglutinación de partículas para *Treponema pallidum*), MHA-TP o HA-TP (microhemaglutinación o hemaglutinación), FTA abs (inmunofluorescencia), y EIA o ELISA (enzimoinmunoensayo). En Argentina, las más utilizadas son la FTA abs y la TP-PA y recientemente se han incorporado CMIA (inmunoensayos quimioluminiscentes) automatizados o semiautomatizados. La implementación de CMIA que permite un tamizaje de muchas muestras, genera un nuevo algoritmo diagnóstico rápido y eficaz en aquellos centros diagnósticos que lo posean.

Con clínica sospechosa y VDRL cuantitativa u otra PNT reactiva: se define diagnóstico. En ausencia de síntomas: una VDRL o una RPR cuantitativa reactiva confirmada con alguna de las pruebas treponémicas (FTA abs o TPHA) se transforma en diagnóstico de certeza.

En presencia de lesiones húmedas cutáneas o mucosas: un examen de campo oscuro y/o una prueba de inmunofluorescencia positivos para Tp son diagnóstico de confirmación, independientemente que las serologías puedan ser negativas (situación que ocurre si las lesiones son muy recientes). En general los títulos de VDRL se correlacionan con la etapa de enfermedad activa y se los debe informar en forma cuantitativa ya que, además, los valores descendentes de los mismos servirán para evaluar la eficacia del tratamiento. Por el contrario, una cuadruplicación de los títulos o aumento de dos diluciones (ej. 8 diluciones a 32 diluciones) es considerado clínicamente significativo para establecer una falla de tratamiento o reinfección si existe el antecedente de un tratamiento completo previo y/o un comportamiento sexual de riesgo, respectivamente.

Las curvas serológicas post-tratamiento idealmente deben hacerse con el mismo tipo de PNT e incluso en el mismo laboratorio ya que existen variaciones entre los resultados; por ejemplo la RPR suele dar títulos más elevados que la VDRL y ser equivalentes en cuanto a su significado. Estas pruebas pueden tornarse no reactivas con el tratamiento pero en algunos pacientes se mantienen positivas, habitualmente en títulos bajos (≤ 8 diluciones) durante toda la vida.

Cuanto más temprana sea la etapa de detección e inicio del tratamiento,



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

más factible será la negativización de las PNT (en sífilis secundaria con tratamiento completo la VDRL suele tornarse no reactiva al cabo de 12–15 meses de finalizado el tratamiento).

Las PT sólo se utilizan ante duda diagnóstica para confirmar o descartar la enfermedad y nunca para control de tratamiento ya que permanecen reactivas de por vida, por lo que no permiten diferenciar antiguas de nuevas infecciones.

Frente a este abanico de posibilidades laboratoriales, se incorpora un nuevo algoritmo diagnóstico según el nivel de complejidad del lugar en que se trabaje.⁵

El descripto hasta aquí es el **algoritmo tradicional (Figura 1)**: en ausencia de clínica y con PNT positiva se debe confirmar o descartar con PT (FTA abs o TPPA).

Si se dispone de **CMIA** se puede realizar el algoritmo reverso (**Figura 2**): en el caso de PT negativa se descarta sífilis y si es positiva se deberá realizar PNT (VDRL cuantitativa), lo cual permitirá confirmar el diagnóstico.

Debemos recordar que la clínica característica, la evaluación epidemiológica y las pruebas de laboratorio siempre deben correlacionarse al momento de fijar el tratamiento, interpretando si estamos frente a una infección reciente o antigua no diagnosticada anteriormente, o a una cicatriz serológica (en caso de ausencia de clínica). Con el **algoritmo reverso** también debe tenerse en cuenta que al usarse de inicio una PT detectará una infección actual o pasada, por lo que no sería de utilidad en pacientes que ya han tenido la enfermedad. En ellos, la curva serológica de control es la que indicará, de acuerdo a lo referido en párrafos superiores, si estamos frente a una reinfección o no.

Actualmente, se considera que los EIA/CMIA no tienen buena especificidad y presentan la posibilidad de falsos positivos en poblaciones con baja prevalencia; si la PNT (VDRL) es negativa debe ser confirmado con una PT diferente (TPPA o FTA abs) y requiere un laboratorio con personal capacitado y equipamiento apropiado.

El **algoritmo reverso** es ideal para procesar en forma rápida grandes volúmenes de muestras debido a que son equipos automatizados.



Figura 1. Algoritmo tradicional

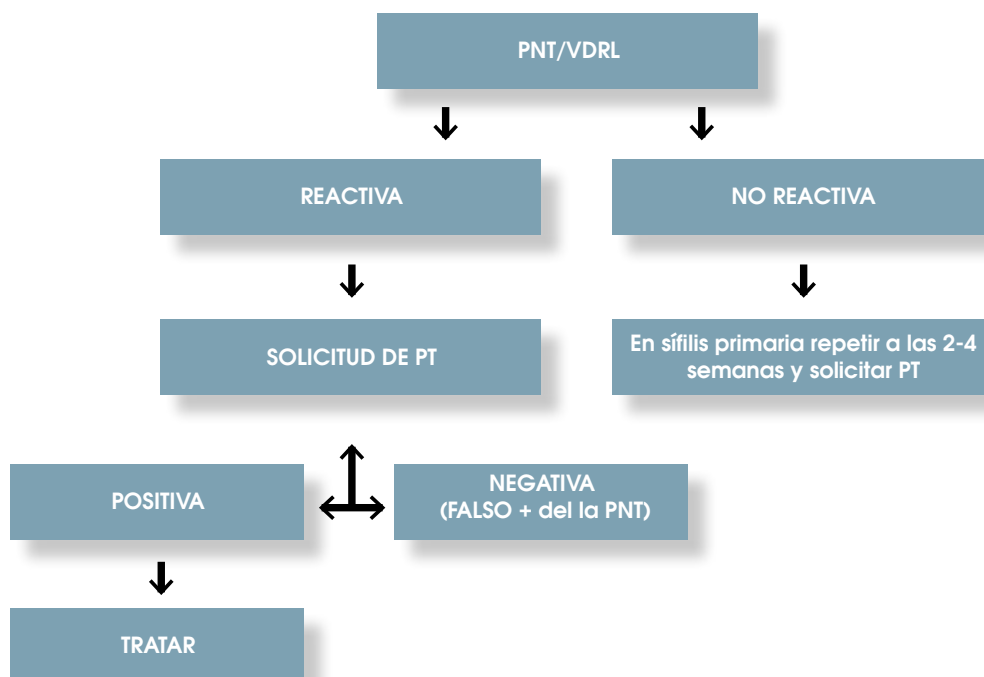
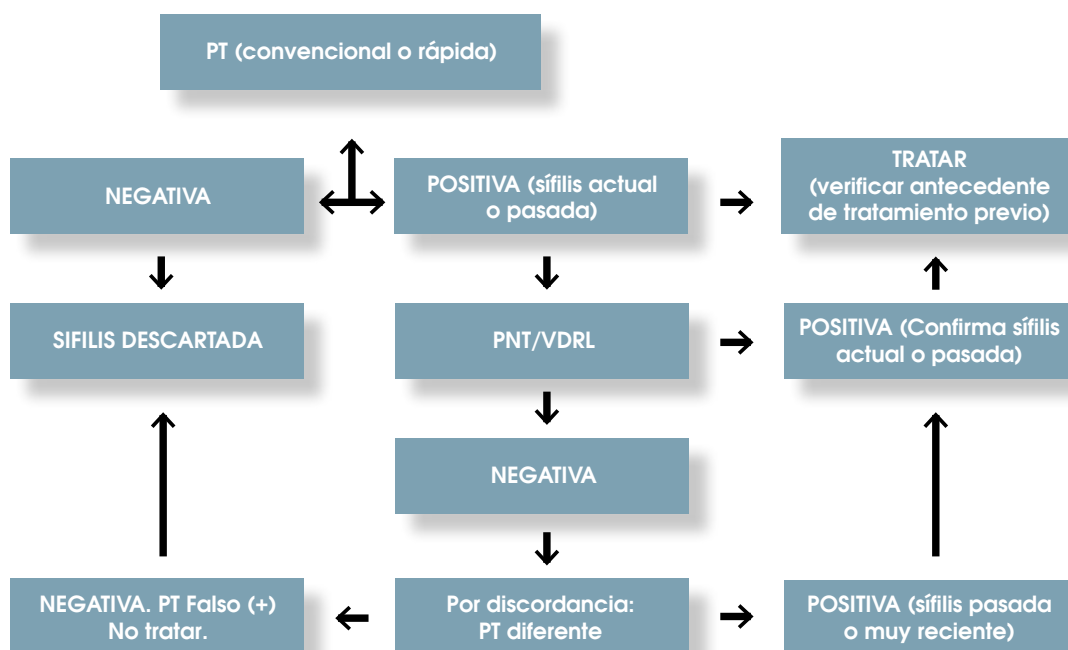


Figura 2. Algoritmo reverso





Consideraciones diagnósticas en presencia de infección por HIV

Como norma general, el diagnóstico se realiza con los mismos criterios para un paciente con o sin infección por HIV. Sólo se debe recordar que, los pacientes con infección por HIV pueden presentar reacciones serológicas atípicas (falsos negativos, seroconversiones lentas o títulos extremadamente elevados). En estos casos, se deben correlacionar los resultados con el contexto clínico general del paciente (hiperlipidemias, hipergammaglobulinemias, CD4 bajos, etc.) así como también recurrir a las pruebas treponémicas. Según la epidemiología actual en nuestro país, el mayor número de casos en esta población se observa en hombres que tienen sexo con hombres, de entre 15 y 26 años, uno de los grupos de población clave para la aplicación de las estrategias de prevención combinada.⁶ Es por ello que, en todo paciente joven infectado en seguimiento, ante la aparición de un exantema cutáneo súbito o aún en ausencia de sintomatología sospechosa, pero con un aumento inexplicable de su carga viral HIV (aún en baja cantidad) se sugiere solicitar VDRL cuantitativa para descartar sífilis.

Consideraciones diagnósticas para neurosífilis

En cualquier etapa de la sífilis puede haber compromiso del SNC, e incluso en ausencia de síntomas neurológicos existe la posibilidad de anomalías en el análisis físicoquímico del LCR (neurosífilis asintomática).

Se indicará la punción lumbar si: se detecta compromiso neurológico (signos y síntomas de meningitis, vasculitis, síntomas oftálmicos, auditivos, etc.) antes o después de un tratamiento completo según estadio; si hay falta de respuesta serológica tras un tratamiento adecuado; o ante evidencia de sífilis terciaria (ver recuadro).

La neurosífilis debe estar siempre entre los diagnósticos diferenciales en los pacientes HIV reactivos con patología neurológica.

En el LCR la prueba de elección es la VDRL, aunque es una prueba altamente específica pero poco sensible – 30 a 70% (un resultado positivo en ausencia de contaminación hemática confirma el diagnóstico, pero un resultado negativo no la descarta). En este último caso, se debe recurrir a una PT (idealmente FTA abs, altamente sensible) cuyo resultado negativo en LCR excluye el diagnóstico de neurosífilis (valor predictivo negativo del 100%).

Por lo tanto, el diagnóstico dependerá de una combinación de elementos:

- *Neurosífilis confirmada*: VDRL reactiva en LCR, independientemente del estadio.
- *Neurosífilis probable*: VDRL no reactiva, con o sin síntomas neurológicos y alteraciones del estudio físicoquímico del LCR (> 5 células/mm³ y aumen-



to de proteínas). Como se comentó previamente, si la VDRL del LCR es negativa y persiste la sospecha se sugiere realizar FTA abs (menos específica en LCR, pero muy sensible: si resulta negativa, se descarta el compromiso neurológico).^{7,8}

RECOMENDACIONES ACTUALES PARA LA REALIZACION DE PL

- Signos o síntomas neurológicos, oftálmicos u otológicos.
- Fracaso de respuesta serológica luego del tratamiento con dosis adecuadas de penicilina benzatínica según estándar.
- Evidencia de sífilis terciaria.
- En caso de requerir tratamiento alternativo (tetraciclinas) durante una sífilis tardía.

Consideraciones diagnósticas para neurosífilis y HIV

En relación a las alteraciones del LCR, algunos expertos han considerado cifras de > 20 células/mm³ para diferenciarla de la pleocitosis leve secundaria al HIV per se, especialmente en individuos sin TARV.

Los individuos HIV positivos pueden presentar con mayor frecuencia un título de RPR en LCR $> 1/4$ en relación a los HIV negativos ($p = 0.031$). Sin embargo, la prueba RPR en LCR en neurosífilis confirmada o probable tuvo una sensibilidad del 21%.⁹

La mayoría de estos pacientes responden adecuadamente a los esquemas terapéuticos para sífilis primaria, secundaria y latente temprana. Se ha descrito que son más probables las complicaciones cuando:⁹

- $CD4 < 350/\text{mm}^3$ y/o $RPR \geq 32$ dil: se ha descrito 3.1 más posibilidades de neurolúes. En el caso de VDRL, no se especifica el valor de corte; teniendo en cuenta que en otras situaciones sus títulos equivalen a un título mayor que la RPR, tal vez podría considerarse 64 dil, pero en la práctica también se interpreta el riesgo a partir de 32 dil.
- Con $CD4 < 200/\text{mm}^3$: se ha descrito que puede requerirse más tiempo para la normalización de los parámetros serológicos periféricos y del LCR.
- Viremia (CV HIV) > 50 copias/ml.

3. Tratamiento

La **Penicilina G parenteral** es la droga de elección en todas las etapas de



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

la enfermedad. Las preparaciones (benzatínica o sódica) y la duración del tratamiento varían según la etapa (temprana o tardía) y las manifestaciones clínicas de la enfermedad (que se demuestre o no compromiso neurológico). La eficacia es máxima y no existe resistencia documentada.

La frecuencia de alergia a betalactámicos es mucho más baja que lo percibido por la población y los servicios de salud. Aunque se menciona como la alergia medicamentosa más común junto a los antiinflamatorios no esteroideos, genera reacciones adversas con una frecuencia de 0,7% a 8%; las reacciones anafilácticas ocurren en 0,004% a 0,015% de los casos, y la mortalidad es de 0,0015% a 0,002%, es decir, una muerte por cada 50.000 a 100.000 personas en tratamiento.

El 80% al 90% de los pacientes que se definen como alérgicos a la penicilina tienen pruebas diagnósticas negativas y evitan la penicilina innecesariamente. Considerando las elevadas tasas de prevalencia de sífilis en Argentina y en el mundo, el algoritmo inicial debe basarse sobre todo en la anamnesis y los registros clínicos y sólo ante la sospecha cierta de alergia al antibiótico, solicitar pruebas cutáneas.^{10, 11}

En la sífilis temprana se indica una dosis de Penicilina G benzatínica de 2.400.000 UI, IM, sin agregado extra de solvente indoloro, ya que la mayoría de las presentaciones lo traen incluido en su ampolla (clorhidrato de lidocaína 35 mg). Para disminuir el dolor en la aplicación (que se debe a lo aceitoso del producto), la misma debe darse con el paciente en decúbito ventral, con una jeringa 50/10 ml y muy lentamente. En paciente con siliconas o implantes glúteos, se aplicará de la misma manera en músculos distantes (ej: bíceps).

Varios estudios evaluaron la necesidad de incrementar el número de dosis en huéspedes HIV reactivos. En la actualidad, se considera que una dosis es suficiente en estos pacientes para el tratamiento de los estadios tempranos.¹²

3.1. Sífilis primaria, secundaria y latente temprana:

De elección:

- Penicilina G benzatínica 2.400.000 UI, IM dosis única
Siempre se debe avisar al paciente la posibilidad de un fenómeno o reacción de Jarisch-Herxheimer (ver más adelante) dentro de las 24 horas de aplicada la primera dosis (para evitar falsos diagnósticos de alergia al antibiótico).

Alternativos (para pacientes alérgicos a betalactámicos o tratamiento parenteral contraindicado):



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- Doxiciclina 100mg cada 12hs. VO, por 14 días
- Ceftriaxona 1g IM o IV, por 10 - 14 días
- Azitromicina 2g VO, dosis única

En el caso de ceftriaxona, si bien tiene buena penetración al SNC, se requieren dosis múltiples y no ofrece ventajas respecto a la monodosis de penicilina. Respecto a la azitromicina, se debe tener en cuenta la existencia de mutaciones cromosómicas del Tp asociadas a resistencia a azitromicina, con el reporte de fracasos terapéuticos especialmente en la población HSH y HIV positivos. Por lo tanto, no se recomienda en HSH, población con HIV o embarazadas.^{13,14}

Siempre que no pueda utilizarse el esquema de elección con penicilina, se tendrá que realizar un seguimiento serológico más estrecho post tratamiento, debido a la mayor posibilidad de falla terapéutica.

En mujeres embarazadas la penicilina es la única droga con eficacia documentada para el tratamiento de la sífilis; se indicará en las dosis habituales y en caso de alergia a la droga se debe realizar la desensibilización previa (acuerdo universal en este punto).

En sífilis primaria, secundaria o latente temprana: no está recomendado realizar punción lumbar (PL) de rutina.

Seguimiento post-tratamiento

- Control con la misma prueba serológica y, en lo posible, en el mismo laboratorio donde se haya realizado el diagnóstico: VDRL, USR o RPR cuantitativa.
- Frecuencia:
 - En población general: 3, 6 y 12 meses.
 - Personas con infección por HIV: 3, 6, 9, 12 y 24 meses (esto último si muestran respuesta enlentecida).
- Alrededor del 15 % de los pacientes con sífilis temprana tardan más de 6 meses en descender 2 títulos.¹³
- Con antecedentes de sífilis previa: se necesita más tiempo para disminuir los valores.
- Fallo terapéutico: en estadíos tempranos se considera fallo terapéutico a la ausencia de descenso de 4 títulos o 2 diluciones en las pruebas no treponémicas a los 6-12 meses.
- Si al año no se observa este descenso: se evaluará reinfección o falla terapéutica y, tras descartar compromiso neurológico, se indica nueva-



mente - Penicilina G benzatínica 2.400.000 UI IM, 3 dosis, con espaciado semanal.

- En nuestro país, se observó en un estudio de cohorte que los pacientes infectados con HIV, con o sin TARV, tuvieron escaso fallo al tratamiento. Un bajo porcentaje de individuos mostraron una respuesta serológica enlentecida y podrían requerir controles serológicos por un período más prolongado de tiempo.¹⁵
- No se debe realizar control con pruebas treponémicas (sólo 15 % las negativizan varios años después del tratamiento), ya que no permiten diferenciar reinfección en pacientes con enfermedad previa.

3.2. Sífilis latente tardía o indeterminada (en estos casos el tratamiento se realiza para prevención de complicaciones)

De elección:

- Penicilina G benzatínica 2.400.000 UI IM, 3 dosis, frecuencia semanal
Alternativos (con alergia probada a penicilina o tratamiento parenteral contraindicado):
- Doxiciclina 100mg cada 12hs. VO, por 28 días

Seguimiento post-tratamiento

- Control con la misma prueba serológica y, en lo posible, en el mismo laboratorio donde se haya realizado el diagnóstico: VDRL, USR o RPR cuantitativa.
- Frecuencia:
 - En población general: 3, 6, 12 y 24 meses
 - Personas con infección por HIV: 3, 6, 9, 12, 24 y 48 meses (esto último si muestran respuesta enlentecida).
- Fallo terapéutico: en estadíos tardíos se considera fallo terapéutico a la ausencia de descenso de 4 títulos o 2 diluciones en las pruebas no treponémicas a los 12-24 meses.⁷

3.3. Neurosífilis

Con diagnóstico confirmado de neurosífilis o sífilis oftálmica el tratamiento de elección es:

- Penicilina G sódica 18-24 millones de UI/día, administradas 3-4 millones de UI IV c/4hs. durante 10-14 días.



Dado que la duración de este esquema es más corto que el empleado en la sífilis latente, algunos expertos recomiendan administrar una dosis semanal de Penicilina Benzatínica IM durante 3 semanas, una vez finalizado el tratamiento.⁸

Con alergia a penicilina se sugiere desensibilización o utilizar (menor experiencia):

- **Ceftriaxona 2g/día IM o IV por 10-14 días** (la posibilidad de reacción alérgica cruzada con penicilina es baja).^{8, 13}

Seguimiento post-tratamiento de una neurosífilis

- Se recomienda repetir la PL cada 6 meses hasta que los parámetros del LCR se normalicen y la VDRL se torne no reactiva.

Si el recuento de leucocitos o los restantes parámetros no se han normalizado a los 6 meses o 2 años del tratamiento respectivamente, se debe considerar el retratamiento. Se define fallo de tratamiento al aumento del recuento leucocitario o una cuadruplicación del título de la VDRL en LCR.

Como se comentó previamente, los individuos con HIV, especialmente aquellos con CD4 < 200/mm³, pueden normalizar más lentamente el LCR.

En pacientes donde la PL sea dificultosa, tener en cuenta que la normalización de la RPR sérica mostró un alto grado de concordancia respecto a la normalización del LCR en un subgrupo de pacientes.⁸

Reacción de Jarish-Herxheimer

Es una reacción sistémica aguda que cursa con fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, hipotensión y que puede tener lugar dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento. En general, es un cuadro autolimitado y que puede tratarse con AINEs. Se debe a la destrucción masiva de los treponemas. Aunque su incidencia es baja, suele ser más frecuente en la sífilis secundaria. Los pacientes deben ser advertidos sobre esta posibilidad, en especial las mujeres tratadas durante su segundo trimestre de embarazo por el riesgo de sufrimiento fetal y parto prematuro.

Manejo de contactos

La transmisión sexual del Tp ocurre sólo en presencia de lesiones treponémicas húmedas cutáneas o mucosas, que pueden pasar desapercibidas. Por ello, toda persona que haya estado en contacto sexual directo con una persona con diagnóstico de sífilis debe ser evaluada clínica y serológicamente, y tratada según las siguientes recomendaciones:



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

1. Contacto/s sexual/es con persona con diagnóstico de sífilis primaria, secundaria o latente temprana dentro de los 90 días previos al diagnóstico, en ausencia de síntomas y serología negativa: aplicar una dosis única de Penicilina G benzatínica 2.400.000 U IM (tratamiento profiláctico).
2. Contacto/s sexual/es de una persona con diagnóstico de sífilis primaria, secundaria o latente temprana más allá de los 90 días previos al diagnóstico: en ausencia de síntomas y serología negativa: no es preciso tratar. Si no se puede realizar control serológico inmediato: tratamiento profiláctico.
3. Contacto/s sexual/es con personas con diagnóstico de sífilis indeterminada o de duración desconocida y con VDRL $\geq$ 32 diluciones: se debería pensar que podríamos estar ante una sífilis temprana y tratar a los contactos como tal con Penicilina G benzatínica 2.400.000 U IM, dosis única.
4. Contacto/s sexual/es con personas con diagnóstico de sífilis latente tardía: se evaluarán clínica y serológicamente y se tratarán según esos hallazgos.
5. Se remarca que en caso de embarazo, se deberán arbitrar todos los medios disponibles para realizar el tratamiento de la/s pareja/s, y si se encontrara presente al momento de la consulta se aprovechará la oportunidad para aplicar una dosis de penicilina benzatínica.

Luego de 24 hs. de aplicada la penicilina G benzatínica, las lesiones cutáneas o mucosas ya no transmiten treponemas.

Para identificar contactos con riesgo de transmisión, se debe tener en cuenta un periodo previo de 3 meses si la lesión del caso índice es compatible con una sífilis primaria, 6 meses si los síntomas son compatibles con sífilis secundaria y 1 año si es una sífilis latente temprana.

El alta definitiva se otorga tras 2 VDRL consecutivas no reactivas con 6 meses de diferencia.

Bibliografía

1. Vera I, Fernández Pardal P, Leiro V, Bermejo A. Chancros sífilíticos en el nuevo milenio: 217 (casos) razones para pensar en sífilis. Dermatol Argent 2012; 18(6):442-451.
2. Colasanti M, Leiro V, Bermejo A, Solís M. 55 casos de chancros sífilíticos múltiples. No tan infrecuentes. Presentación oral. XXXVI RADLA 2018. Cancún. México.
3. Bermejo A, Leiro V, Colasanti M, Solís Ramírez M, McGuire M, Olivares L. Sífilis secundaria, 590 dilemas resueltos. Med Cutan Iber Lat Am 2020; 48 (1): 21-28.



4. Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(5): e157-68.
5. Ministerio de Salud de la Nación. Diagnóstico y tratamiento de sífilis. Recomendaciones para los equipos de salud. Actualización 2019. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001408cnt-2019-08-30_guia-sifilis.pdf
6. Sífilis. Alerta Epidemiológica SE 30/2019. Secretaría de Salud de la Nación, Julio 2019.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report Recomm Rep* 2015;64(3):1-137.
8. Marra CM. Update on Neurosyphilis. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11(2):127-134.
9. Ho E. and Spudich S. Neurosyphilis and the impact of HIV infection. *Sex Health* 2015;12(2):148-54.
10. Ceriotto M, Vila M, Duran A, Moyano M. Utilización de penicilina benzatínica como tratamiento para la prevención de sífilis congénita en el primer nivel de atención de la salud. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Dirección Provincial de Programas Sanitarios. Dirección VIH-sida/ITS. OPS/OMS. http://www.paho.org/arg/images/gallery/penicilina_web.pdf?ua=1
11. Loewy M. Test de alergia a la penicilina: ¿Barrera en el tratamiento para de la sífilis? XVII Congreso Sociedad Argentina de Infectología (SADI), 2017.
12. Mauas R, Cassetti I, Bottaro E. Tratamiento de la sífilis temprana en pacientes infectados con VIH: una dosis de penicilina benzatínica es suficiente. *Actualizaciones en Sida e Infectología* 2014;22(83):10-17
13. Janier M, Hegyi V, Dupin N., et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1581-93.
14. Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2011;53 Suppl 3:S110-28.
15. Mauas R, Cassetti I, Bottaro E. Respuesta serológica de VDRL tras el tratamiento de sífilis en pacientes infectados con VIH. XIII Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), 2013. Poster Número 356.



HERPES GENITAL

Autores:

Dra. Viviana Leiro

Dr. Juan Poggio

Dra. Teresita Puentes



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

La importancia de la infección genital por el virus herpes simple (HSV) crece paulatinamente con un marcado aumento en la prevalencia de HSV-1 y HSV-2 a nivel mundial. La morbilidad, la naturaleza crónica de la infección con episodios de reactivación recurrente y las posibles complicaciones como el herpes neonatal, lo han convertido en una gran preocupación para los pacientes y la salud pública. La úlcera genital en la transmisión del HIV le otorga un énfasis adicional al significado del herpes genital (HG).

El HSV es transmitido frecuentemente por individuos que desconocen su infección o durante períodos de diseminación asintomática. Su diagnóstico permite tratar y aconsejar a los pacientes, previniendo la infección y transmisión por HSV y el herpes neonatal.

Recientemente, un número creciente de infecciones genitales primarias se han asociado a HSV-1, principalmente en mujeres jóvenes y hombres que tienen sexo con hombres.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por la presencia de vesículas o erosiones dolorosas agrupadas en ramillete.

En la mayoría de los casos, se acompaña de adenopatías regionales afegmáticas y dolorosas. En un 30% pueden presentar compromiso del estado general con fiebre, astenia, mialgias, parestesias sacras y cefalea.

La infección genital por HSV puede ser sintomática o asintomática. La infección sintomática incluye la infección primaria, el primer episodio no primario y los brotes recurrentes. La infección asintomática (o subclínica) prevalece e incluye la infección verdaderamente asintomática y los casos no diagnosticados.

Se debe tener presente que la mayoría de los pacientes no presentan síntomas clásicos y que la infección primaria y las recurrencias pueden ser asintomáticas. Hasta un 10% de los pacientes diagnosticados como infección primaria por clínica tiene serología para HSV-2 positiva, lo cual indica que serían episodios no primarios y que la adquisición del virus fue asintomática. La mitad de los pacientes reconocen síntomas prodrómicos.

Al año de diagnóstico, el 90 % de los pacientes con infección primaria por HSV-2 tendrá una recurrencia. Las recurrencias por HSV-1 son menos frecuentes.

Independientemente del tipo viral, la frecuencia de las recurrencias disminuye al cabo de 1 año.



Características Viroológicas

Los Virus Herpes Simplex tipo 1 y 2 (HSV 1 y 2) son virus a DNA envueltos que pertenecen a la sub-familia alphaherpervirinae de la familia Herpesviridae. Las diferencias entre los tipos se presentan en la distinta naturaleza antigénica de las proteínas que forman parte de su envoltura. El HSV- 1 está principalmente asociado a infecciones orales y el HSV- 2 a infecciones genitales, aunque ambos pueden causar lesiones en cualquiera de las dos regiones. Ambos tienen alto tropismo por las células epiteliales de la mucosa, que poseen receptores específicos para el ingreso de los dos tipos virales de herpes. De allí migran al tejido nervioso adyacente, persistiendo en estado de latencia.

La historia natural de la infección incluye un primer episodio de infección mucocutánea, con latencia en los ganglios dorsales y la posibilidad de presentar episodios de reactivación en determinadas condiciones.

Diagnóstico:

- Clínico
- Citológico (técnica de Tzanck)
- Histopatológico
- Viroológico

Diagnóstico Viroológico

La detección de HSV por el laboratorio involucra métodos directos que detectan el virus, un antígeno viral o ácido nucleico (DNA), y los métodos indirectos que detectan anticuerpos de naturaleza IgG o IgM.

Antígeno Viral:

- Inmunofluorescencia directa (IFD), es un test de diagnóstico rápido, operador dependiente, con una sensibilidad variable de 41-70% y una especificidad mayor del 95%.
- Inmunoensayo: es un ensayo comercial rápido, que no requiere la integridad de la muestra, con una sensibilidad variable entre 41-80% y una especificidad de 80% (menor que la IFD). Permite identificar el tipo viral.



Ambas pruebas requieren como muestra hisopados de lesiones ulcerativas, que se toman con hisopos de Dacron. El contenido de células es importante para la detección por esta metodología.

DNA HSV:

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en su formato clásico o en tiempo real (RT-PCR) permite la detección y tipificación de la cepa viral de Herpes y constituye actualmente el método de elección para el diagnóstico. La sensibilidad es de 97-98% con una especificidad de aproximadamente el 100%. La metodología RT-PCR permite diferenciar los tipos 1 y 2 en un mismo tubo de reacción, evita la contaminación y los resultados se obtienen en 3 horas.

No existen ensayos comerciales IVD ("In Vitro Diagnostic") por lo que es importante que las pruebas moleculares utilizadas sean validadas. Los criterios de validación a utilizar involucran los parámetros de sensibilidad, especificidad, límite de detección, de cuantificación, reproducibilidad y robustez. Las lesiones ulcerativas o las biopsias son las muestras con mayor rendimiento en el diagnóstico de infecciones herpéticas de origen genital.

Cultivos virales

El aislamiento viral en cultivo de células permite recuperar hasta el 90% de las cepas provenientes de lesiones herpéticas, dependiendo del tipo de muestra utilizada, de lesiones ulcerativas solamente se recupera un 70%. La demora en el transporte al laboratorio y la falta de refrigeración de las muestras afecta significativamente la recuperación viral.

El cultivo rápido ("Shell Vial") identifica la presencia de HSV dentro de las 24-48 horas.

El cultivo clásico identifica la cepa viral entre los 5-7 días y su sensibilidad está directamente relacionada con la calidad y tipo de muestra, el transporte y las condiciones del mismo. .

El hisopado de una lesión ulcerativa es la mejor muestra para el aislamiento viral.

Las células que se utilizan para el aislamiento de HSV son MRC5, Vero o cultivo primario de fibroblastos de Prepucio Humano (células PH).



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Indicación de pruebas de diagnóstico:

Pacientes con lesiones anogenitales, pacientes con síntomas compatibles con HSV, pacientes con pareja sexual con diagnóstico de herpes genital, pacientes con serología HIV positiva y mujeres embarazadas para prevenir el herpes neonatal.

Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes sin historia de herpes genital pero con serología positiva para HSV-2 tienen excreción viral.

Durante la infección primaria por HSV, el primer anticuerpo que se produce pertenece a la clase IgM. Esta respuesta IgM temprana es transitoria, en cambio, los anticuerpos IgG, que aparecen posteriormente, persisten en sangre de por vida y la mayoría de las pruebas serológicas se basan en su detección.

Ensayos serológicos

Los anticuerpos se forman durante las primeras semanas de infección y permanecen indefinidamente. De 50-90% de los adultos tienen anticuerpos contra HSV. Los ensayos serológicos pueden utilizarse para confirmar la infección por HSV en personas con historia conocida de infección herpética o en aquellos que tienen infecciones subclínicas o no distinguibles de otras etiologías.

Las pruebas pueden realizarse por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) o por Inmunoensayo (IE). Están disponibles ensayos comerciales que permiten tipificar, sin embargo estos ensayos tienen un bajo valor predictivo positivo.

Tratamiento

De elección

Formas leves/moderadas

Aciclovir 400 mg 3 veces x día VO (All).

Valaciclovir 1gr por día VO (All).

Duración: 7 a 10 días.

Formas graves o refractarias

Aciclovir 15 mg/kg/día IV u 400 mg, 5 veces por día VO (All).

Duración mínimo 7 días (All).



Alternativo

Foscarnet 40 mg/kg cada 8 hs IV O 60 mg/kg cada 12 hs IV o
Valaciclovir 1 gr cada 8hs VO.
Duración mínimo 10 días.

Droga	Vía	Infección Primaria	Episodio Recurrente	Supresión
Aciclovir	Oral	400 mg 3 veces x día 5 a 10 días	400 mg 3 veces x día x 3 a 5 días 800 mg 2 veces x día x 5 días 800 mg 3 veces x día x 2 días	400 mg 2 veces x día
Valaciclovir	Oral	500 mg 2 veces x día 5 a 10 días	500 mg 2 veces x día 3 días 1000 mg 1 vez x día 5 días	500 mg x día+ 1000 mg x día

+ Menos efectivo en pacientes con más de 10 episodios anuales

Estos tratamientos reducen el tiempo y duración de los síntomas, así como la excreción viral en pacientes con infección primaria, son efectivos para el tratamiento episódico y son útiles en la profilaxis. Los tratamientos supresivos pueden ser suspendidos luego de 1 año, dado que las recurrencias disminuyen en ese lapso de tiempo.

Pacientes con infección por HIV

No está indicada la profilaxis primaria.

Manejo del primer episodio: aciclovir 400 mg 5 veces al día por 7-10 días o valaciclovir 500-1000 mg dos veces por día por 10 días.

Profilaxis secundaria: en pacientes que tienen recurrencias (más de 6 episodios por año) o presentaciones con formas graves puede administrarse terapia supresiva con aciclovir 400 mg 2 veces por día VO (AII) o valaciclovir 500 mg 2 veces x día VO (AI).

Los pacientes que reciben ganciclovir, foscarnet o cidofovir no necesitan profilaxis.



Embarazo

Ver capítulo ITS en embarazo

Prevención

- Informar sobre el riesgo de transmisión durante la excreción viral asintomática
- Aconsejar que comparta su status de infección con su pareja
- El uso de preservativo se asocia con disminución del riesgo de adquirir herpes genital
- La circuncisión masculina reduce la incidencia de HSV -2

Vacunas

El HSV establece infección latente y se reactiva periódicamente causando infecciones recurrentes por lo cual se proponen vacunas profilácticas y terapéuticas.

Dado que HSV-1 es una causa frecuente de infección genital, las vacunas profilácticas necesitan proteger contra HSV-1 y HSV-2. Las vacunas terapéuticas están dirigidas a HSV-2 que tiene mayor capacidad de reactivarse. GEN-003 es una vacuna terapéutica candidata para el HSV-2 que contiene un fragmento de proteína celular infectada 4 (ICP4.2), un mutante por delección de la glicoproteína D2 (gD2 TMR) y el adyuvante Matrix-M2. En un ensayo clínico de fase 1 / 2a de rango de dosis, la inmunización con GEN-003 redujo la excreción viral y el porcentaje de días de lesiones herpéticas informadas. Aún no se han identificado correlatos inmunes de la actividad antiviral. No hay disponibles vacunas comerciales al momento de publicación de este documento.

Bibliografía:

1. Kimberlin D. W., Rouse D.J. Genital Herpes. N Engl J Med 2004; 350: 1970-1977.
2. Corey L., Wald A, Celum C, Quinn T C. The effects of herpes simplex virus 2 on HIV acquisition and transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 35:435- 445.
3. Wald A., Zeh J., Selke S, et al. Reactivation herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. N Engl J Med 2000; 342:844-850.
4. Garnett G P, Dubin G, Slaoui M , et al. The potencial epidemiological impact of a genital herpes vaccine for women. Sex Transm Infect 2004; 80: 24-29.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

5. Wald A., Huang M. L., Carrel D., Selke S. et al. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces : comparison with HSV isolation in cell culture . J Infect Dis 2003; 188: 1345-1351.
6. Ashley R.L. Performance and use of HSV type specific serology test kETS. Herpes 2002; 9: 38-45.
7. Wald A., Ashley –Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus HSV -1 and HSV-2 infection. Clin Infect Dis.2002; 35: S173-S182.
8. Kimberlin D. W. Vertical transmission of HSV. Int J STD AIDS 2002; 13 Suppl 1:60-60.
9. Corey L., Wald A, Patel R,et al. Once daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N Engl J Med 2004; 350:11-20.
10. Corey L., Ashley R.; Prevention of herpes simplex virus type 2 transmission with antiviral therapy. Herpes 2004; 11 Suppl 3.170a-174a.
11. Centers for the Diseases Control and Prevention (CDC) Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015 MMWR 2015 <<http://www.cdc.gov/std/treatment/2015/>
12. Douglas D. Valaciclovir helpful against herpes in pregnant woman Am J Obstet Gynecol 2006; 194:774- 78116.
13. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. N. Engl. J. Med. 2009 360(13):1298–1309.
14. Elena Anzivino, Daniela Fioriti, Monica Mischitelli, Ana Bellizzi, Valentina Barucca, Fernanda Chiarini and Valeria Pietropaolo Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. Virology Journal 2009, 6:40.
15. M Domeika, M Basmakova, A Savicheva, N Kolomiec, E Sokolovskiy, A Hallen, M Unemo, RC Ballard, Eastern European Network for sexual and Reproductive Health. Guidelines for the laboratory diagnosis of genital herpes in eastern European countries. Euro surveillance 2010;15(44):1-7.
16. Scoular A. Using the evidence base on genital herpes: optimizing the use of diagnostic tests and information provision. Sex Transm Infect 2002;78(3):160-165.
17. Cusini M, Ghislanzoni M. The importance of diagnosing genital herpes. J Antimicrob Chemother 2001;47:9-16.
18. Kriebs J M; Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management. J Midwifery Womens Health 2008, 53:202-208.
19. John G. Beaman, Genital Herpes: a Review. Am Fam Physician 2005;72:1527-34.
20. Ryder N, Jin F, McNulty A M, Grulich A E, et al. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men. Sex Transm. Infect 2009; 85: 416-419.
21. Gnann J, Whitley R J. Genital Herpes. N Engl J Med 2016; 375(7):666-674.
22. Groves M J. Genital herpes: a review. Rev. American Family Physician 2016; 93(11):928-934.
23. Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, et al. European Guideline for the management of genital herpes, 2010. International Journal of STD & AIDS 2011; 22: 1-10.
24. Flechtner JB, Long D, Larson S, et al. Immune responses elicited by the GEN-003 candidate HSV-2 therapeutic vaccine in a randomized controlled dose-ranging phase 1/2a trial. Vaccine 2016; 34:5314–20.
25. Bernstein DI, Wald A, Warren T, Fife K, et al. Therapeutic Vaccine for Genital Herpes Simplex Virus-2 Infection: Findings From a Randomized Trial .The Journal of Infectious Diseases, 2017;215: 856–864.
26. Cohen JL. Vaccination to reduce reactivation of herpes simplex virus 2. J Infect Dis 2017; 215:844-6.



LINFOGRANULOMA VENÉREO

Autores:

Dra. Luciana De La Rosa

Dra. Laura Svidler López

Dr. Jorge Víctor Martínez

Dra. Stella Maris Oliva



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Introducción

El linfogranuloma venéreo (LGV) o enfermedad de Durand-Nicolas-Favre es una entidad poco frecuente provocada por los serotipos L1, L2 o L3 de *Chlamydia trachomatis* (CT), una bacteria intracelular obligada. Estos serotipos a diferencia de los serogrupos A - K de CT que comprometen únicamente las membranas mucosas, invaden el tejido conectivo y los linfáticos e inducen una marcada respuesta inflamatoria con mayor morbilidad; en los últimos años se han observado aumento de los casos provocados por el subgrupo L2b¹⁻³. El LGV es una enfermedad ulcerativa, transmitida por contacto sexual no protegido genital, anal u oral. En su forma clásica, es endémica en el África sub-Sahariana, India, Papua Nueva Guinea e islas del Caribe; en estas regiones hasta el 20% de las úlceras genitales son atribuibles a LGV. Aunque rara en los países industrializados, ha emergido en los centros urbanos afectando principalmente a la población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) infectados con HIV⁴.

En el año 2003, se reportaron brotes de casos de LGV en Holanda, principalmente en la forma de proctitis en HSH infectados con HIV5. Posteriormente, un número creciente de casos fue reportado en otros países de Europa Occidental y América por lo que en la actualidad ya se considera una infección endémica en estas regiones; muchos de estos casos fueron provocados por el subgrupo L2b de CT⁶⁻¹².

En agosto de 2018, el Ministerio de Salud de Nación emitió una alerta respecto a la emergencia de un brote de estas mismas características en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires^{13, 14}.

Los factores de riesgo para contraer LGV incluyen:

- Pareja sexual nueva / múltiples parejas sexuales
- Antecedentes de ITS
- Presencia de otra ITS
- Uso de anticonceptivos orales
- No utilización de métodos anticonceptivos de barrera (preservativo)
- Adolescencia

En la población de HSH se han descripto otros factores de riesgo adicionales, a saber¹⁵.

- Sexo grupal OR: 5.7 (IC 95%1.5–21.8) p = 0.01
- Sexo con pareja HIV (+) OR: 3.2 (IC95% 1.1–9.3) p = 0.03
- Contacto oro-anal¹⁶⁻¹⁸
- Uso de saliva como lubricante en la práctica ano receptiva.



Cuadro clínico:

Comprende tres estadios:

Estadio I:

Luego de un periodo de incubación de 1 a 5 semanas, aparece una pápula indolora, úlcera o pústula ano genital o extragenital, de tamaño variable (1 a 5 mm) en el sitio de inoculación que involucra el epitelio únicamente, que suele pasar desapercibida y que cura espontáneamente en 2 a 3 días¹⁹. Dependiendo del sitio de inoculación (tracto urinario, genital o recto anal) serán los síntomas: disuria, poliaquiuria, secreción mucopurulenta por uretra, cérvix o ano.

Estadio II:

Luego de 2 a 6 semanas de la lesión primaria, comienza la diseminación linfática y aparición de adenitis regionales dolorosas, en la cadena femoral unilateral que conforman aglomerados de gran tamaño conocidas como "bubones" (síndrome inguinal) que pueden simular un síndrome linfoproliferativo^{20,21}; con mayor frecuencia unilaterales, con signos de flogosis en la piel y frecuentemente con el característico "signo de la ranura", es decir el desarrollo de adenopatías a los lados del ligamento inguinal lo que provoca una tumefacción inguinal con una depresión lineal central. Estas lesiones pueden evolucionar hacia un reblandecimiento y fistulización, pudiendo cursar con periodos de cicatrización y re-fistulización. En HSH puede observarse en este estadio, proctitis acompañante. Este cuadro, se caracteriza por secreción anal, tenesmo, dolor anal o cólico abdominal y constipación; de todas maneras la proctitis del LGV puede ser asintomática en aproximadamente 25% de los casos¹⁵. Raramente, puede manifestarse como síndrome febril prolongado^{22, 23}

Estadio III:

Se observa con menor frecuencia y puede presentarse hasta 20 años después, especialmente en pacientes no tratados. Esta forma es más común en mujeres, debido a la ausencia de síntomas durante las dos primeras etapas. Se caracteriza por una respuesta inflamatoria crónica y destrucción tisular. Se extiende a tejidos peri-ganglionares y órganos adyacentes, ocasionando úlceras en vagina y vulva, que pueden evolucionar a la fibrosis deformante. A nivel rectal pueden producirse estenosis, que pueden ser tempranas, y abscesos peri rectales. Las estenosis y los tractos fistulosos pueden conducir



a una obstrucción linfática crónica, que ocasiona linfedema y elefantiasis de genitales externos y a nivel anal, linforroides y que pueden aparecer en períodos muy variados entre 1 a 20 años.

Si bien esta es la presentación clásica de la enfermedad, cuando la inoculación primaria es a nivel anorrectal, el cuadro clínico puede variar en gravedad desde formas asintomáticas, oligosintomáticas^{24,25}, y en otro tanto manifestarse por úlcera o fístula anal, proctitis o proctocolitis inicial, con dolor anorrectal, secreción purulenta, tenesmo, sangrado, constipación o diarrea; la estenosis rectal puede ser temprana, pudiendo observarse dentro del primer año del inicio de los síntomas¹³.

Diagnóstico

Se basa en la presunción clínica. El Ministerio de Salud de Nación considera caso sospechoso a *“persona de cualquier edad y sexo que presenta uno o más de los siguientes signos o síntomas: proctitis o linfadenopatía inguinal o femoral, o bubón o úlceras genitales, anales o rectales (en el caso de que se hayan descartado sífilis y herpes genital), o contacto sexual con un caso probable o confirmado de LGV hasta 60 días previos al inicio de los síntomas.”*

Desde agosto de 2018 es una enfermedad de notificación obligatoria²⁶.

Debe solicitarse el panel serológico para descartar otras ITS, puede coexistir particularmente con sífilis. En ocasiones, puede resultar difícil diferenciarlo de enfermedad inflamatoria intestinal.

Históricamente, el cultivo en tejido era el único método diagnóstico aceptado, pero teniendo en cuenta su baja sensibilidad tiende a ser reemplazado por otros métodos. Actualmente el diagnóstico se basa en la detección de CT mediante métodos indirectos de búsqueda de anticuerpos o directos como las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) dentro de las cuales la reacción en cadena de polimerasa (PCR) es la más utilizada, y que no requiere de métodos invasivos para obtener las muestras.

Tipos de muestras

- Hisopado de lesión
- Aspirado del bubón
- Hisopado rectal



- Hisopado faríngeo
- Hisopado uretral, cervical y/o vaginal
- Primer chorro de orina (hombres)

Métodos:

Directos: Se realizan en muestras de hisopados uretral, cervicovaginal, rectal, de fauces o aspirados de los bubones.

- Cultivo: Se basa en el cultivo en células Mc Coy o Hela 229. No se encuentra disponible en todos los laboratorios, es un método laborioso y costoso.
- PCR: Confirma la presencia del ADN de CT. Se realiza extracción de ADN, PCR en tiempo real para la detección de marcadores moleculares de CT, Nested PCR del gen ompA para confirmar la detección y obtener productos de amplificación para la genotipificación y RFLP para asignar biovar (TRIC o LGV).

Indirectos:

La serología es de poca utilidad en el diagnóstico de las infecciones del biovar TRIC de *C. trachomatis*. La detección de la presencia de IgM puede utilizarse en el diagnóstico del linfogranuloma venéreo.

La técnica más empleada es la micro-inmunofluorescencia (MIF). Ante la sospecha de un caso de LGV debe hallarse un título mayor a 1/256 o un aumento del título de cuatro veces en 2-3 semanas.

La fijación de complemento (sensibilidad 80% con títulos 1/64 o mayores). No distingue a que serovariedad de CT corresponde. No ha sido validada para las formas de proctitis / proctocolitis. No se utiliza en la actualidad.

(Ver capítulo 14 "Infecciones por Clamidia").

¿A quién realizar un test diagnóstico?²⁷

Características clínicas	Población
Sintomáticos	Casos con cuadro clínico compatible
Asintomáticos	Contactos con caso índice
	HSH bajo PrEP
	HSH con sexo anal receptivo sin método de barrera



Tratamiento y Profilaxis

Tratamiento de los casos sintomáticos

Tratamiento de elección	Duración	Comentarios
Doxiciclina 100 mg. VO cada 12 hs	21 días	-Idealmente debe iniciarse el tratamiento en el sitio de atención como terapia directamente observada
Tratamiento alternativo	Duración	
-Doxiciclina 100 mg. VO cada 12 hs	7 a 14 días	-Drenaje de bubones por punción (evitar escisión quirúrgica por mayor riesgo de fístula)
-Azitromicina 1g VO por semana*	3 semanas (formas rectales)	-No prolongar el tratamiento en caso de fibrosis o fístulas
-Azitromicina 1 g*	Única dosis	
-Eritromicina 500 mg c/ 6 hs*	21 días	-No se recomienda prolongar la duración del tratamiento en los pacientes infectados con HIV
-Moxifloxacina 400 mg/día*	21 días	

Tratamiento de los casos asintomáticos

Tratamiento de elección	Duración	Comentarios
Doxiciclina 100 mg. VO cada 12 hs	21 días	-
Doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs	7 a 14 días	



Tratamiento durante embarazo y lactancia	Duración	Comentarios
Eritromicina 500 mg VO cada 6 hs	21 días	-
Tratamiento alternativo		
Azitromicina# 1 gr VO por semana	3 semanas	
Azitromicina# 1 gr VO	Dosis única	

No hay datos en embarazadas de tratamiento con azitromicina

*Realizar Test de cura en tratamientos alternativos

Manejo de los contactos:

Deben ser evaluadas y tratadas las parejas sexuales de los últimos 60 días que preceden a la aparición de los síntomas. Sin embargo, si la pareja más reciente fue más allá de los 60 días del inicio de los síntomas del caso índice, debe testearse y tratarse igualmente.

El Ministerio de Salud de la Nación recomienda que toda persona que haya tenido contacto sexual con una persona con diagnóstico de LGV dentro de los 60 días previos al inicio de los síntomas, debe ser examinado y testeado para *C. trachomatis* en uretra, cérvix y/o ano según sitio anatómico de exposición y recibir tratamiento con azitromicina 1 g VO única dosis o doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs. durante 7 días. Se debe evitar el contacto sexual sin protección.

Para evitar reinfección, las parejas sexuales del caso índice pueden reiniciar relaciones sexuales cuando hayan transcurrido 7 días de tratamiento con una dosis de 1 gr de azitromicina o luego de completar un tratamiento de 7 días, siempre que haya desaparición de los síntomas²⁸. El Ministerio de Salud recomienda evitar contacto sexual sin utilización de métodos de barrera mientras la lesión se encuentre activa.

Para la localización rectal y en el actual contexto de brote a predominio de cepas LGV en el grupo de HSH HIV+, se indica realizar tratamiento para LGV, frente a la imposibilidad de identificar el genotipo de CT²⁹.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Manejo en embarazo y lactancia

Se recomienda tratamiento con eritromicina (estearato o etilsuccinato) durante 3 semanas. El tratamiento con azitromicina sería útil sin embargo, no hay datos en embarazadas. En algunos casos puede requerirse la realización de cesárea debido a la fibrosis que produzca estrechez del canal del parto³⁰⁻³¹. (Ver capítulo ITS en embarazo).

Conclusiones

LGV es responsable de casos proctitis grave en la población de HSH que tiene relaciones sexuales no protegidas, pero también puede manifestarse con síntomas leves o cursar de manera asintomática. Se manifiesta también por lesiones ulceradas anogenitales, linfadenitis o abscesos ganglionares. Responde favorablemente a la antibioticoterapia, sin embargo, las complicaciones pueden requerir otro tipo de manejo. Frente a la imposibilidad de identificar el genotipo de CT, realizar tratamiento para LGV. La utilización de métodos de barrera es esencial para la prevención.

Bibliografía:

1. -Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29:917-25.
2. -Kendall BA, Tardif KD, Schlager R Chlamydia trachomatis L serovars and dominance of novel L2b ompA variants, U.S.A. *Sex Transm Infect*. 2014; 90:336. doi: 10.1136/sextrans-2013-051478
3. -Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29:917-25.
4. - Ndeikoundam Ngangro N, Viriot D, Fournet N et al Bacterial sexually transmitted infections in France: recent trends and patients' characteristics in 2016. *Euro Surveill*. 2019; doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1800038
5. - Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar I2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:996-1003
6. -Saxon C , Hughes G, Ison C Asymptomatic Lymphogranuloma Venereum in Men who Have Sex with Men, United Kingdom *Emerg Infect Dis* 2016;22 :112-15
7. -de Vrieze NH, de Vries HJ Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12:697-704
8. -De Baetselier I1, Tsoumanis A2, Verbrugge R3 et al Lymphogranuloma venereum is on the rise in Belgium among HIV negative men who have sex with men: surveillance data from 2011 until the end of June 2017. *BMC Infect Dis*. 2018; 18:689.
9. -Pathela P, Jamison K, Kornblum J et al. Lymphogranuloma Venereum: An Increasingly Common Anorectal Infection Among Men Who Have Sex With Men Attending New York City Sexual Health Clinics. *Sex Transm Dis*. 2019 ;46: e14-e17



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

10. -de Vrieze NH, van Rooijen M, Schim van der Loeff MF et al. Anorectal and inguinal lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in Amsterdam, The Netherlands: trends over time, symptomatology and concurrent infections. *Sex Transm Infect.* 2013;89:548-52
11. -Koedijk FD, de Boer IM, de Vries HJ et al. An ongoing outbreak of lymphogranuloma venereum in the Netherlands, 2006-2007. *Euro Surveill.* 2007 19;12: E070419.2
12. -Templeton DJ, Ressler KA, Hope K et al. Enhanced surveillance of a lymphogranuloma venereum outbreak in Sydney 2010-2012. *Aust N Z J Public Health.* 2016; 40:368-70.
13. - La Rosa L, Svidler López L, Entrocassi AC et al. Polimorfismo clínico de linfogranuloma venéreo anorrectal en la Ciudad de Buenos Aires. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2018; 78: 207-10.
14. -López LS, La Rosa L, Entrocassi AC et al. Rectal Lymphogranuloma Venereum, Buenos Aires, Argentina. *Emerging Infectious Diseases* 2019; 25:598-599
15. - de Vries HJ1, van der Bij AK, Fennema JS Lymphogranuloma venereum proctitis in men who have sex with men is associated with anal enema use and high-risk behavior. *Sex Transm Dis.* 2008 ;35:203-8
16. - de Vries HJ.The Enigma of Lymphogranuloma Venereum Spread in Men Who Have Sex With Men: Does Ano-Oral Transmission Plays a Role? *Sex Transm Dis.* 2016; 43:420-2.
17. -de Vries HJC.Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32:43-50
18. -Gaspari V, Marangoni A, D'Antuono Pharyngeal Chlamydia and gonorrhea: a hidden problem *A Int J STD AIDS.* 2019; 30:732-738.
19. - Stoner BP, Cohen SE.Lymphogranuloma Venereum 2015: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clin Infect Dis.* 2015 ;61 Suppl 8: S865-7.
20. -Promer K, Pillay A, Chi KH et al. Case of inguinal lymphogranuloma venereum imitating malignancy on CT imaging. *Radiol Case Rep.* 2019; 14:581-583
21. - Sullivan B, Glaab J, Gupta RT et al. Lymphogranuloma venereum (LGV) proctocolitis mimicking rectal lymphoma. *Radiol Case Rep.* 2018; 13:1119-1122
22. - Atkinson K1, Bradshaw DM, Nwokolo N. A patient with rectal discharge and fever.*BMJ.* 2011 ;343: d5981;
23. -Giorgio PL y cols. FOD en paciente viviendo con VIH con diagnóstico de Pseudotumor rectal por Chlamydia Trachomatis . Poster. XVII Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Mar del Plata 15 a 17 de junio de 2017
24. -Saxon C, Hughes G, Ison C; UK LGV Case-Finding Group. Asymptomatic Lymphogranuloma Venereum in Men who Have Sex with Men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22:112-116.
25. -Crowell TA1,2, Hardick J3, Lombardi K et al Asymptomatic lymphogranuloma venereum among Nigerian men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* 2018; 94:578-581.
26. - Casos de linfogranuloma venéreo (LGV) en Argentina. 2018. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/alerta_linfogranuloma_venereo_se332018.pdf
27. -de Vries HJC et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. doi: 10.1111/jdv.1572
28. - <https://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>
29. - Hocking JS, Kong FYS, Timms P et al. Treatment of rectal chlamydia infection may be more complicated than we originally thought. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 961-64.
30. - Costa MC, Bornhausen Demarch E et al Sexually transmitted diseases during pregnancy: a synthesis of particularities *An Bras Dermatol.* 2010; 85:767-82
31. - UpToDate®. Lymphogranuloma venereum. Treatment during pregnancy. Consultado 12 de octubre de 2019



CHANCRO BLANDO

Autores:

Dr. Matías Caradonti

Dr. Jorge Martínez

Dra. Stella Oliva



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Introducción

El chancro blando o chancroide es una infección de transmisión sexual caracterizada por la presencia de una ulceración dolorosa genital y adenopatía inflamatoria inguinal. Es producida por *Haemophilus ducreyi*, una bacteria anaerobia facultativa Gram negativa difícil de identificar; requiere de medios de cultivo especiales para su identificación cuya sensibilidad es inferior al 80%¹.

Epidemiología

se ha observado de manera endémica en ciertas regiones de Asia, África y América latina; existe un importante subregistro, por lo que no se conoce con exactitud la prevalencia mundial. En nuestro país tampoco se conocen datos debido al subregistro de casos, entre otros motivos, por la dificultad en el diagnóstico. Estudios utilizando métodos moleculares observaron una disminución de los casos en las últimas décadas, aunque se cree que el aumento del turismo internacional puede tener un impacto en el aumento de los casos, ya que, se ha estimado que hasta un 50% de los viajeros tienen relaciones sexuales casuales durante un viaje²⁻⁶. Asimismo y considerando el aumento de varias enfermedades de transmisión sexual observado en la población que utiliza profilaxis pre-exposición frente al HIV (PrEP),⁷⁻⁹ es posible que también aumenten los casos de chancroide.

Cuadro Clínico

Clásicamente, el período de incubación es de 2 a 7 días, pudiendo oscilar entre 1 y 21 días, luego de lo cual aparece una lesión papular que evoluciona en pocos días a pústula, para finalmente transformarse en una o más úlceras dolorosas en el sitio de inoculación, similar a un chancro sifilítico. Las lesiones suelen ser de tamaño variable, pudiendo llegar hasta 5 cm de diámetro, de bordes definidos o irregulares, con secreción purulenta en la base. Pueden presentarse en forma especular ("signo del beso") como consecuencia de auto-inoculación. En el hombre, se ubican con mayor frecuencia en el prepucio, surco balano-prepucial y frenillo, y en la mujer, en los labios mayores de la vagina, con menor frecuencia puede aparecer en el cuello uterino¹⁰. Pueden observarse úlceras perianales, en hombres que



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

tienen sexo con hombres. Estas lesiones tienen una tasa de transmisión estimada en aproximadamente 50%. Se ha observado portación asintomática en mujeres en 2 a 4%, por lo que puede actuar como reservorio^{2, 10}.

Un 30% a 50 % de los casos, presenta inflamación de los ganglios linfáticos inguinales (bubón), generalmente unilaterales, de características fluctuantes y que pueden fistulizar. En pacientes con infección por HIV sin TARV y con enfermedad avanzada, pueden observarse mayor número de úlceras y en muchos casos atípicas y de lenta resolución.

Se han observado casos de úlceras crónicas en miembros inferiores en niños de islas del pacífico (Samoa y Wanutu),^{11,12} así como infección mediante inoculación directa en piel en modelos experimentales.¹³

Diagnóstico:

El diagnóstico es clínico (presencia de una o más úlceras genitales dolorosas) y bacteriológico, mediante el aislamiento de la bacteria del exudado de la úlcera o del material de punción de los bubones.

Debido a que se trata de una enfermedad de transmisión sexual SIEMPRE debe realizarse la búsqueda directa de otras ITS en las lesiones (HSV, Treponema pallidum) e indirecta mediante pruebas serológicas (hepatitis C, hepatitis B, sífilis y HIV).

Se estima que alrededor de un 10 % de los casos de chancroide tienen co-infección con sífilis o herpes simple.

La presencia de una lesión ulcerada en genitales masculinos incrementa en 10 a 50 veces el riesgo de transmitir HIV, mientras que una lesión ulcerada en genitales femeninos aumenta el riesgo de transmitir el HIV en 50 a 300 veces¹⁴.

El aislamiento del H ducreyi es dificultoso, y la realización de la tinción de GRAM de la úlcera tiene baja sensibilidad y especificidad por lo que no está recomendada.

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) han permitido el diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad. Utilizando PCR se ha podido demostrar la presencia simultánea de Treponema pallidum en la úlcera genital. Sin embargo, estas técnicas no están disponibles comercialmente. No existen pruebas serológicas para el diagnóstico.



Teniendo en cuenta estas dificultades para el diagnóstico etiológico se propone, con fines clínicos y de vigilancia, incluir los casos probables que se identifican utilizando los siguientes criterios ¹⁵:

- 1) Presencia de una o más úlceras genitales, dolorosas, con signos característicos de úlcera por chancroide, con adenopatía regional
- 2) Ausencia de hallazgos orientadores de sífilis en la lesión, mediante la realización de fondo oscuro o serología realizada dentro de los 7 días de la aparición de la úlcera
- 3) Ausencia de infección por HSV mediante técnicas disponibles (preferentemente moleculares o inmunofluorescencia)

Tratamiento

Debido a que se trata de una enfermedad de transmisión sexual, siempre deben recomendarse medidas de prevención y modificación de las conductas de riesgo.

Esto toma especial relevancia en la población de personas incluidas en programas de PrEP, en los que se ha observado aumento de las ITS.

El tratamiento debe iniciarse ante la sospecha clínica ya que el tratamiento adecuado resuelve la infección, aunque en casos avanzados puede curar con cicatrización. ^{16,17}

Tratamientos recomendados ¹⁸

Tratamiento de elección	Dosis/Vía/Duración	Nivel de la recomendación
Azitromicina	1 gr VO única dosis	AI
Ceftriaxona	250 mg IM única vez	AI
Tratamiento alternativo	Dosis/Vía Duración	Nivel de la recomendación
Ciprofloxacina	500 mg c/12 hs VO por 3 días	BI
Eritromicina	500 mg c/6 hs VO por 7 días	BI



Todos los tratamientos citados alcanzan una curación del 90% debido a su fácil administración, pero la eritromicina tiene una menor adherencia debido a efectos adversos.

En úlceras grandes, puede requerirse más de 2 semanas de tratamiento. Las adenopatías grandes y fluctuantes pueden requerir punción aspiración para una completa resolución. Se recomienda que, en caso de realizar estas maniobras, sea bajo tratamiento antimicrobiano. Es importante mantener la antisepsia de la región inguinal para evitar sobreinfecciones.

Se debe realizar testeo y seguimiento posterior para otras ITS incluyendo: sífilis, HBV, HCV y HIV.

Los pacientes no circuncidados y los pacientes con infección por HIV responden más lentamente al tratamiento tradicional.

Los pacientes deben ser examinados 3-7 días después de iniciado el tratamiento para asegurar la resolución de la signo-sintomatología. Si el tratamiento es exitoso, la sintomatología mejora a los 3 días y los signos a los 7 días del tratamiento. Si no es así, se deben considerar las siguientes posibilidades:

1. Diagnóstico incorrecto
2. Paciente coinfectado con otra ITS
3. Paciente coinfectado con HIV
4. Incumplimiento del tratamiento
5. Resistencia del H. ducreyi al tratamiento antibiótico prescripto (se han descrito reportes de resistencia a ciprofloxacina o eritromicina).¹⁵

Manejo de los contactos

Las parejas sexuales de los pacientes con chancroide deben ser examinados y tratados, siempre que hayan tenido contacto sexual con el paciente durante los 10 días previos del inicio de los síntomas.^{15,17,18}

Manejo de la embarazada

Ver capítulo de ITS en embarazo

Infección HIV

Los pacientes HIV positivos que tienen chancroide, deben ser monitoreados muy de cerca debido a la presencia de úlceras de lenta resolución y las fallas de tratamiento. Si bien algunos autores recomiendan extender la duración del tratamiento ya sea con ceftriaxona o azitromicina en estos casos, esto no está establecido; algunos especialistas prefieren utilizar eritromicina durante 7 días. Por lo mencionado previamente, se recomienda realizar seguimiento semanal hasta que se logre verificar la mejoría de las lesiones genitales e inguinales.



Bibliografía:

1. -Can AN The laboratory diagnosis of *Haemophilus ducreyi*. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16:31-4.
2. -Lewis DA. Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of *Haemophilus ducreyi* - a disappearing pathogen? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12:687-96
3. -Mungati M, Machiha A, Mugurungi O et al The Etiology of Genital Ulcer Disease and Coinfections with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Zimbabwe: Results From the Zimbabwe STI Etiology Study. *Sex Transm Dis*. 2018; 45:61-68.
4. -González-Beiras C, Marks M, Chen CY, Roberts S, Mitjà O Epidemiology of *Haemophilus ducreyi* *Infections Emerg infect Dis* 2016; 22: 1-8
5. -Korzeniewski K, Juszcak D. Travel-related sexually transmitted infections. *Int Marit Health*. 2015; 66:238-46
6. -Copeland NK, Decker CF. Other sexually transmitted diseases chancroid and donovanosis. *Dis Mon*. 2016; 62:306-13
7. -Hoorneborg E, Coyer L, Achterbergh RCA et al Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPREP: 2 year results from a demonstration study. Amsterdam PrEP Project team in the HIV Transmission Elimination Amsterdam (H TEAM) Initiative. *Lancet HIV*. 2019 ;6:e447-e455
8. -Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J et al Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. *PrEPX Study Team. JAMA*. 2019 ;321:1380-1390
9. -Nguyen VK, Greenwald ZR, Trottier H et al Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS*. 2018 ;32:523-530.
10. -Cabral Soto JJ, Cruz Palacios C, Ramos Alamillo, Ruiz Gomez PF. Atlas de ITS, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento Modulo II. ITS de origen bacteriano; Capítulo V; Infección por chancroide;2006; 43-451.-Ussher JE, Wilson E, Campanella S, Taylor SL, Roberts SA *Haemophilus ducreyi* Causing Chronic Skin Ulceration in Children Visiting Samoa *Clin Infect Dis* 2007; 44:e85-e87
12. -McBride WJ1, Hannah RC, Le Cornec GM, Bletchly C Cutaneous chancroid in a visitor from Vanuatu *Australas J Dermatol*. 2008 ;49:98-9.
13. -Al-Tawfiq JA1, Harezlak J, Katz BP, Spinola SM Cumulative experience with *Haemophilus ducreyi* 35000 in the human model of experimental infection. *Sex Transm Dis*. 2000;27:111-4.
14. -Hayes RJ, Schulz KF, Plummer FA The cofactor effect of genital ulcers on the per exposure risk of HIV transmission in sub-Saharan Africa..*J Trop Med Hyg*. 1995;98:1-8.
15. -2015 Sexually transmitted diseases Treatment Guidelines Center for Diseases Control and Prevention Morbidity Mortality Weekly report (MMWR) Recommendation & Reports; <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>
16. -Annan NT, Lewis DA. Treatment of chancroid in resource-poor countries. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3:295-306
17. -Tom W, Aoki F, Díaz Mutoma F, Ferenczy A et al. Updates. The Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. 2006 edition
18. -Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Mayans MV, Moi H 2017 European guideline for the management of chancroid. *Int J STD AIDS*. 2017; 28:324-329.



GRANULOMA INGUINAL

Autores:

Dra. Patricia Galarza

Dra. Viviana Leiro

Dr. Jorge Martínez

Dra. Stella Maris Oliva



Introducción

El granuloma inguinal o Donovanosis es una enfermedad infecciosa, ulcerativa e invasora de la zona anogenital. Es causada por una bacteria Gram negativa intracelular *Klebsiella granulomatis*, antes denominada *Calymmatobacterium granulomatis*.¹⁻⁴

Es una enfermedad endémica de regiones tropicales y subtropicales, aunque ha sido descrita en otras latitudes, y se considera actualmente una infección en extinción. Afecta con mayor frecuencia a hombres en una relación hombre mujer de 2:1.⁵

Se han reportado 21 casos en Italia entre 2006 y 2015, 20 de ellos en pacientes inmigrantes, la mayoría eran provenientes de África; con niveles socioeconómicos bajos y escasa higiene. De ellos, 19% presentaban co-infección con HIV.⁶

Recientemente, se han reportado casos en Nueva Guinea, Sudáfrica, Brasil e India, con una marcada disminución de los casos en la población indígena de Australia donde se habían observado casos previamente.⁷ Raramente se ha observado en EEUU. En Argentina, son pocos los casos publicados. Se ha cuestionado si la única vía de adquisición es a través de relaciones sexuales, ya que la aparición de la infección en parejas sexuales de casos índices varía ampliamente pudiendo llegar al 50%.

Formas clínicas

No se conoce con exactitud el período de incubación, de acuerdo a un modelo de inoculación experimental se calcula que podría ser de 50 días, variando entre 1 y 360 días.⁸ Luego del periodo de incubación, aparece una pápula de superficie eritematosa y consistencia elástica o un nódulo subcutáneo, que al cabo de algunos días se ulcera. La región genital está comprometida en el 90% de los casos, mientras que un 10% afecta a la región inguinal o pelviana.⁹ Se observa compromiso de la a región anal en 5 a 10% de los casos; se puede observar afectación de otras áreas en 1 a 6% de los casos.^{10,11}

Raramente, se han descripto casos de mastoiditis, meningitis¹², compromiso del conducto auditivo externo¹³ labios, encías, mejilla, paladar¹⁴ faringe, pie¹, articulaciones¹⁶, columna vertebral¹⁷, pared abdominal¹⁸, pulmón, hígado y bazo; los mismos pueden producirse por contigüidad, auto-inocula-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

ción en sitios alejados en la piel, diseminación hematógena, linfática o del canal del parto.^{19,20}

Pueden observarse cuatro formas de presentación:²¹

1. - *Forma ulcero-granulomatosa*: es la más frecuente y se caracteriza por una úlcera única o úlceras múltiples, rojizas, indoloras de tipo carnosas, que sangran fácilmente al tacto.
2. - *Forma verrugosa o hipertrófica*: se caracteriza por presentar úlceras con bordes elevados, irregulares, en algunos casos con apariencia de nuez.
3. - *Forma necrótica*: es una lesión ulcerada profunda con fondo necrótico maloliente.
4. - *Forma esclerótica*: presenta fibrosis extensa con tejido cicatrizal. En el hombre se localiza con mayor frecuencia en el surco balanoprepucial, frenillo y el glande; en la mujer en labios mayores, menores, horquilla vaginal y la región perianal; sin tratamiento progresan produciendo lesiones desfigurantes en la región genital. Estas lesiones pueden progresar rápidamente durante el embarazo.

Diagnóstico:

Debe realizarse diagnóstico diferencial con los micetomas, sobre todo cromomycosis, actinomycosis, osteomielitis, tuberculosis, verrugas genitales ulceradas, sífilis, sífilis maligna, úlceras varicosas, pioderma gangrenoso, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas.

Para el diagnóstico, el método más accesible, rápido y confiable es la microscopia directa. Se realiza tinción con Giemsa para teñir tanto extendidos de muestras tomadas mediante hisopado del fondo de la úlcera o del aspirado de los bubones. Se observa característicamente células mononucleares grandes con quistes intracitoplasmáticos denominados cuerpos de Donovan. Pueden utilizarse otras tinciones como Leishman y Wright.

Debe tenerse en cuenta que el uso de antibióticos previos reduce la posibilidad de realizar el diagnóstico.

El cultivo no está disponible en Argentina y solo se ha realizado en laboratorios de referencia. Se han desarrollado técnicas de PCR in house²³ pero no hay pruebas de PCR comerciales.

Si bien el examen microscópico directo de escarificado y el hisopado son



adecuados para el diagnóstico, en algunos casos de úlceras crónicas atípicas, debe realizarse biopsia para descartar procesos malignos.^{8,22}

No se recomiendan las pruebas serológicas por su baja confiabilidad.

Deben realizarse serologías para HIV y otras ITS en casos de Donovanosis, debido al riesgo aumentado de presentar co-infecciones.

Complicaciones

La diseminación puede observarse hacia la región inguinal y generar la formación de pseudo-bubones que no supuran. Se observan con más frecuencia en lesiones del cuello uterino en mujeres embarazadas. Otra complicación es la pseudo-elefantiasis observada en 5 a 25% de los casos; se presenta con mayor frecuencia en casos sin tratamiento o con tratamiento inadecuado; es provocada aparentemente por la compresión linfática por parte de las lesiones cicatrizales.²⁴ Estas lesiones pueden ser desfigurantes y requerir tratamiento quirúrgico. Puede ser precursoras de carcinoma espinocelular en vulva, cuello uterino o pene, que aparecen al cabo de muchos años.

Otras complicaciones descritas son: lesiones mutilantes de los órganos genitales, la estenosis vaginal o del orificio anal y la sobreinfección bacteriana.

Pronóstico

Favorable en lesiones iniciales. Puede observarse recurrencia a los 6 a 18 meses de finalizado el tratamiento

Tratamiento

Todos los tratamientos deben realizarse ***durante 3 semanas o hasta que se logre la cicatrización de las lesiones***²⁵



Régimen recomendado	Dosis e intervalo	Vía de administración	Duración del tratamiento	Nivel de evidencia	Comentarios
Azitromicina	1 gramo por semana	VO	3 semanas		
Régimen alternativo	Dosis e intervalo	Vía de administración	Duración del tratamiento	Nivel de evidencia	Comentarios
Eritromicina	500 mg cada 6 horas	VO	3 semanas	IC	
Trimetoprima/sulfametoxazol	160/800 mg cada 12 horas	VO	3 semanas	IB	
Doxiciclina	100 mg cada 12 horas	VO	3 semanas	s/evidencia	
Gentamicina	1 mg/kg cada 8 horas	V O	3 semanas	IC	Utilizar como tratamiento adjunto cuando hay falta de respuesta en los primeros 5 días
Ciprofloxacina	750 mg cada 12 horas	VO	3 semanas	s/evidencia	
Norfloxacina	400 mg cada 12 horas	VO	3 semanas	s/evidencia	
Ceftriaxona	1 gr por día	IM o IV	3 semanas	s/evidencia	

Recurrencias

El tratamiento de las recurrencias es el mismo que para los casos primarios.

Manejo de los contactos

Deben evaluarse los contactos sexuales del paciente de los últimos 6 meses. En casos de fuerte sospecha en los contactos, se recomienda realizar tratamiento empírico.²²



Manejo de la embarazada

Recordar que la doxiciclina, las sulfonamidas y la ciprofloxacina están contraindicadas en el embarazo. Debe realizarse seguimiento hasta la resolución de los síntomas. Ver capítulo ITS en embarazadas.

Infección por HIV

Las personas que tienen diagnóstico de granuloma inguinal e infección por HIV deben recibir el mismo tratamiento que los pacientes sin infección por HIV.

Prevención:

El uso del preservativo en forma correcta y constante es el método más eficaz para prevenir la infección.

Bibliografía:

1. -Farrel N. Donovanosis. Sex Transmit Infect 2002; 78:452-457
2. -Hart G Donovanosis. Clin Infect Dis 1997; 25:24-30
3. -Lupi O, Madkan V and Tying SK. Tropical dermatology bacterial tropical diseases J AM Dermatol 2006; 54: 559-578
4. -Carter JS1, Bowden FJ, Bastian I et al. Phylogenetic evidence for reclassification of Calymmatobacterium granulomatis as Klebsiella granulomatis comb. nov Int J Syst Bacteriol. 1999 ;49 4:1695-700.
5. -Caumes E1, Janier M2, Dupin N3 et al. Timsit Donovanosis (granuloma inguinale) Ann Dermatol Venereol. 2016;143:739-740.
6. -Morrone A, Scarabello A, Sperduti I et al Donovanosis in migrants: a clinical case series in an Italian Dermatological hospital. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 doi: 10.1111/jadv.15809
7. -Bright A. National Notifiable Diseases Surveillance System surveillance report: Sexually transmissible infections in Aboriginal and Torres Strait Islander people. Commun Dis Intell Q Rep. 2015 ;39:E584-9
8. -Nathaniel K. Copeland, MD, Catherine F. Decker, MD Other sexually transmitted diseases Chancroid and donovanosis Dis Mon 2016; ;62:306-13
9. -Barroso LF, Wispelwey B. Donovanosis presenting as a pelvic mass mimicking ovarian cancer. South Med J. 2009;102:104-5
10. -Gupta S and Kumar B. Donovanosis in India: declining fast? Int J STD AIDS 2002; 13: 277.
11. -O'Farrell N1, Hoosen A2, Kingston M3. UK national guideline for the management of donovanosis. Int J STD AIDS. 2018 ;29:946-948
12. -Ahmed N, Pillay A, Lawler M et al. Donovanosis causing lymphadenitis, mastoiditis, and meningitis in a child. Lancet. 2015 ;385:2644.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

13. - Ramdial PK, Sing Y, Ramburan Infantile donovanosis presenting as external auditory canal polyps: a diagnostic trap. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:818-21
14. - Doddridge M, Muirhead R. Donovanosis of the oral cavity. Case report. *Aust Dent J.* 1994;39:203-5.
15. - Rao MV, Thappa DM, Jaisankar TJ et al. Extragenital donovanosis of the foot. *Sex Transm Infect.* 1998 ;74:298-9.
16. -Fletcher HM, Rattray CA, Hanchard B et al. Disseminated donovanosis (granuloma inguinale) with osteomyelitis of both wrists. *West Indian Med J.* 2002 ;51:194-6 17.- Patterson DL Disseminated Donovanosis (Granuloma Inguinale) Causing Spinal Cord Compression: Case Report and Review of Donovanosis Involving Bone *Clin Infect Dis* 1998;26:379-8618.-
18. - Schneider J, O'Shea J, Finlay-Jones LR et al. AN Extragenital donovanosis: three cases from Western Australia. *Genitourin Med.* 1986 ;62:196-201
19. -Sanders CJ. Extragenital donovanosis in a patient with AIDS.*Sex Transm Infect.* 1998 ;74:142-3.
20. -Sehgal VN, Sharma NL, Bhargava NC et al. Primary extragenital disseminated cutaneous donovanosis. *Br J Dermatol.* 1979 ;101:353-6
21. - O'Farrell N1, Hoosen A2, Kingston M3. UK national guideline for the management of donovanosis. *Int J STD AIDS.* 2018 ;29:946-948
22. - O'Farrell N, Hoosen A, Kingston M. UK national guideline for the management of donovanosis. *Int J STD AIDS.* 2018 ;29:946-948 .
23. - Carter J, Bowden FJ, Sriprakash KS et al. Diagnostic polymerase chain reaction for donovanosis. *Clin Infect Dis.* 1999 ;28:1168-9
24. - Sehgal VN, Jain MK, Sharmaa VK Pseudoelephantiasis induced by donovanosis *Genitourin Med* 1987;63:54-6
25. - Modificado O'Farrell N1, Moi H *Int J STD AIDS.* 2016 2016 European guideline on donovanosis. ;27:605-7



INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Autores:

Dra. María Alejandra Picconi

Dra. Valeria Fink



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Agente causal

Taxonomía: los virus del papiloma humano (HPV) pertenecen a la familia Papillomaviridae.

Tropismo: infectan el núcleo de las células epiteliales (piel y mucosas). Son virus altamente específicos de especie y de tejidos.

Estructura: no poseen envoltura (son virus desnudos). Presentan la cápside proteica formada por dos proteínas estructurales: la proteína principal L1 y la proteína menor L2. La primera, constituye el 75% del contenido proteico total. La cápside encierra el genoma viral y lo protege durante la transmisión de la infección.

Clasificación en genotipos: se designan de acuerdo a la especie que infectan (Ejemplos: VPH: virus papiloma humano o HPV de su sigla en inglés). Se clasifican en genotipos sobre la base del grado de homología de las secuencias nucleotídicas de su ADN con prototipos preestablecidos. El número asignado se correlaciona con el orden de descubrimiento (HPV tipo 1, HPV tipo 2, etc.). En los seres humanos se han identificado más de 200 tipos distintos de HPV.

Tipos virales de alto y de bajo riesgo, ¿cuál es la diferencia? Los HPV que infectan las mucosas y, en particular, los del tracto anogenital, son alrededor de 40 tipos y han sido subdivididos en dos grupos sobre la base de su potencial oncogénico.

- HPV de bajo riesgo (HPV-BR) (principalmente HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 61), comúnmente presentes en las lesiones benignas (condilomas y neoplasias intraepiteliales de bajo grado), con mínimo riesgo de progresión maligna.
- HPV de alto riesgo (HPV-AR) (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82), pueden estar presentes en lesiones de distinta severidad, pero se caracterizan por su tendencia a persistir e inducir la transformación maligna. Si las lesiones precancerosas no se tratan oportunamente, podrían progresar a cáncer. ^(1, 2, 3, 4)

Epidemiología general:

Tipos virales en citología normal y lesiones del cuello uterino y ano.

A nivel global

La infección genital por HPV es una de las infecciones de transmisión se-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

xual (ITS) más frecuentes. Se estima que un 80% de las mujeres y hombres se infectarán a lo largo de sus vidas. Los principales factores de riesgo de infección son la edad temprana de inicio de relaciones sexuales, el número de parejas sexuales y la conducta sexual. Sin embargo, la gran mayoría de estas infecciones son transitorias, de modo que cerca del 90% se resuelven espontáneamente antes de los dos años. ⁽⁵⁾ El gran impacto del HPV en el campo sanitario surgió con el conocimiento de su potencial oncogénico y su asociación con tumores humanos, en especial, con el cáncer de cuello uterino (CCU). La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha establecido en 1995 que los HPV-AR son carcinogénicos en humanos. Esto marcó un hito, señalando a la infección por HPV como condición necesaria para la génesis del tumor. Esto permitió que se abra un amplio campo de trabajo en la inmunoprevención y la aplicación clínica de la detección viral.

A nivel mundial, se diagnostican cerca de 550.000 nuevos casos por año de CCU y 311.000 mueren a causa de esta enfermedad. En Latinoamérica y el Caribe se ha estimado en 2018 un total de 56.000 nuevos casos de CCU que generaron 28.000 muertes. ⁽⁶⁾ En nuestro país, se diagnostican alrededor de 4.500 nuevos casos cada año y cerca de la mitad de las pacientes fallecen.

Además del CCU, la infección por un HPV-AR está asociada a una fracción variable de otros cánceres: 24,9% de cáncer de vulva y 78% de cánceres de vagina en mujeres, 50% de cánceres de pene en hombres y, en ambos sexos, 88% de tumores de ano y 30,8% de orofaringe. Según datos del 2012, se ha estimado que en Latinoamérica se produjeron 78.000 nuevos casos de cáncer relacionados con el HPV. ⁽⁷⁾

El tipo viral más frecuente mundialmente es el HPV-16. Distintos tipos virales pueden ocupar los siguientes lugares en orden de frecuencia según la región geográfica y el diagnóstico cito-histológico, entre otros factores.

En mujeres con citología cervical normal, la positividad para HPV oscila entre 10 y 15% a nivel mundial. En todas las lesiones intraepiteliales del cuello uterino (LIE o NIC) se detecta HPV, ya que es su agente causal; sin embargo, el espectro de los tipos virales varía según la gravedad de la lesión. En las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG), también llamadas neoplasias intraepiteliales cervicales grado 1 (NIC 1), puede encontrarse gran diversidad de tipos virales. Un metaanálisis mundial observó que el HPV-16 fue el tipo



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

más frecuente (26.3%), seguido de HPV-31 (11.5%), HPV-51 (10.6%) y HPV-53 (10.2%). En las lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG), que comprende las llamadas neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC 2) y neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3), el espectro de tipos virales es más restringido, con predominio de los HPV-AR, en especial HPV -16 y 18 (50%).⁽⁸⁾

En los CCU, los tipos virales que ocupan el primero y segundo lugar son los HPV -16 y HPV -18, respectivamente, alcanzando juntos alrededor del 70% de la etiología de las neoplasias a nivel mundial. En el caso particular de los adenocarcinomas de cuello de útero, que representan un subgrupo minoritario dentro de los CCU (10-20%), en general más agresivos, la variedad de genotipos virales encontrados es mucho menor; solamente los HPV 16, 18 y 45 son los responsables de más del 90% de estas neoplasias.^(4, 8)

El cáncer de ano, si bien es poco frecuente en la población general (1-2%), está aumentando su incidencia y presenta un desafío en algunas poblaciones, en especial los hombres que tienen sexo con hombres, las personas que viven con VIH u otro inmunocompromiso, y en mujeres que hayan tenido lesiones asociadas a HPV en otras localizaciones.⁽⁹⁾ Los hombres que tienen sexo con hombres HIV positivos tienen 131 veces mayor riesgo de presentar este tipo de cáncer.⁽¹⁰⁾

Es frecuente la presencia de más de un tipo viral en muestras anogenitales (20-30%); las implicancias de estas infecciones múltiples en la patogenia del cáncer son aún controvertidas. Aunque con menor frecuencia, en CCU también se han detectado infecciones múltiples; se ha observado que la lesión maligna es inducida solo por uno de los tipos virales presentes.

En los condilomas (verrugas anogenitales) y papilomas laríngeos predominan en más del 90% los HPV tipos 6 y 11.^(11, 12)

A nivel local

HPV en cérvix, a nivel poblacional: el estudio llevado a cabo por la IARC en Concordia (Entre Ríos), mostró una prevalencia de 16.6%, con un pico en menores de 25 años, similar a datos de otros lugares del mundo. Se puede identificar una amplia variedad de tipos virales; en general, el HPV -16 ocupa el primer lugar, aunque sin un predominio marcado.⁽¹³⁾



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

VPH en CCU: En América Latina y el Caribe, el mayor metaanálisis realizado que incluyó más de 5.500 CCU confirmó que los HPV 16 y 18 son los predominantes en los CCU, siendo los seis siguientes más comunes los HPV - 31, 45, 33, 52, 58 y 35, que sumados a los HPV - 16 y 18 son responsables del 86,5% de esta neoplasia en la región. En este estudio, el subgrupo de 1.000 casos de CCU de Argentina mostró una prevalencia de HPV - 16 del 59.5% y de HPV -18 del 17.6% que sumados superan el 77%; estos datos demuestran que las vacunas actualmente licenciadas, que incluyen a estos tipos virales en su fórmula, son apropiadas para nuestra población. ⁽¹⁴⁾

VPH en ano: Existe poca información disponible en nuestro país. Un estudio en 57 hombres que tienen sexo con hombres HIV positivos mostró que el 80% tenía HPV - AR. Los genotipos de alto riesgo más frecuentes eran HPV - 16 (51%), HPV - 31 (44%) y HPV - 51 (40%) y de bajo riesgo: HPV - 6 (47%) y HPV - 44 (35%). ⁽¹⁵⁾ Otro estudio mostró un 83,5% de positividad para HPV - AR, siendo el HPV - 16 (24.5%), el HPV - 6 (28.6%) y el HPV - 11 (21.0%) los más frecuentes. ⁽¹⁶⁾

Transmisión

La transmisión se produce principalmente por contacto directo genital persona-persona, habitualmente durante el sexo vaginal y anal. Puede ocurrir también por contacto íntimo entre epitelios anogenitales (piel o mucosa), aún sin penetración.

El HPV es fácilmente transmisible, con un período de incubación de entre 3-4 semanas a meses o años. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas, por lo cual muchas veces la fuente de transmisión se desconoce; pueden persistir durante años después de haber tenido contacto sexual con una persona infectada. La infección persistente por un HPV-AR, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas.

El uso regular y consistente del preservativo consigue una protección de alrededor del 60% contra la infección. Hay datos que evidencian que la circuncisión masculina es protectora/disminuye el riesgo. ⁽¹⁷⁾



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Clínica

La infección por HPV puede cursar en forma asintomática, como infección latente o subclínica o generar lesiones intraepiteliales, que pueden ser de bajo grado o de alto grado. Las de bajo grado (benignas) incluyen los condilomas y neoplasias intraepiteliales grado 1, que reflejan cambios morfológicos propios de la replicación del HPV. Por otro lado, las de alto grado se consideran preneoplásicas; incluyen las neoplasias intraepiteliales grados 2 y 3, considerándose esta última un verdadero precursor del cáncer. ⁽¹⁸⁾

Diagnóstico

Los métodos disponibles actualmente para diagnóstico permiten detectar directamente el virus o sus componentes. Algunos de ellos forman parte de las técnicas disponibles para el tamizaje de cáncer de cuello uterino. Por otro lado, el estudio de las células a través de la citología exfoliativa (Papanicolaou), tanto en cuello uterino como en ano, permiten detectar en forma precoz, cambios asociados a la infección viral.

MORFOLOGIA: la citología se basa en la observación de células desca-madas del cuello uterino (Papanicolaou) y del ano, lo que permite identificar cambios asociados a la infección por HPV (efecto citopático viral), así como anomalías vinculadas con la transformación maligna, en la mayoría de las veces en forma temprana. Sin embargo, es un test que presenta baja sensibilidad y alta especificidad. Permite detectar células atípicas, haciendo posible un tratamiento temprano de las lesiones preneoplásicas. En los casos de sospecha de lesiones graves, se realizan tomas de biopsias que permiten acceder al diagnóstico histológico y encarar un tratamiento adecuado. Este método está más estudiado en cuello uterino, aunque se está utilizando de forma creciente para detección precoz de cáncer anal. Aunque aún se encuentra en estudio la costo- efectividad de esta prueba a nivel anal, está siendo recomendada cada vez con más frecuencia en poblaciones de riesgo. Este método debería ser complementado con anos-copía de alta resolución.

COLPO/ANOSCOPIA La colposcopia y anoscopia de alta resolución permite visualizar el cuello uterino y ano respectivamente, con magnificación (efecto lupa). Se realiza, generalmente, para evaluar al paciente con resultados citológicos anormales.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Diagnóstico de laboratorio

Detección de HPV mediante técnicas de biología molecular en la patología cervical

Debido a que el HPV no puede ser propagado en los cultivos celulares convencionales, las pruebas para su estudio se fundamentan en la biología molecular, enfocando la detección de los ácidos nucleicos virales. Existe una amplia variedad de formatos incluidos aquellos que se basan en la detección de ADN, ARN mensajero (ARNm), los que detectan grupos de HPV-AR y los que identifican tipos virales específicos. La gran mayoría emplea en alguno de sus pasos a la amplificación génica por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tanto convencional como en tiempo real y/o la hibridación de ácidos nucleicos. Más recientemente, se desarrollaron pruebas que detectan la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 de algunos HPV-AR, pero aun no cuentan con validación internacional.⁽¹⁹⁾

Importancia de usar métodos con validación clínica

El HPV puede estar presente sin causar enfermedad; por lo tanto, para el diagnóstico es crítico usar técnicas que cuenten con la validación clínica. Los profesionales de la salud, como así también aquéllos encargados de tomar decisiones en política sanitaria deberán ser muy cuidadosos cuando seleccionan una técnica a partir de la amplia variedad disponible en el mercado. Para esto, es fundamental contar con información actualizada sobre la validación clínica del método y realizar un análisis costo-beneficio minucioso y responsable teniendo en cuenta el propósito requerido; una opción más segura es optar por los métodos aprobados para el uso clínico por las agencias regulatorias, tanto la nacional (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; ANMAT) como extranjeras (Food and Drug Administration, FDA, EE. UU. y European Medicines Agency, EMA, Europa).

Se desaconseja fuertemente hacer el test de HPV en muestras de mujeres menores de 25 años, ya que lo más frecuente en esta población es que se desarrollen infecciones transitorias, que se hacen indetectables en 1-2 años, sin dejar ninguna secuela; por ello se recomienda una conducta expectante con seguimiento.⁽²⁰⁾

Ensayos de detección de HPV más usados con fines clínicos: fundamento y características generales



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

La variedad de técnicas de uso en la práctica clínica para la detección de HPV se ha ampliado enormemente en la última década. Actualmente, se estima que hay disponible en el mercado más de cien pruebas comerciales. Estas pruebas pueden ser divididas en dos grupos según detecten: a) el ADN de los HPV-AR (sin ningún tipo de genotipificación individual) y b) ADN de los HPV-AR con la concomitante genotipificación parcial de algunos de los principales tipos de alto riesgo.

A continuación, se resumen los métodos de mayor uso mundial, que cuentan con validación clínica de acuerdo a parámetros establecidos por las guías internacionales para su uso en el triage de mujeres con citología ambigua o indeterminada, el seguimiento después del tratamiento de neoplasias intraepiteliales de alto grado (NIC 2 y 3) y en el tamizaje primario para cáncer cervical en mujeres a partir de los 30 años. Todos ellos han sido licenciados a la fecha en Argentina. ^(21, 22)

- Ensayos que detectan los HPV de alto riesgo (HPV-AR)

Captura de Híbridos 2 (HC2) (Qiagen, EE. UU). Es la prueba más antigua y más frecuentemente usada a nivel mundial. Se fundamenta en una hibridación de ácidos nucleicos en fase líquida, con una mezcla de ribosondas (sondas ARN) correspondientes a los 12 tipos de HPV-AR (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) más el HPV-68. La presencia de cualquiera de estos virus es revelada por una reacción que se mide por la luz emitida; además de permitir saber si la muestra resultó o no positiva, permite una semicuantificación. La prueba no identifica tipos virales individuales; detecta la presencia de uno o más tipos de HPV-AR, sin genotipificar. HC2 ha sido evaluado en numerosos estudios de cohorte, randomizados y controlados, que incluyeron a cientos de miles de mujeres en todo el mundo, los cuales han demostrado su valor clínico.

- Ensayos para detectar ADN de HPV-AR con la concomitante genotipificación parcial de los principales tipos de alto riesgo

Estas técnicas se basan en una PCR en tiempo real con formato automatizado, constituyen un grupo de ensayos más reciente en los cuales la detección de 13 o 14 tipos de HPV-AR está combinada con la concomitante identificación individual de los HPV tipos 16 y 18 u otros tipos relevantes, con control interno de las muestras. Su diseño se basó en los resultados de estudios clínicos que demostraron un potencial oncogénico notablemente superior de los tipos de HPV 16 y 18 comparado con otros tipos de HPV-AR; asimismo, se evidenció que las pruebas capaces de distinguir estos dos tipos virales permiten identificar mujeres con riesgo aumentado de desarrollar NIC3, haciendo posible un manejo más agresivo en relación a las pacientes



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

infectadas con otros tipos de HPV-AR. Entre ellos cabe mencionar a:

- Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., EE. UU): Detecta cualquiera de los 12 tipos de HPV-AR, más los HPV 66 y 68; además permite identificar en forma individual, en la misma tanda a los HPV 16 y 18. Los resultados se diferencian en cuatro canales: HPV 16, HPV 18, otros HPV-AR y beta-globina (control interno).
- Abbott RealTime High Risk HPV test (Abbott Molecular, EE. UU), permite: a) la detección conjunta de 14 tipos de HPV-AR y b) la genotipificación individual de HPV 16 y 18, de manera simultánea.
- BD Onclarity HPV Assay (BD, EEUU): Determina la presencia de 14 genotipos de HPV de alto Riesgo, de los cuales genotipifica individualmente 6 genotipos (HPV 16, 18, 31, 45, 51 y 52) y también determina la presencia de 8 genotipos de HPV de alto riesgo en tres grupos: HPV 56, 59 y 66; HPV 35, 39 y 68 y por último HPV 33 y 58.

Medidas de prevención

Medidas de prevención primaria:

Vacunas disponibles contra HPV: Existen tres vacunas contra HPV. Se trata de vacunas recombinantes a subunidades, que expresan a la proteína principal de la cápside viral (L1), empleando el sistema de partículas semejantes a virus (del inglés, Virus Like Particles, VLPs).

- Bivalente (Cervarix; GlaxoSmithKline), dirigida contra HPV 16 y HPV 18 y licenciada por la ANMAT en marzo 2008.
- Cuadrivalente (Gardasil; Merck Sharp & Dohme), dirigida contra HPV tipos 16, 18, 6 y 11 (causantes de lesiones cervicales severas y cánceres de cérvix, vulva, vagina y ano) y de la mayoría de las verrugas genitales (condilomas), licenciada por ANMAT en octubre 2006.
- Nonavalente (Gardasil 9; Merck Sharp & Dohme): dirigida contra HPV tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 (causantes del 90% lesiones cervicales severas y cánceres de cérvix, vulva, vagina y ano) y los HPV tipos 6 y 11 (responsables de más del 90% de las verrugas genitales).

Han sido licenciadas en más de 100 países; en la Argentina se encuentran aprobadas la bivalente y la cuadrivalente. Se administran por vía intramuscular (deltoides), en 2 dosis en menores hasta los 14 años y 3 dosis en edades mayores e inmunocomprometidos.

Las vacunas son altamente inmunogénicas, generando casi 100% de seroconversión mediante la inducción de títulos de anticuerpos (Ac) neutrali-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

zantes IgG anti L1 tipo-específico, que superan los de la infección natural. Asimismo, hay una fuerte respuesta de células B de memoria, característica propia de las vacunas que tienen respuesta inmune durable. Aunque el mantenimiento a largo plazo de niveles de Ac estables es un hallazgo alentador, se desconoce hasta el momento cuál sería el título de Ac necesario para proteger contra la infección o enfermedad.

Han demostrado ser altamente eficaces (95-100%) para prevenir lesiones preneoplásicas graves (HSIL) causadas por HPV 16 y 18. En el caso de la vacuna tetravalente y nonavalente, además se previene enfermedad intraepitelial de vagina y vulva, y verrugas genitales externas.

Además, la eficacia podría ser ampliada por una protección adicional para la infección y enfermedad causada por tipos de VPH no vacunales, relacionados filogenéticamente con aquéllos incluidos en las fórmulas vacunales (protección cruzada).⁽²³⁾

En los ensayos clínicos las vacunas fueron bien toleradas y sólo se refirieron efectos adversos locales menores como dolor leve a moderado y eritema en el sitio de inyección. En junio de 2007, el Comité Global Asesor de la OMS para la Seguridad de Vacunas (GACVS) concluyó que ambas vacunas tuvieron buenos perfiles de seguridad.⁽²⁴⁾

Dada la característica profiláctica de estas vacunas (no tienen efecto sobre infecciones preexistentes), previenen la infección en individuos que no tuvieron contacto previo con el virus. Desde el punto de vista de la salud pública, el máximo beneficio se obtiene inmunizando las niñas entre 9 y 13 años, previo al inicio de la actividad sexual; sin embargo, personas mayores no expuestas a los virus de la fórmula también podrían verse beneficiadas por la vacunación. Aunque la vacunación de las mujeres también reduciría la transmisión de la infección, existen datos preliminares favorables de eficacia en varones. Si bien tendría menor impacto en el cáncer de pene (por su baja incidencia), sería de relevancia en la prevención del cáncer anal (en especial en hombres que tienen sexo con hombres) y verrugas genitales.

Los individuos con inmunocompromiso (ya sea por enfermedad o medicación) pueden recibir la vacuna; sin embargo, la respuesta inmune y la eficacia pueden ser menores a las observadas en personas inmunocompetentes. En esta población siempre deben utilizarse 3 dosis, independientemente de la edad.



Estado actual de la vacunación contra HPV en Argentina

El Ministerio de Salud de la Nación introdujo en el año 2011 la vacuna bivalente contra HPV el Calendario Nacional de Vacunación (3 dosis; 0, 1 y 6 meses), en forma gratuita y obligatoria para niñas de 11 años (nacidas a partir del año 2000). El propósito central fue reducir la incidencia y la mortalidad por CCU.

En 2014, se cambió por la vacuna tetravalente (dirigida contra los VPH tipos 6, 11, 16 y 18), en 3 dosis (0, 2 y 6 meses) con la finalidad de sumar la prevención de las verrugas anogenitales y papilomas laríngeos; asimismo, se incorporaron las cohortes de mujeres y varones entre 11-26 años que viven con VIH y a los trasplantados de órganos sólidos y células hematopoyéticas. En 2015, el número de dosis se redujo a dos (1 y 6 meses) para niñas de 11 años y en 2017, la vacunación se extendió a varones de 11 años (nacidos a partir de 2006), manteniendo las 2 dosis. ⁽²⁵⁾

Monitoreo de VPH e impacto de la vacunación: El Laboratorio Nacional y Regional de Referencia de VPH (INEL-ANLIS Malbrán) comenzó la vigilancia virológica para conocer el impacto de esta intervención, siendo las adolescentes de las primeras cohortes vacunadas el blanco más temprano para la evaluación. En una primera etapa (2014-2015), se determinó la prevalencia tipo-específica (PCR- hibridación reversa que permite identificar 36 genotipos) en 967 muestras cérvico-vaginales recogidas de adolescentes (15 y 16 años) sexualmente activas, no vacunadas (línea basal), consultantes en los hospitales Argerich, Rivadavia y Durand de CABA), Hospital Evita Pueblo (Berazategui, Provincia de Bs. As.), Hospital Provincial Madariaga (Posadas, Misiones) y Centro Integral de Salud La Banda (La Banda, Provincia de Santiago del Estero). En una segunda etapa (2017-2018), se repitió el mismo estudio, pero en adolescentes que habían recibido al menos una dosis de la vacuna contra HPV (nacidas en 2000-2003). El análisis comparativo preliminar de las prevalencias tipo-específicas basales (mujeres no vacunadas) con las obtenidas en las jóvenes inmunizadas, mostró una notable reducción de los valores para los HPV tipos 16 y 18 en la población vacunada (cercano a 15 veces). Se estimó una efectividad de la vacuna del 93,6% para la protección contra la infección de los HPV 16 y 18 de manera conjunta. Asimismo, se detectó una reducción de la prevalencia de los HPV 31, 33 y 45 (protección cruzada); no se observó reemplazo de genotipos. El presente trabajo brinda los primeros datos sobre el monitoreo biológico



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

post-introducción de la vacunación contra HPV, obtenidos en un país latinoamericano. La información es de gran valor para sostener y optimizar la inmunización, habiendo confirmado el éxito de la vacunación contra HPV en Argentina. ⁽²⁶⁾

Prevención del cáncer cérvico-uterino en la era vacunal: Al menos 13 tipos de HPV de alto riesgo oncogénico no están incluidos en las fórmulas vacunales actuales, por lo que el tamizaje poblacional deberá continuar aún en las mujeres vacunadas, aunque rediseñado de manera de incluir las pruebas de detección viral. El Ministerio de Salud de Argentina ha encarado en 2011 el abordaje integral de la prevención, a través de la vacunación y la prevención secundaria mediante el tamizaje poblacional.

Medidas de prevención secundaria: se enfocan en la detección temprana de lesiones preneoplásicas o neoplásicas iniciales a fin de encarar un tratamiento oportuno que conduzca a la cura (test VPH/citología/colposcopia/anoscopia).

Las estrategias de tamizaje poblacional para CCU a nivel local

En Argentina, a través del Programa Nacional de Prevención del cáncer cérvicouterino se implementó, el tamizaje primario empleando la prueba de HPV, con el triage por citología (Papanicolaou) en aquellas mujeres que dieron la prueba de HPV positiva, a fin de confirmar la presencia de anomalías citológicas. Esta decisión se basó en las evidencias científicas que han demostrado una mayor sensibilidad de la prueba virológica en la detección de lesiones preneoplásicas graves. Dado el alto valor predictivo negativo de la prueba, se pueden espaciar a 5 años los controles en caso de un resultado de HPV negativo. Esta estrategia de tamizaje se inició en 2011 en la provincia de Jujuy, para mujeres entre los 30 y 64 años; en 2014, se extendió a las provincias de Catamarca, Tucumán, Misiones y Neuquén, en 2017 a La Matanza, Ituzaingó y Florencia Varela (Provincia de Buenos Aires) y en 2018 a Chaco, Corrientes, San Martín, Tres de Febrero y Morón (Provincia de Buenos Aires). Se espera poder hacerlo en forma gradual, en todo el país. Mientras tanto, la citología se mantiene como la alternativa hasta que las técnicas de detección molecular se encuentren disponibles en forma masiva y complementa a las mismas en los casos positivos.



Resumen de prácticas de prevención y tamizaje en Argentina

Vacunas: (26, 27)

Niñas y niños de 11 años	2 dosis (0, 6 meses)
Inmunocomprometidos	3 dosis (0, 1-2, 6 meses), independientemente de la edad
Otras poblaciones	Si bien no forma parte del calendario nacional de vacunas, donde prevalece un enfoque de salud pública, la vacuna se encuentra aprobada para su uso en personas entre los 9 y 45 años.

Recomendaciones de tamizaje de cáncer de cuello uterino:

< 30 años	Comenzar los controles un año luego del inicio de la actividad sexual o a los 21 años. NO utilizar test moleculares de rutina.
≥ 30 años	Si se dispone de test molecular, detección de HPV. Si es positiva, citología. Si no se dispone de test molecular, citología.

Recomendaciones de tamizaje de cáncer de ano:

Se recomienda en poblaciones consideradas de riesgo: hombres que tienen sexo con hombres, población HIV+, mujeres con antecedentes de lesiones genitales por HPV.

Si se dispone de anoscopia de alta resolución	Citología. En casos con resultados anormal, anoscopia de alta resolución y biopsia.
Si no se dispone de anoscopia de alta resolución	Tacto rectal. Habitualmente no se recomienda citología en este contexto.

Tratamiento

A la fecha no existe un tratamiento curativo demostrado para el HPV. Desde el punto de vista médico, lo que importa es tratar con buen criterio aquellas



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

lesiones que lo requieran por los síntomas como dolor, ardor o molestia por aumento de tamaño o por sus características clínicas o histológicas y esto varían según su localización, histología, tamaño, cantidad y características del paciente, entre otros.

Hay una gran variedad de estrategias terapéuticas que incluyen imiquimod, ácido tricloroacético, podofilino y diversos tratamientos quirúrgicos. Deben ser evaluados y realizados por el médico especialista, de acuerdo a la localización anatómica.

Referencias

1. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al (2003). International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 348, 518-27.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-19.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009. 20;384(2):260-5.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans-human papillomaviruses, volume 100B. Geneva: World Health Organization; 2012. p. 255-313.
5. de Sanjosé, S., Brotons, M., Pavón, M.A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol* 47, 2-13.
6. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., et al (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 144(8), 1941-1953.
7. de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer* 141, 664-670.
8. Clifford, G, Rana RK, Franceschi S, Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May;14(5):1157-64
9. Machalek, D.A., et al., Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2012. 13(5): p. 487-500
10. Silverberg, M.J., et al., Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*, 2012. 54(7): p. 1026-34
11. Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123-129.
12. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450-454).
13. Matos E, Loria D, Amestoy GM, et al; Proyecto Concordia Collaborative Group. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transm Dis*. 2003; 30:593-9.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

14. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, et al. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(10):e25493. doi: 10.1371
15. Fink V, Svidler L, Gonzalez F, et al. Infección por HPV de alto riesgo y lesiones intraepiteliales anales en hombres HIV positivos que tienen sexo con hombres, *Actualizaciones en Sida e Infectología*, (97), Mayo 2018
16. Pando MA, Balan IC, Marone R, et al. (2012) HIV and Other Sexually Transmitted Infections among Men Who Have Sex with Men Recruited by RDS in Buenos Aires, Argentina: High HIV and HPV Infection. *PLoS ONE* 7(6): e39834. doi:10.1371/journal.pone.0039834
17. Stanley, M. (2010). Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology*, 117(2), S5–S10. doi:10.1016/j.ygyno.2010.01.024 Stanley 2010 IAC
18. Palefsky, Human papillomavirus and anal neoplasia, *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008 May;5(2):78-85
19. Picconi MA. Human papillomavirus detection in cervical cancer prevention. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(6):585-96.
20. Arbyn M, Ronco G, Cuzick J, et al. How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? *Int J Cancer* 2009; 125: 2489–96.
21. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88-99. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095. Review. Erratum in: *Vaccine*. 2013 Dec 16;31(52):6266.
22. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al, Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. . *Int J Cancer*. 2009 Feb 1;124(3):516-20. doi: 10.1002/ijc.24010.
23. WHO position paper. Human papillomavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(19):241-268.
24. World Health Organization. Background documents and presentations presented during the SAGE meeting in October 2016. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/, accessed February 2017
25. Recomendaciones, manuales y lineamientos, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina. Disponible online en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/manuales-lineamientos>. Revisado en agosto 2019.
26. González, JV; Deluca GD; Correa, RM; et al, on behalf of the MALBRAN HPV SURVEILLANCE Study Group. Strong reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types in sexually active adolescent women following the introduction of HPV vaccination in Argentina. (Presentación oral, 33rd International Papillomavirus Conference, Barcelona, 23-27 marzo 2020; manuscrito en preparación)
27. ProNaCeI, Ministerio de Salud, Vacunación en Huéspedes Especiales Lineamientos Técnicos Argentina 2014. 2014



HEPATITIS VIRALES

Autores:

Dra. Marina Grand

Dra. Gabriela Poblete

Dr. Javier José Ricart



Hepatitis A

Transmisión

El virus de la hepatitis A (HAV) se transmite principalmente por vía fecal-oral, cuando una persona susceptible (no infectada previamente y no vacunada) ingiere alimentos o agua contaminados por las heces de un individuo infectado, o a través del contacto directo con una persona infectada. La transmisión por saliva no ha sido demostrada, y si bien la viremia ocurre tempranamente en la infección la transmisión sanguínea es poco frecuente. La transmisión de HAV durante la actividad sexual probablemente resulte del contacto fecal-oral, traves de prácticas de sexo oro-anal, dígito anal y oro-genital. Se documenta con mayor frecuencia en hombres que tiene sexo con hombres (HSH).¹⁶ Se han reportado casos en forma de brotes, en muchos casos que involucra a pacientes infectados por HIV.¹⁷

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la hepatitis A es de 15 a 45 días, siendo el promedio de 28 a 30 días. Los casos de hepatitis A son clínicamente indistinguibles de otros tipos de hepatitis virales agudas. Entre los adultos, solo el 25% de los casos no presenta síntomas. Tanto en los adultos como en los niños el proceso es autolimitado: más del 85% de las personas con hepatitis A se recuperan en un período de tres meses, con un lapso que varía entre una a dos semanas hasta 5 a 6 meses. No evoluciona a la cronicidad. En un 8 a 10% de los casos, se presenta la forma bifásica, que se caracteriza por la reaparición de signos clínicos y/o laboratorio, luego de producida la recuperación del cuadro inicial. La hepatitis fulminante se presenta en uno de cada 1000 casos¹. La inmunidad después de la infección dura toda la vida.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección aguda es serológico. Se realiza mediante la detección en la sangre de anticuerpos IgM dirigidos específicamente contra el HAV.

Tratamiento

No hay un tratamiento antiviral específico para la hepatitis A, el tratamiento es sólo de sostén y sintomático. La internación sólo es necesaria en los casos de hepatitis aguda grave con deterioro de la función hepática. La frecuencia de formas fulminantes, que eventualmente requieren trasplante hepático, es inferior al 0,1%.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Prevención

Se basa en las medidas de higiene para prevenir la transmisión fecal-oral y la vacunación. La prevención del HAV, ha sido facilitada por el hecho de que existe un único serotipo y un sitio de neutralización inmunodominante para el virus de la hepatitis A. Disponemos de vacuna contra la hepatitis A elaborada con virus inactivado. Todas las vacunas son equivalentes en cuanto a la inmunogenicidad, con una eficacia entre el 80 al 100%². Incluso después de la exposición al virus, una dosis de la vacuna dentro de las dos semanas posteriores al contacto posee efecto protector.

La Argentina decidió incorporar la vacuna contra la hepatitis A en forma universal desde el año 2005, en una única dosis que debe ser administrada al año de vida. Siguiendo lo sugerido por la Organización Mundial de la Salud, el Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI), recomienda la vacunación contra HAV (esquema de 2 dosis) para las siguientes situaciones, independientemente de la edad: hombres que tienen sexo con hombre, pacientes con desórdenes de la coagulación, enfermedad hepática crónica, trabajo con el HAV en laboratorios, personal gastronómico, personal de jardines maternos que asiste a niños menores de un año de vida, viajeros a zonas de alta o mediana endemia.

Conductas post-exposición

En pacientes con serología negativa IgG luego de la exposición, se recomienda administrar la vacuna dentro de las dos semanas posteriores a la exposición al HAV, a personas de 12 meses a 40 años. En el caso de personas mayores de 40 años con serología negativa IgG luego de la exposición, se recomienda la administración de gammaglobulina (IG), en la dosis de 0,02 ml/Kg de peso por vía intramuscular, tan rápido como sea posible, dentro de las dos semanas de la exposición, y si no se dispone de gammaglobulina indicar vacuna contra hepatitis A⁴. El uso de gammaglobulina, en la profilaxis post exposición a la hepatitis A, también está indicada en menores de 12 meses, en pacientes inmunocomprometidos y enfermedad hepática crónica¹.

Las personas con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) pueden presentar baja seroprotección y concentraciones de anticuerpos menores que los pacientes inmunocompetentes, esto está relacionado directamente con los niveles de linfocitos T CD4+⁵.



Tiempo desde la exposición	Edad	Profilaxis recomendada en pacientes con IgG negativa
< 2 semanas	<12 meses	IG 0,02 ml/Kg
	12 a 40 años	Vacuna contra HAV
	≥ 41 años	IG 0,02 ml/Kg, (y si no se dispone de la misma, administrar vacuna contra HAV)
	Inmunocomprometidos	IG 0,02 ml/Kg
	Enfermedad hepática crónica	

Hepatitis B

Transmisión

El virus de la hepatitis B (HBV) es transmitido por exposición percutánea o de las mucosas a la sangre o a fluidos corporales que contengan sangre. Las mayores concentraciones virales son detectadas en la sangre y las más bajas en fluidos como exudados de heridas, semen, secreción vaginal y saliva. Se transmite por vía sexual, por transfusión de sangre y hemoderivados y por vía vertical. Los principales factores de riesgo son: sexo no protegido con pareja infectada o con más de una pareja, hombres que tienen sexo con hombres, historia de otras infecciones de transmisión sexual (ITS), tatuajes realizados con elementos no seguros, y el uso de drogas ilegales inyectables o inhaladas al compartir elementos para su uso como jeringas, agujas o canutos. La transmisión del HBV puede ser reducida mediante el uso de preservativo en todas las prácticas sexuales⁶.

La Argentina es un país de baja prevalencia de hepatitis B crónica (persistencia del HBsAg positivo por más de 6 meses), siendo en embarazadas del 0,2% y en donantes de sangre del 0,18%.

Diagnóstico

El diagnóstico inicial se basa en la detección del antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpos anticore total (antiHBc). Si ambos marcadores fueran positivos, la detección de IgM antiHBc confirmaría una infección reciente o aguda. La persistencia de HBsAg por más de 6 meses indica una infección crónica¹.



Estadio Clínico	HBsAg	AntiHBs	AntiHBc
Susceptible	-	-	-
Vacunado	-	+	-
Infección resuelta	-	+	+
Infección crónica	+	-	+
Infección aguda	+	-	+ (IgM antiHBc)

Prevención

La hepatitis B es una enfermedad inmunoprevenible y la vacuna contra HBV se encuentra disponible en el Calendario Nacional. En la Argentina, se indica la aplicación de la vacuna a los recién nacidos dentro de las 12 horas de vida, y otras dos dosis junto con las vacunas del Calendario Nacional a los 2 y 6 meses de vida. A partir del año 2012, la Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiNaCEI) recomienda la inmunización universal de todos los adolescentes y adultos. La vacuna contra el HBV se puede administrar simultáneamente con cualquier vacuna, siempre y cuando sean aplicadas en sitios diferentes^{7,8}.

Hay tres esquemas de vacunación posible, para vacunas monovalentes o combinadas con hepatitis A y son los siguientes: 0, 1 y 6 meses (esquema clásico); 0, 1, 2 y 12 meses (esquema rápido); 0, 1, 3 semanas y 12 meses (esquema ultra-rápido).

Los pacientes que tengan cursos incompletos de vacuna deben completar el esquema inicial, dentro de los 4 años de la primera dosis, sin necesidad de recomenzar un nuevo esquema.

Se debe realizar dosaje de anticuerpos antiHBs (HBsAc cuantitativo) en pacientes inmunocomprometidos, portadores de hepatopatías, personas en contacto con pacientes HBsAg positivas y en trabajadores de salud. Se considera respuesta adecuada a la vacuna con un título de AntiHBs >10 mUI/ml a los 45-60 días de completado el esquema de vacunación. Los pacientes HIV positivos o con enfermedad renal crónica deben ser evaluados con dosaje de anticuerpos antiHBs una vez por año y aplicar una dosis de refuerzo, si el título de anticuerpos antiHBs fuera < 10 mUI/ml⁹.



También los pacientes deben ser correctamente informados de no compartir agujas/jeringas, cepillos dentales, afeitadoras, aros, alicate de uñas, ni elementos de depilación y deben tener especial cuidado en el manejo de las heridas sangrantes.

Los pacientes que presentan pobre respuesta a la vacuna o los no respondedores, generalmente responden a dosis posteriores (> a 3 inyecciones del esquema clásico o a doble dosis) idealmente en cursos repetidos.

Los pacientes HIV positivos, pueden presentar una reducción en la respuesta a la vacuna (aproximadamente 40%) y en ocasiones los respondedores iniciales a la vacuna en esta población pueden perder los anticuerpos protectores (antiHBs) dentro del año. Se proponen esquemas con doble dosis y con cuatro dosis para mejorar la respuesta en esta población^{8,9}.

En los pacientes con anticuerpos anticore aislado (HBsAg y anticuerpos antiHBs negativos) luego de descartar una infección oculta, se le debe indicar una dosis de vacuna y determinar antiHBs a las 4 semanas; si es positivo se considera infección pasada, si es negativo se debe aplicar un curso de vacunación completa.

En noviembre de 2017, la FDA aprobó una nueva vacuna contra la hepatitis B, derivada de levadura producida con un nuevo adyuvante, llamada Heplisav-B (HepB-CpG; Dynavax Technologies Corporation)¹⁰⁻¹². El 21 de febrero de 2018, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) la recomienda para individuos ≥ 18 años, con un esquema de vacunación de 2 dosis (0, 1 mes), convirtiéndose en la quinta vacuna contra la hepatitis B recomendada para su uso en los Estados Unidos. El nuevo adyuvante es compuesto de oligonucleótidos que contienen secuencias CpG (que actúan como promotores de genes en mamíferos). Son potentes estimuladores del sistema inmune al activar a los receptores tipo Toll-9, lo que permite generar mayores niveles de anticuerpos, con una inmunogenicidad entre el 90 y 100%. Aún no se encuentra disponible en nuestro país.

Conductas post-exposición

Se realiza con vacuna específica y gammaglobulina hiperinmune antiHBV (HBIG).

Dosis de HBIG: 0,06 ml/Kg de peso, por vía intramuscular.



Profilaxis post-exposición ocupacional

Persona expuesta	Fuente HBsAg positiva	Fuente HBsAg negativa	Fuente desconocida o no estudiada
No vacunada	HBIG x1 e iniciar vacuna contra HBV	Iniciar vacuna contra HBV	Iniciar vacuna contra HBV (preferiblemente dentro de las 24 h)
Previamente vacunada que ha respondido	Ningún tratamiento	Ningún tratamiento	Ningún tratamiento
No respondedora no revacunada	HBIG x1 e iniciar la revacunación	Ningún tratamiento (considerar la revacunación para futuras protecciones)	Si se sospecha una fuente de alto riesgo, tratar como si la fuente fuera HBsAg+
Persona no respondedora revacunada	HBIG x2. Segunda dosis un mes después de la primera	Ningún tratamiento	Si se sospecha una fuente de alto riesgo, tratar como si la fuente fuera HBsAg+
Respuesta desconocida	Estudiar en el individuo expuesto anticuerpos antiHBs: con títulos <10 mUI/ml: HBIG x1 y aplicar vacuna para HBV. Con títulos protectores, ningún tratamiento	Ningún tratamiento	Estudiar en el individuo expuesto anticuerpos antiHBs: con títulos <10 mUI/ml: revacunar. Con títulos protectores, ningún tratamiento

Profilaxis post-exposición no ocupacional (sexual)

Si se tuvo un contacto sexual sin protección con una persona con hepatitis B aguda o crónica, y no se documenta esquema de vacunación completo, se indica HBIG (0,06 ml/Kg) dentro de los 14 días posteriores al último contacto sexual y en forma simultánea comenzar el esquema de vacunación.

Tratamiento

Los pacientes con hepatitis B aguda no requieren tratamiento antiviral específico. La recuperación espontánea en el paciente adulto es del 95% al 97% por lo que el tratamiento en este grupo de pacientes es de sostén y sintomático.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Los pacientes con hepatitis B aguda grave con deterioro de la función hepática deben ser derivados para consulta en centros especializados.

En la actualidad, el tratamiento de la hepatitis B crónica se basa en la utilización de análogos nucleósidos/nucleótidos como el tenofovir difumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF) y entecavir. En algunos pacientes se puede indicar Peg-interferón alfa-2a. El seguimiento clínico debe incluir tamizaje para cirrosis y sus complicaciones.

Co-infección HIV-HBV

Distintos estudios han mostrado una prevalencia del 6 al 13% de coinfección. Estos pacientes tienen mayor probabilidad de evolución a la cronicidad, 20 a 30% más que los pacientes mono infectados.

Los pacientes con coinfección por HIV-HBV tienen indicación de iniciar tratamiento antirretroviral, incluyendo en el esquema drogas con actividad para ambos virus como la combinación de TDF/lamivudina, TDF/emtricitabina o TAF/emtricitabina.

Hepatitis C

La transmisión del virus de hepatitis C (HCV) es principalmente a través de la vía sanguínea; si bien la vía sexual no es eficiente, la misma ha sido reportada especialmente en individuos infectados con HIV, en pacientes que usan drogas recreacionales endovenosas o inhaladas, tatuajes no seguros y en HSH. Estudios específicos de transmisión de HCV han mostrado que la tasa de transmisión es baja pero en aumento entre parejas de hombres que tienen sexo con hombres y en parejas heterosexuales con infección con HCV, comparadas con aquellas cuyas parejas no lo están. El riesgo de transmisión aumenta con el número de parejas sexuales, el tipo de práctica sexual (ej. sexo anal receptivo) especialmente si esas parejas son HIV positivas. Se ha reportado un incremento de los casos de HCV luego del inicio de profilaxis pre-exposición frente al HIV (PrEP).¹⁸

Diagnóstico

El diagnóstico es serológico. La detección de RNA HCV mediante métodos moleculares permite diferenciar individuos con infección aguda o crónica de aquellos con infección resuelta. Asimismo, la determinación del genotipo permitirá la selección del tratamiento adecuado.^{13,14.}



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Prevención

Actualmente, no existe una vacuna contra el HCV y la profilaxis con gammaglobulina, luego de una exposición no es efectiva.

Por lo tanto, la prevención debe estar focalizada en evitar la transmisión del HCV.

Los pacientes infectados con HCV deben ser informados de no donar sangre, semen u órganos para trasplante, y también debe ser informado de otras rutas de transmisión como el sexo anal o vaginal no protegido.

También los pacientes deben ser correctamente informados de no compartir agujas/jeringas, cepillos dentales, afeitadoras, aros, alicate de uñas, ni elementos de depilación y deben tener especial cuidado en el manejo de las heridas sangrantes.

Los pacientes deben recibir información detallada sobre las implicancias y consecuencias de la infección por virus C para su salud y la de su pareja.

Se debe realizar tamizaje periódico de infección por HCV en: todos los individuos infectados con HIV y los hombres que tienen sexo con hombres; se debe controlar cada 6 meses con hepatogramas y anualmente con anticuerpos HCV los pacientes adictos a drogas endovenosas y los pacientes con infección por HIV.

El manejo de los pacientes con hepatitis C aguda debería incluir un control a su pareja sexual y tratar de identificar la potencial fuente de contagio y estudiar otras ETS.

Tratamiento

Recomendaciones para el tratamiento de hepatitis C aguda:

En todos los casos se debe evaluar la viremia persistente mayor de 12 semanas luego de la infección aguda. Los pacientes que presentan una resolución espontánea del HCV antes de las 12 semanas, deben ser controlados al año para verificar y confirmar la resolución de la infección.

Tratamiento de la hepatitis C crónica

Durante los últimos años, los antivirales de acción directa han revolucionado el tratamiento de la enfermedad. Actualmente, la mayoría de los tratamientos (según genotipo, grado de fibrosis o experiencia previa de tratamiento) se indica por un lapso de 8 a 12 semanas con una tasa muy baja de efectos adversos. En nuestro país se encuentran aprobados diversos antivirales con distintos mecanismos de acción, entre los cuales podemos nombrar el sofosbuvir, daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir, grazoprevir/elbasvir¹⁴. Las tasas de respuesta virológica sostenida



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

(RVS o sea CV indetectable luego de 12 o 24 semanas luego de finalizado el tratamiento) superan el 95% en la mayoría de los genotipos independientemente del grado de fibrosis. Incluso, algunos tratamientos se pueden indicar en pacientes con falla renal, hemodializados, cirrosis descompensada o en el post-transplante. Las guías nacionales y las de SADI recomiendan el tratamiento a todos los pacientes independientemente del grado de fibrosis. Argentina fue el primer país de la región en universalizar el tratamiento de esta patología en el año 2017. El Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales provee medicación al sistema público. Asimismo, las obras sociales y empresas de medicina prepaga ofrecen cobertura del tratamiento a sus afiliados. Existe una gran disparidad de acceso al tratamiento a nivel nacional, ya que los mismos se centran en las grandes urbes, especialmente las ciudades de Buenos Aires, La Plata, Córdoba y Santa Fé¹⁵.

Bibliografía

1. Angeleri P, Coronel E, Solari J, et al. Hepatitis virales. Guías para los equipos de salud. Dirección de Sida y ETS, Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 2016.
2. Irving GJ, Holden J, Yang R, Pope D. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11. (7):CD009051.
3. Parron I, Planas C, Godoy P, et al, for the Working Group for the Study of Hepatitis A in Catalonia. Effectiveness of hepatitis A vaccination as post-exposure prophylaxis. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Feb. 13(2):423-7.
4. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. Randomized controlled trial. *N Engl J Med*. 2007.
5. Brennan J, Moore K, Sizemore L, et al. Notes from the field: acute hepatitis A virus infection among previously vaccinated persons with HIV infection - Tennessee, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Apr 12. 68(14):328-9.
6. MMWR. Sexually transmitted diseases treatment guideline, 2015. CDC.
7. Ministerio de Salud de la Nación: Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf
8. Mathew JL, El Dib R, Mathew PJ, Boxall EH, Brok J. Hepatitis B immunisation in persons not previously exposed to hepatitis B or with unknown exposure status. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2-CD006481.
9. Paitoonpong L, Suankratay C. Immunological response to hepatitis B vaccination in patient with AIDS and virological response to highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis* 2008;40:54-8.
10. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalherio N, et al. Randomized Trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005;23:2902-8.
11. Kundi M. New hepatitis B vaccine formulated with an improved adjuvant system. *Expert Rev Vaccines* 2007;6:133-40



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

12. Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Exp Opin Biolog Ther* 2008;8:235–47.
13. Algoritmo para el diagnóstico de las hepatitis virales. Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales, 2015. Ministerio de Salud de la Nación.
14. Recomendaciones para el tratamiento de hepatitis C. Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales, 2018. Ministerio de Salud de la Nación.
15. Bolefín sobre HIV-SIDA, e ITS en la Argentina. N 35, diciembre de 2018. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Argentina 2018.
16. Ndumbi P et al *Euro Surveill.* 2018 ; 23: 1700641 ; Bouvet E *Euro Surveill.* 2005 ;10:74.
17. Lombardi A et al *J Viral Hepat.* 2019.
18. Bradshaw D et al *J Viral Hepat.* 2020 ;27:721-730)



GONORREA

Autores:

Cagnoni Adriana

Galarza Patricia

Gianecini Ricardo A

Famiglietti Lina

Spadaccini Luciana



Introducción

La gonorrea es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más antiguas, y está causada por *Neisseria gonorrhoeae*. Afecta principalmente epitelios mucosos como el de la uretra, endocervix, recto, faringe y conjuntiva. Constituye una de las ITS más prevalentes, estimándose que cada año se producen en el mundo 78 millones de casos nuevos en el mundo⁽¹⁾. Sin tratamiento, la gonorrea se asocia a graves consecuencias en la salud reproductiva y trae aparejado un riesgo mayor de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). En ausencia de una vacuna, el control de esta infección se basa en la prevención, siendo de fundamental importancia el diagnóstico temprano y el tratamiento antibiótico adecuado. Una terapia efectiva reduce el riesgo de complicaciones, así como la transmisión de la infección.

Dado que su reservorio es exclusivamente humano, su capacidad de generar infecciones asintomáticas y desarrollar resistencia a los antibióticos le ha permitido adaptarse y sobrevivir desde la primera vez que fue descrita en el Antiguo Testamento.⁽²⁾

La prevalencia de gonorrea en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) ha aumentado en varios países en la última década.⁽³⁾ Es probable que estas tasas continúen aumentando con el uso ampliado de intervenciones tales como la profilaxis pre-exposición y el tratamiento como prevención del HIV, las cuales se han asociado con aumentos en el número de parejas sexuales y disminución del uso de preservativo.⁽⁴⁾ Los sitios de infección asintomática son los principales impulsores de la prevalencia de gonorrea en HSH; si bien la gonorrea uretral asintomática es inusual (10%), la infección asintomática rectal y/o faríngea son comunes.

El aumento en la prevalencia de la gonorrea se asocia con aumentos paralelos en las tasas de resistencia de la misma a los antibióticos.

Manifestaciones clínicas

En la tabla 1 se enumeran las manifestaciones clínicas de la infección por *N. gonorrhoeae*.⁽⁵⁾



Tabla 1

Manifestaciones clínicas de la gonorrea no complicada	
Hombres	Mujeres
Uretritis • Secreción uretral: francamente purulenta (inicialmente puede ser escasa y mucoide). Período de incubación: 2 a 5 días (varía en 1 a 10 días o más). • Disuria habitualmente sin micción imperiosa o polaquiuria	Cervicitis • Secreción vaginal purulenta o mucopurulenta • Dispareunia Uretritis: • Disuria habitualmente sin micción imperiosa o polaquiuria
Síntomas anorrectales: Frecuentemente la infección rectal es asintomática, pero cuando presenta síntomas, estos son: • Secreción anal • Dolor en la defecación • Prurito • Alteración en la función intestinal (constipación)	
Conjuntivitis purulenta • Alteración visual • Puede ocasionar úlcera de córnea	
Faringitis La mayoría de las veces asintomática, pero en ciertas ocasiones puede cursar con síntomas típicos.	
Manifestaciones clínicas de la gonorrea complicada	
Orquitis - epididimitis:	Enfermedad inflamatoria pelviana:
• dolor • tumefacción • eritema testicular Prostatitis MUY infrecuente Edema peneano	• Secreción vaginal • Dispareunia • Sangrado intermenstrual • Sangrado post coito



Infección gonocócica diseminada (IGD)

Es poco común la fiebre y los signos de toxicidad sistémica, puede acompañarse de:

Dermatitis: 75% de los casos con IGD tienen manifestaciones dermatológicas

- máculas, pápulas, pústulas a menudo con componente hemorrágico, en ocasiones ampollas hemorrágicas y lesiones necróticas

Artritis:

- Poliartralgias distales y asimétricas. Puede ocasionar artritis o inflamación periarticular: tenosinovitis

Meningitis y sepsis: manifestación MUY rara

Endocarditis: infrecuente 1-2%; podría ser la única manifestación de IGD, compromete válvula aórtica

Más del 80% de las mujeres y 10 a 15% de los hombres no tienen síntomas genitales.

N. gonorrhoeae: origen y evolución de la resistencia antibiótica

A lo largo de los años, *N. gonorrhoeae* (NG) ha desarrollado resistencia a los antimicrobianos utilizados para su tratamiento; esto ha llevado a una limitación de las opciones de tratamiento (6), dejando a la ceftriaxona como última opción de monoterapia empírica de primera línea con eficacia demostrada. Sin embargo, la emergencia de aislamientos con susceptibilidad disminuida o resistencia a ceftriaxona y la asociación de estos con fallo de tratamiento pueden volver a la ceftriaxona rápidamente inadecuada para el tratamiento de la gonorrea. (7)

Resistencia a β -lactámicos

N. gonorrhoeae desarrolla resistencia a β -lactámicos por dos mecanismos: 1) plasmídico: producción de β -lactamasas de tipo TEM. 2) Cromosómico: mutaciones en los genes que codifican las PBP (del inglés: Penicillin-Binding Protein), bombas de eflujo o porinas de membrana externa. La disminución de la sensibilidad o resistencia a cefalosporinas de espectro extendido (CEE: cefixima y ceftriaxona) es multifactorial e implica a varios mecanismos, tales como alteración de la proteína de unión a penicilina 2 (PBP2), desregulación de la bomba de eflujo MtrCDE y alteraciones en el ingreso de los antimicrobianos al interior celular por mutaciones en la porina PorB1b. (8).

Fenotipo de sensibilidad reducida a cefalosporinas de espectro extendido

Los aislamientos de *N. gonorrhoeae* con valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) a ceftriaxona de entre 0,06 y 0,25 μ g/ml y a cefixima de



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

entre 0,125 y 0,25 µg/ml se consideran con sensibilidad disminuida a CEE. (9) La importancia de la detección de estos aislamientos es su asociación a falla de tratamiento (principalmente en la localización faríngea) que se ha verificado y reportado en distintos países. ⁽⁷⁾

Fenotipo sospechoso de resistencia a cefalosporinas de espectro extendido

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) presenta puntos de corte de interpretación a cefixima y ceftriaxona para la categoría de sensible; sin embargo, no los presenta para la categoría de intermedio o resistente. Según el CLSI, cepas de *N. gonorrhoeae* con CIM o halos de inhibición fuera de la categoría de sensible deben ser interpretados como no-sensibles.

Todos los aislamientos de *N. gonorrhoeae* con CIM o halos de inhibición no-sensibles deben ser enviados al Laboratorio Nacional de Referencia en Enfermedades de Transmisión Sexual (LNR-ETS), que determinará si el aislamiento es resistente a CEE y el mecanismo implicado.

Resistencia a azitromicina

Se han reportado distintos mecanismos de resistencia en aislamientos de *N. gonorrhoeae* con bajo nivel de resistencia a azitromicina (CIM: 2-4 µg/ml) la mutación C2611T en el ARNr 23S, modificación enzimática por metilasas y bombas de eflujo. ⁽¹⁰⁾ Sin embargo, las cepas de *N. gonorrhoeae* con elevado nivel de resistencia (CIM: ≥ 256 µg/ml) mostraron como mecanismo de resistencia principal asociado, la mutación A2059G en el ARNr 23S. ⁽¹¹⁾

El CLSI en el año 2019, estableció el criterio de interpretación para azitromicina sólo para la categoría de sensible y mediante la determinación de la CIM:

- Cepa sensible: ≤ 1 µg/ml.
- Cepa no-sensible: ≥ 2 µg/ml.

IMPORTANTE. El criterio de interpretación establecido por CLSI (sensible ≤ 1 µg/ml) es válido cuando azitromicina (1 gr dosis única) es utilizada junto a un antimicrobiano adicional, por ejemplo, terapia combinada junto a ceftriaxona 250 mg IM dosis única. ⁽¹²⁾

Gonorrea multiresistente y gonorrea ampliamente resistente a fármacos

Actualmente no existe un consenso establecido para la definición de aislamientos con fenotipo multiresistente (MDR) o ampliamente resistente (XDR), sin embargo, una de las denominaciones más adoptada en la comunidad científica internacional es: ⁽¹³⁾

Gonorrea multiresistente (MDR): disminución de la sensibilidad/ resistencia a un fármaco actualmente recomendado (cefalosporinas ó azitromicina),



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

más resistencia al menos a otros dos antimicrobianos (penicilina, tetraciclina, eritromicina, ciprofloxacina)

Gonorrea ampliamente resistente (XDR): disminución de la sensibilidad/ resistencia a dos fármacos actualmente recomendados (cefalosporinas y azitromicina), más resistencia al menos a otros dos antimicrobianos (penicilina, tetraciclina, eritromicina, ciprofloxacina)

Rol del reservorio faríngeo en la resistencia a los antimicrobianos

Las *Neisseria* spp. comensales que habitan con frecuencia el cuerpo humano se exponen a antimicrobianos de manera habitual. Esta exposición generaría que especies de *Neisseria* spp comensales se conviertan en resistentes a los antimicrobianos y en consecuencia, actuarían como reservorio de genes de resistencia. A nivel faríngeo, NG puede cohabitar con especies comensales de *Neisseria* e intercambiar material genético mediante transferencia horizontal de genes. (14,2) En la generación y propagación de la resistencia antimicrobiana de *N. gonorrhoeae*, la faringe tiene un rol de reservorio de vital importancia debido a varios factores: 1) en este sitio ocurre la transferencia de material genético de resistencia desde *Neisseria* comensales, 2) la portación faríngea es asintomática y 3) el tratamiento efectivo y erradicación en esta localización suele ser dificultoso. La prevalencia de gonorrea faríngea varía según la población estudiada y el método utilizado para su diagnóstico, en HSH se ha descrito una prevalencia entre 9-15%. (15)

Datos epidemiológicos sugieren que la orofaringe juega un papel central en la transmisión, debido a que un tercio de las infecciones rectales por NG ocurren en ausencia de sexo anal sin protección, y un tercio de las infecciones uretrales se atribuyen al sexo oral. (16) Existe evidencia de que, si un hisopado orofaríngeo es positivo para NG entonces, invariablemente, también lo es la muestra de saliva del mismo paciente. (17) Estudios realizados en Australia y EE.UU. mostraron que, aproximadamente el 69% de los HSH que asistían a centros de Salud especializados en Enfermedades de Transmisión Sexual, usaban la saliva de su pareja para prácticas sexuales anales como lubricante o durante el contacto oral-anal. Por lo previamente mencionado, la infección faríngea por NG resultaría el principal determinante de la prevalencia de gonorrea en los HSH, ya que constituye un reservorio asintomático en el que se favorece la transferencia de genes de resistencia y la amplificación de la transmisión.

La localización extragenital es sitio de emergencia de aislamientos resistentes y también tiene implicancia en la transmisión de la infección por lo que se sugiere el screening de localización faríngea y/o rectal en HSH o personas con conductas de riesgo. (18)



Diagnóstico

El diagnóstico de gonorrea se establece por la detección de *N. gonorrhoeae* en el sitio de infección mediante el cultivo o a través de la utilización de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN ó NAATs, por sus siglas en inglés -Nucleic Acid Amplification Tests-) ⁽¹⁹⁾ (Tabla 2 y 3)

Tabla 2. Métodos diagnósticos

Métodos diagnósticos
Microscopía directa: observación de diplococos Gram negativos intracelulares • Buena sensibilidad y especificidad en hombres sintomáticos con secreción uretral. • Menor sensibilidad en hombres asintomáticos y en infecciones endocervicales por lo que NO proporciona un diagnóstico de certeza. • NO se recomienda para el diagnóstico de infecciones rectales y faríngeas.
Cultivo: • El cultivo del microorganismo es el método de referencia para el diagnóstico de la infección y presenta un rol primario para el estudio de sensibilidad a los antimicrobianos. • Debido a que NG es una bacteria fastidiosa, para que sea sensible y específico, la toma de muestras, el transporte, la conservación y la técnica de cultivo deben optimizarse. <u>Conservación y transporte de muestras:</u> la muestra en el hisopo de dacrón o rayón, se coloca en medio de transporte Stuart o Amies con carbón activado, los cuales puede conservarse durante 6 a 8 horas hasta su procesamiento. Si esto no fuera posible o el tiempo hasta la inoculación del cultivo es mayor a 24 horas se recomienda utilizar medios de transporte nutritivos (ej. Transgrow).
TAANs: • Toleran mejor las deficiencias en la toma de muestra, transporte y condiciones de conservación. • Sensibilidad > 96%, resultados rápidos. • Las TAANs disponibles presentan un alcance para muestras urogenitales, pero no para muestras rectales y faríngeas. Esta limitación se basa en la reacción cruzada de las TAANs con especies comensales de <i>Neisseria</i>, las cuales pueden estar en niveles significativos, particularmente en la faringe. Se recomienda para muestras de faringe o recto la utilización de TAANs con sistemas de detección hacia dos blancos distintos de amplificación para confirmación de una muestra positiva. En muestras rectales/faríngeas cuando se utilicen plataformas con sistemas de detección hacia un blanco de amplificación se deberá confirmar toda muestra positiva con otra prueba molecular hacia un blanco distinto de amplificación o mediante cultivo. • Las TAANs utilizadas fuera del alcance establecido, deben ser validadas en el laboratorio para el uso propuesto.



El impacto de la resistencia a los antimicrobianos en *N. gonorrhoeae* y la importancia de la vigilancia de la sensibilidad antibiótica sugieren que, en todo paciente diagnosticado por TAANs, se debe tomar una muestra para cultivo (para estudio de la sensibilidad) previo a la instauración del tratamiento empírico. En caso de que el tiempo de obtención del resultado diagnóstico limite la instauración del tratamiento antibiótico, se deberá obtener una muestra para cultivo y TAAN, previo al tratamiento.

Tabla 3. Métodos diagnósticos recomendados según la muestra

Muestras	Métodos diagnósticos
Primer chorro de orina Recoger los primeros 10 ml de orina; volúmenes superiores a 20 ml diluyen las muestras y pueden afectar la sensibilidad del estudio. Conservar en heladera (4°C).	En hombres: es útil cuando no hay secreción En mujeres, baja sensibilidad no se recomienda Realizar TAAN
Hisopado uretral En presencia secreción uretral recoger la muestra con hisopo, en ausencia de secreción introducir el hisopo 2 a 3 cm en la uretra y rotar durante 10 segundos	En hombres con secreción uretral hacer tinción de Gram y cultivo o TAAN
Hisopado faríngeo Con ayuda de bajalengua hisopar los pilares amigdalinos y faringe posterior	TAAN y/o cultivo
Hisopado ano rectal Introducir el hisopo 2 a 3 cm dentro del canal anal y rotar durante 10 segundos, si el hisopo se contamina con materia fecal desechar el hisopo y obtener una nueva muestra	En asintomáticos: TAAN En sintomáticos: examen proctológico y toma de muestra para cultivo + TAAN
Hisopado endocervical Colocar el espéculo, limpiar el moco cervical con una gasa estéril. Introducir un hisopo 2 a 3 cm en el canal endocervical y rotar durante 10 segundos.	TAAN y/o cultivo
Muestras tomadas por el propio paciente si no fuera posible el examen: • Hisopado vaginal	TAAN

Impacto de la resistencia antibiótica en el tratamiento

El Programa Mundial de Vigilancia de Antimicrobianos para la Gonorrea



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

(GASP) de la OMS (de la cual Argentina es punto focal para las Américas) ⁽²⁰⁾ monitorea la evolución de la gonorrea farmacorresistente. ⁽²¹⁾ Los datos del GASP para el periodo 2009-2014 muestran una resistencia generalizada a la ciprofloxacina, un aumento de la resistencia a la azitromicina, y la aparición de resistencia a las CEE que constituyen en la actualidad el último recurso terapéutico.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) han observado tendencias preocupantes de disminución de la susceptibilidad a las CEE, especialmente a la cefixima. Durante 2006-2011, las concentraciones mínimas de cefixima necesarias para inhibir el crecimiento in vitro de las cepas de *N.gonorrhoeae* que circulaban en los Estados Unidos y en muchos otros países aumentaron, lo que sugirió que la eficacia de la cefixima podría estar disminuyendo. ⁽²²⁾ Además, se han informado fallas en el tratamiento con cefixima u otras cefalosporinas orales en Asia, Europa, Sudáfrica y Canadá. Las fallas en el tratamiento con ceftriaxona para las infecciones faríngeas se han notificado en Australia, Japón y Europa. Como resultado, los CDC ya no recomiendan el uso rutinario de cefixima como régimen de primera línea para el tratamiento de la gonorrea.

Por otro lado, datos recientes del GASP de la OMS, mostraron que para el año 2016, 29 de los 59 países que informaron datos (49.1%) de la susceptibilidad a azitromicina, reportaron niveles de resistencia a azitromicina $\geq 5\%$. ⁽²³⁾ Este porcentaje de resistencia representa el valor límite recomendado por la OMS para que un antibiótico pueda ser utilizado como terapia empírica de primera línea.

La reciente emergencia de aislamientos con resistencia a ceftriaxona y azitromicina comprometen la utilización de estas drogas en la actual estrategia de terapia antimicrobiana dual de primera línea.

Datos en Argentina

En nuestro país, la vigilancia a ceftriaxona se realiza desde 1993 y la de cefixima desde 2011, año en el que se detectaron los primeros aislamientos no susceptibles a este antimicrobiano. Si bien los aislamientos resistentes no superan el 5%, el LNR-ETS a través del Programa Nacional de Vigilancia de la Sensibilidad a los Antimicrobianos en *Neisseria gonorrhoeae* (PROVSAG) realiza la vigilancia de los aislamientos con sensibilidad disminuida a cefalosporinas de tercera generación según criterios internacionales y en particular con fenotipo MDR, habiéndose observado una tendencia ascendente en los últimos años.

Según un estudio, del año 2011 al 2016, fueron derivados por el PROVSAG



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

158 aislamientos con sensibilidad disminuida/ resistencia a CEE, de éstos el 98,7 % era resistente a ciprofloxacina, el 94,9% a tetraciclinas, el 50% a cefixima, el 37,3% a azitromicina (según la definición de ese momento, resistente ≥ 1 µg/ml, EUCAST 2018) y el 1,9% a ceftriaxona; es de vital importancia resaltar que el 63,9 % de los aislamientos presentaban un fenotipo MDR. (24) Datos del PROVSAG correspondientes al año 2018 muestran elevados niveles de resistencia a ciprofloxacina (73,3%), penicilina (44,8%) y tetraciclina (30,1%). Sin embargo, ningún aislamiento presentó resistencia a ceftriaxona y/o cefixima. El porcentaje de aislamientos con fenotipo MDR fue del 6,8% para este año. (25) La vigilancia de la sensibilidad disminuida a CEE evidenció para ceftriaxona un 3,4% y para cefixima un 6,4% (dato no publicado). Un alerta reciente emitida por el LNR - ETS informó que en el año 2019 hubo un aumento de aislamientos con baja y alta resistencia a azitromicina diseminados en 6 regiones del país (Córdoba, Buenos Aires, CABA, La Pampa, Río Negro y Neuquén: (26) Además es importante recalcar, que si bien el número de muestras analizadas fue bajo, los porcentajes de resistencia a la azitromicina observados en las provincias de Córdoba y Río Negro fueron de 10,8% y 5,4% respectivamente. (26)

Tratamiento

La emergencia de aislamientos con sensibilidad reducida a CEE así como luego la aparición de los primeros casos de resistencia de alto nivel a ceftriaxona (2011) dieron lugar a la generación de planes de acción para evitar la diseminación de estos aislamientos (27,28), originando la incorporación de la terapia dual para el tratamiento empírico de la gonorrea en muchos países. En relación a la experiencia con otros microorganismos que han desarrollado resistencia antimicrobiana rápidamente, existe una base teórica para la terapia combinada que utiliza dos antimicrobianos con diferentes mecanismos de acción para mejorar la eficacia del tratamiento y, potencialmente, retardar la aparición y propagación de resistencia a las cefalosporinas (22) En consecuencia, en la actualidad la mayoría de las guías internacionales (22, 29,18) recomiendan el tratamiento dual con: 250 - 500 mg de ceftriaxona más 1- 2 g de azitromicina (Tabla 4). Preocupantemente, el primer caso de fracaso en el tratamiento de la gonorrea faríngea a la terapia dual fue informado en el 2014 en Inglaterra, en un hombre que había reportado contacto heterosexual en Japón. (30) La infección fue resuelta al re-tratar al paciente con dosis más altas de ambas drogas. La primera cepa gonocócica con resistencia a ceftriaxona y a azitromicina de alto nivel fue identificada en Inglaterra a principios de 2018 (31), seguida de dos casos similares en Australia. Esta grave situación amenaza la eficacia del tratamiento recomendado.



Para que un tratamiento sea efectivo, se requiere que los valores de ceftriaxona en sangre sean cuatro veces superiores a la CIM durante 10 horas en infecciones anogenitales y durante 20 horas en infecciones orofaríngeas. Es importante saber que la dosis de ceftriaxona está en relación con la CIM del gonococo. Para una cepa de *N.gonorrhoeae* sensible a ceftriaxona, una dosis de ceftriaxona de 125 mg supera la CIM solamente durante 15,6 horas (no suficiente para erradicar el reservorio faríngeo); para la misma cepa, una dosis de ceftriaxona de 250 mg logra superar la CIM durante 24,3 horas. Esta es la razón por la que la mayoría de las guías recomiendan la dosis de 250 mg, aunque algunos países ya están utilizando dosis más altas. ⁽³²⁾

Tabla 4. Tratamiento

Tratamiento de NG no complicada: cuello de útero, recto y uretra
Ceftriaxona 500 mg * + Azitromicina 1 g
*En HSH o personas con conductas de riesgo en los que no se pueda testear o descartar infección faríngea se sugiere utilizar un esquema de tratamiento con cobertura faríngea (Ceftriaxona 500 mg + azitromicina 2 g)
Tratamiento de NG no complicada en áreas geográficas con resistencia a azitromicina $\geq$ 5%
Ceftriaxona 1 g
Tratamiento de NG no complicada: faringe
Ceftriaxona 500 mg + Azitromicina 2 g
Tratamiento de NG complicada
Ceftriaxona 1-2 g cada 12/24 hs. (la duración dependerá del tipo de manifestación clínica) + Azitromicina 1 g única vez

Tratamiento alternativo de NG no complicada

SOLO en caso de no disponer de la medicación inyectable o si el paciente presenta alguna contraindicación para recibirla, se puede indicar como tratamiento alternativo cefixima 400 mg + azitromicina 1 g única vez. ⁽²²⁾



Tratamiento en casos de alergia a Betalactámicos

En los últimos años, la gentamicina surgió como alternativa terapéutica para el tratamiento de la gonorrea. Estudios de vigilancia a esta droga en distintas regiones muestran un elevado porcentaje de aislamientos con sensibilidad intermedia y bajos niveles de resistencia. En Argentina, un estudio preliminar con aislamientos del año 2013 y 2015 mostró resultados similares: el 69,2% de aislamientos presentaron sensibilidad intermedia (CIM 8-16 µg/ml) a gentamicina y ausencia de aislamientos resistentes (CIM ≥ 32 µg/ml).⁽³³⁾ En el año 2016, gentamicina se incorporó a la vigilancia en nuestro país mostrando en los últimos años resultados similares (CIM50 y CIM90, 8 µg/ml). Un estudio reciente utilizando gentamicina 240 mg intramuscular dosis única en combinación con azitromicina 2 g dosis única, mostró cura clínica y cura microbiológica en el 100% de los pacientes con infección extragenital.⁽³⁴⁾ Estos resultados están en relación con estudios previos utilizando el mismo esquema de tratamiento en pacientes con infección urogenital, faríngea y rectal (Tabla 5)⁽³⁵⁾

Tabla 5. Tratamiento en caso de alergia a Betalactámicos

Tratamiento de NG en caso de alergia a Betalactámicos
Gentamicina 240 mg IM + Azitromicina 2 g

Tratamiento a la pareja

Las parejas sexuales recientes (personas que hayan tenido contacto sexual con el paciente infectado dentro de los 60 días anteriores al inicio de los síntomas o al diagnóstico de gonorrea) deben ser derivadas para evaluación, diagnóstico y probable tratamiento dual. Para evitar la reinfección, se debe indicar a las parejas evitar las relaciones sexuales sin protección durante 7 días después de que ellos y sus parejas sexuales hayan completado el tratamiento. Para las parejas de los hombres y mujeres heterosexuales con gonorrea, en los que no sea predecible el acceso al sistema de salud, se puede administrar tratamiento empírico con cefixima 400 mg y azitromicina 1 g. Este tratamiento empírico administrado a la pareja por el paciente no debe considerarse una estrategia de manejo rutinario de pareja HSH debido al alto riesgo de infecciones coexistentes (especialmente infección por HIV) y porque no existen datos sobre la eficacia en esta población.⁽²²⁾



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Cuando realizar una prueba de cura

Se recomienda realizar una prueba de cura cuando se sospeche infección persistente o resistencia emergente ⁽²⁹⁾:

- a) en todo paciente asintomático que haya recibido un tratamiento alternativo o monoterapia
- b) en todo paciente que persiste con síntomas a los 3-7 días de finalizado el tratamiento
- c) evaluarlo en pacientes con gonorrea faríngea.

La prueba de cura se realiza por TAAN a los 14 días, o por cultivo a las 72 hs.

Cuando sospechar fracaso al tratamiento antimicrobiano

La sospecha de fracaso del tratamiento debe considerarse en pacientes que recibieron el tratamiento adecuado y habiéndose descartado una re-infección ⁽²⁹⁾:

- 1) los síntomas no resuelven dentro de 3 a 5 días después del tratamiento ó
- 2) presentan una prueba de cura positiva (es decir, cultivo positivo ≥ 72 horas o TAAN positivo ≥ 14 días después de recibido el tratamiento recomendado).

Ante la sospecha del fracaso del tratamiento, se sugiere la evaluación por un especialista en enfermedades infecciosas y la comunicación para el envío de la/s muestra/s para cultivo y asesoramiento para la definición del caso por el Laboratorio Nacional y Regional OPS/OMS de Referencia INEI-ANLIS "Dr. C. G. Malbrán".

Notificación

Las infecciones por *N. gonorrhoeae* deben ser notificadas al Sistema Nacional de Vigilancia mediante el SISA 2.0. La Dirección Nacional de Epidemiología es la responsable de la vigilancia de enfermedades de notificación obligatoria (ENO) como la gonorrea.

Bibliografía

-
1. WHO 2018. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Geneva: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018>
 2. Unemo M, Schafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1230: E19-28.
 3. Mulhall BP, Wright S, Allen D, et al. High Rates of Sexually transmitted infections in HIV-positive patients in the Australian HIV Observational Database-A prospective cohort study. *Sex Health* 2014; 11:291-297.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

4. Hoff CC, Chakravarty D, Bircher AE, et al. Attitudes towards PrEP and anticipated condom use among concordant HIV-negative and HIV discordant male couples. *AIDS Patient Care STDS* 2015; 29:408–417.
5. Mandell G, Bennett J, Dolin R (2012). *Enfermedades infecciosas principios y práctica*, 7 edición. Elsevier, pág 2758-2773.
6. Tapsall J, *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(1):87-91.
7. Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea - the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis* 2015; 21:364.
8. Galarza P, Gianecini, AR, Spadaccini L (2019). Resistencia a los antimicrobianos en *Neisseria gonorrhoeae*. En Spadaccini L, Sued O (Ed) *Resistencia microbiana: guía práctica para médicos* (pág. 149-162). Editorial Océano, Buenos Aires Argentina.
9. Gianecini R, Romero MLM, Oviedo C, Vacchino M, Galarza P; Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Surveillance Programme-Argentina (GASSP-AR) Working Group. Emergence and Spread of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates With Decreased Susceptibility to Extended-Spectrum Cephalosporins in Argentina, 2009 to 2013. *Sex Transm Dis*. 2017; 44:351-355.
10. Chisholm SA, Dave J, Ison CA. High-level azithromycin resistance occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54: 3812-6
11. Galarza PG, Abad R, Canigia LF, Buscemi L, Pagano I, Oviedo C, Vázquez JA. New mutation in 23S rRNA gene associated with high level of azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54: 1652-3.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 29th ed. CLSI Supplement M100.
13. Martin I, Sawatzky P, Allen V, Lefebvre B, Hoang L, Naidu P, Minion J, Van Caesele P, Haldane D, Gad RR, Zahariadis G, Corriveau A, German G, Tomas K, Mulvey MR. Multidrug-resistant and extensively drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Canada, 2012-2016. *Can Commun Dis Rep*. 2019 Feb 7;45(2-3):45-53. doi: 10.14745/ccdr.v45i23a0.
14. Ameyama S, Onodera S, Takahata M, Minami S, Maki N, Endo K, Goto H, Suzuki H, Oishi Y. Mosaic-Like Structure of Penicillin-Binding Protein 2 Gene (penA) in Clinical Isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with Reduced Susceptibility to Cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(12):3744-9.
15. Morris SR, Klausner JD, Buchbinder SP, Wheeler L, Koblin B, Coates T, Chesney M, Colfax GN. Prevalence and incidence of pharyngeal gonorrhea in a longitudinal sample of men who have sex with men: the EXPLORE study. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):1284-9. Epub 2006 Oct 10.
16. Chow EP, Camilleri S, Ward C, et al. Duration of gonorrhoea and chlamydia infection at the pharynx and rectum among men who have sex with men: A systematic review. *Sex Health* 2016; 13:199–204.
17. Chow EP, Lee D, Tabrizi SN, et al. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* in the pharynx and saliva: implications for gonorrhoea transmission. *Sex Transm Infect*. 2015.
18. Australasian Sexual Health Alliance (ASHA). *Gonorrhoea. Australian STI management guidelines for use in primary care* (website). ASHA; 2019.
19. OMS. *Diagnóstico de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*, 2013 editado por Unemo M y col.
20. WHO. The Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP) https://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/gasp_network/en/
21. Unemo M, Lahra MM, Cole M, Galarza P. et al. World Health Organization Global



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sex Health*. 2019 Aug 23. doi: 10.1071/SH19023.
22. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 64(RR-03):1±137.
 23. Unemo M, Lahra MM, Cole M, Galarza P, Ndowa F, Martin I, Dillon JR, Ramon-Pardo P, Bolan G, Wi T. 2019. World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sex Health* 16:412–425.
 24. Gianecini RA, Golparian D, Zittermann S, Litvik A, Gonzalez S, Oviedo C, Melano R, Unemo M, Galarza P. Genome based epidemiology and antimicrobial resistance determinants of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in Argentina 2011-2016. *J Antimicrob Chemother* 2019 Jun 1; 74(6):1551-1559
 25. Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina N°36 (Diciembre 2019)
 26. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI). Servicio de Enfermedades de Transmisión Sexual. Incremento y reemergencia de aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* con baja y alta resistencia a la azitromicina en Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: ANLIS Dr.C.G.Malbrán, 2020. (Alerta INEI-ETS, 2020-01). Disponible en: <http://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/1635>
 27. World Health Organization. (2012) . Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44863>
 28. Alerta Epidemiológica: *Neisseria gonorrhoeae* con resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido. OPS/OMS 2 de febrero de 2018.
 29. Bignell C, Unemo M. European STI Guidelines Editorial Board. European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2012; 24(2):85-92.
 30. Fifer, H.; Natarajan, U.; Jones, L.; Alexander, S.; Hughes, G.; Golparian, D.; Unemo, M. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhea. *N. Engl. J. Med.* 2016, 374, 2504–2506
 31. Eyre, D.W.; Sanderson, N.D.; Lord, E.; Regisford-Reimmer, N.; Chau, K.; Barker, L.; Morgan, M.; Newnham, R.; Golparian, D.; Unemo, M.; et al. Gonorrhoea treatment failure caused by a *Neisseria gonorrhoeae* strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. *Euro surveillance* 2018, 23.
 32. Teglia O. *Neisseria gonorrhoeae* en la era de la multiresistencia. *Rev Med Rosario* 2016; 82:17-30.
 33. Gianecini R, Oviedo C, Irazu L, Rodríguez M; GASSP-AR Working Group, Galarza P. Comparison of disk diffusion and agar dilution methods for gentamicin susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Aug; 91(4):299-304
 34. Rob F, Klubalová B, Ny ová E, Hercogová J, Unemo M. Gentamicin 240 mg plus azithromycin 2 g vs. ceftriaxone 500 mg plus azithromycin 2 g for treatment of rectal and pharyngeal gonorrhoea: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Aug 14. pii: S1198-743X(19)30443-4.
 35. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, Philip SS, Wiesenfeld HC, Papp JR, Kerndt PR, Johnson S, Ghanem KG, Hook EW. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59(8):1083-91.



INFECCIONES POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Autores:

Dr. Marcelo Rodríguez Fermepin

Dra. Patricia Galarza

Dra. Marisa Sanchez



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Introducción

Chlamydia trachomatis (CT) es una bacteria de vida intracelular obligada que pertenece al orden *Chlamydiales*. Como todos los miembros del mismo orden, CT presenta un ciclo biológico de multiplicación único en la naturaleza. Este ciclo alterna dos formas bien diferenciadas: El Cuerpo Elemental (CE) que es la forma extracelular, infectiva y metabólicamente inactiva, y el Cuerpo Reticulado (CR) que es la forma intracelular y metabólicamente activa. El CR se multiplica en vacuolas intracitoplasmáticas rodeadas de membrana denominadas inclusiones.

Chlamydia trachomatis se asocia a una amplia gama de patologías humanas, principalmente infecciones oculares y genitales, con valores de prevalencia significativos en todas las comunidades donde se la ha estudiado. Las infecciones por CT constituyen la principal causa de ceguera prevenible en el mundo (tracoma), y la patología bacteriana de transmisión sexual más prevalente.

En cierto número de casos se puede desarrollar una infección crónica con marcado componente inmunopatológico, esto conduce a diversas complicaciones entre las cuales se incluyen la ceguera y la infertilidad como las más graves.

Clasificación

La especie *Chlamydia trachomatis* incluye dos biovars: el biovar TRIC (Tracoma - Conjuntivitis de Inclusión e infecciones genitales) y el LGV (Linfogranuloma venéreo). Ambos infectan exclusivamente a humanos.

Estos biovars pueden subdividirse en 18 serotipos diferentes, que concuerdan con la clasificación en genotipos basada en la diversidad de la secuencia del gen *ompA*. Recientemente se han incorporado las variantes Ja y L2b.





S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Patogenia y aspectos clínicos

Chlamydia trachomatis biovar TRIC es capaz de infectar células de los epitelios cilíndricos monoestratificados ocular, y de los tractos respiratorio, intestinal y genital. Esta infección provoca una reacción inflamatoria aguda en el sitio de localización inicial que en muchas ocasiones pasa desapercibida.

Infecciones genitales

Chlamydia trachomatis es la causa más frecuente de uretritis no gonocócica y post-gonocócica, y una muy importante causa de cervicitis de transmisión sexual. La población adolescente y adulta joven es la más afectada. La primoinfección es asintomática en el 50% de los hombres y en el 75% de las mujeres. La falta de detección y tratamiento adecuado puede favorecer la aparición de complicaciones ante la instalación de una infección persistente por CT. En varones es frecuente la epididimitis, y en mujeres la salpingitis, pudiendo ambas patologías conducir a la infertilidad. Asimismo, la endometritis, la enfermedad inflamatoria pélvica y embarazo ectópico pueden tener origen en la infección por CT.

El LGV es una infección invasiva causada por las cepas L de CT. Puede presentarse como una úlcera o pápula genital indolora y transitoria, seguida de una linfo-adenopatía inguinal. Esta presentación denominada "inguinal", se encuentra principalmente a zonas endémicas (África, Sudeste Asiático, India, Latinoamérica y el Caribe). La presentación "ano-rectal" está asociada con proctitis y proctocolitis como principal manifestación clínica. En su mayoría, estos casos se presentan en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), con mayor frecuencia en pacientes VIH positivos.

Infecciones oculares

Tracoma Ocular: Es una infección que ocurre sobre todo en niños menores de dos años y produce conjuntivitis folicular crónica. Si se producen sucesivas reinfecciones, y sobre todo si son producidas por genotipos diferentes al de inicio, puede resultar en ceguera como consecuencia de reiteradas secuelas cicatrizantes. Es endémica en zonas de medio oriente y África Subsahariana.

Conjuntivitis de Inclusión: A diferencia del Tracoma, esta patología se produce sobre todo en adultos. En general ocurre por contaminación a partir del foco genital, no produce cicatrices conjuntivales, y no existe el riesgo de ceguera. Cursa con edema, exudado mucopurulento y eritema, y suele ser unilateral.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Infecciones del recién nacido

El recién nacido se infecta al pasar por el canal de parto infectado. La infección puede producir la aparición de ophtalmia neonatorum, conjuntivitis con abundante producción de pus, generalmente edematizada y hemorrágica. Se puede presentar también neumonía intersticial bilateral, posterior o no a la conjuntivitis. Además de la conjuntiva ocular, pueden infectarse la nasofaringe, el aparato genital y el tracto gastrointestinal.

El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado del paciente y sus contactos reducen significativamente la aparición de complicaciones.

Diagnóstico

La detección de *Chlamydia trachomatis* debe realizarse en todos los casos de uretritis, de cervicitis con o sin presencia de secreción, de ophtalmia neonatorum, de conjuntivitis de inclusión, de tracoma y de sospecha de linfogranuloma venéreo. En los casos de epididimitis, prostatitis, proctitis o de infertilidad obstructiva, se debe tener en cuenta que el valor predictivo negativo es bajo.

Se debería incluir el estudio de la infección por *C. trachomatis* dentro de los controles infectológicos en programas de fertilización asistida, y en los controles de embarazo de las mujeres más jóvenes en las que, según diversos estudios, la prevalencia puede alcanzar hasta el 20%.

No existe aún una técnica de referencia (gold standard) por lo que es necesario considerar el valor predictivo positivo y negativo de cada técnica según la prevalencia de la infección. Cualquiera sea la técnica elegida, el proceso de toma de muestra es esencial, ya que al ser *C. trachomatis* una bacteria intracelular, la muestra debe asegurar un alto contenido de células. Las secreciones per se, no constituyen una muestra apropiada, por lo tanto, se debe eliminar todo tipo de exudado presente en forma previa a la toma de la muestra.

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* puede realizarse por: a) Métodos de aislamiento o de detección del agente infeccioso o de marcadores estructurales del mismo. b) Estudio de la cinética de la respuesta inmune.

a.1. Cultivo/ Amplificación biológica

Se debe realizar sobre líneas de cultivos celulares susceptibles. Únicamente se realiza en laboratorios de referencia. El resultado demanda un mínimo de 72 horas. El cultivo presenta una especificidad del 100% en caso de ser



revelado con anticuerpos marcados, y una alta sensibilidad en laboratorios experimentados. Presenta la ventaja de obtener las cepas viables para estudios de sensibilidad a antimicrobianos. En algunos países es la metodología aceptada para estudios legales. Es la única técnica recomendada para realizar el Test de Cura (control post tratamiento antibiótico) o para determinar la susceptibilidad antibiótica.

a.2. Detección de antígenos

Muchos laboratorios realizan la detección de antígenos de *C. trachomatis* por inmunofluorescencia directa (IFD) con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína, su interpretación requiere de un observador experimentado. Pueden detectarse células infectadas con inclusiones características, o cuerpos elementales aislados que darían una imagen de "cielo estrellado". Presenta la ventaja de permitir el análisis de la calidad de la muestra en cuanto a número y tipo de células obtenidas, y la desventaja de la interpretación subjetiva por parte del operador. También están disponibles técnicas de ELISA. Estos métodos presentan una sensibilidad y especificidad menor a la del cultivo. Por lo tanto, en poblaciones con baja circulación de *C. trachomatis* el valor predictivo positivo es bajo y se hace necesaria la confirmación del resultado por técnicas más específicas y sensibles.

a.3. Detección de DNA de *C. trachomatis*

La detección, posterior o no a la amplificación de los ácidos nucleicos de *C. trachomatis*, puede realizarse mediante distintas técnicas de biología molecular. Estas técnicas presentan la mayor sensibilidad y una buena especificidad.

b) Medición de la cinética de la respuesta inmune

La serología es de poca utilidad en el diagnóstico de las infecciones del biovar TRIC de *C. trachomatis*. La detección de la presencia de IgM específica es la técnica de elección para el diagnóstico de la neumonía del recién nacido y también puede utilizarse en el diagnóstico del linfogranuloma venéreo. La técnica más empleada es la micro-inmunofluorescencia (MIF). Ante la sospecha de un caso de LGV debe hallarse un título mayor a 1/256 o un aumento del título de cuatro veces en 2-3 semanas.

Muestras

a) Hisopado uretral.

Pacientes Masculinos: el paciente debe tener más de 3 hs. de retención



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

urinaria. Se deben emplear hisopos delgados de Dacrón o Rayón. Se debe introducir el hisopo un mínimo de 2 cm y hasta 4 cm en la uretra, rotarlo durante 10 segundos y mantenerlo 2 segundos más en el sitio. Luego se lo retira rotando suavemente. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear. Pacientes femeninas: la paciente debe tener más de 3 hs. de retención urinaria. Se deben emplear hisopos delgados de Dacrón o Rayón. Se introduce el hisopo 1 cm dentro de la uretra y se rota 3 veces, media vuelta cada vez. Se retira con precaución para no tocar los labios y evitar contaminaciones. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

b) Hisopado endocervical.

La paciente debe contar con más de 48 hs. de abstinencia sexual, y no debe hallarse menstruando. (Se debe tomar la muestra por lo menos 72 hs después de que se haya retirado el sangrado). Se deben emplear hisopos de Dacrón o Rayón. Previa colocación de espéculo se limpia cuidadosamente el cuello de mucus, exudado y pus, si lo hubiera con uno o más hisopos que se descartan. Se introduce el hisopo en el endocérnix hasta ver desaparecer la punta del hisopo y se lo rota 10 segundos. Se lo retira evitando tocar con él las paredes vaginales. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

c) Hisopado vaginal.

Solo apta para algunos kits de amplificación de DNA

La paciente debe contar con más de 48 hs. de abstinencia sexual, y no debe hallarse menstruando. (Se debe tomar la muestra por lo menos 72 hs después de que se haya retirado el sangrado). Se deben emplear hisopos de Dacrón o Rayón. Introducir el hisopo 4 a 5 cm dentro de la vagina y frotar 5 a 10 segundos contra las paredes. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

d) Orina. Primera fracción miccional.

Se deben recoger, en frasco estéril, entre 3 y 5 ml (no más de 10) de la primera fracción miccional (primer chorro). En las mujeres no debe efectuar taponamiento vaginal ni higiene previa a la recolección de la muestra. No debe hallarse menstruando (la muestra debe recolectarse por lo menos 72 hs después de que se le retiró el sangrado). Preferentemente debe tratarse de la primera micción de la mañana, o en caso contrario con una retención urinaria mínima de 3 hs.

e) Hisopado Anal.

Idealmente la muestra debe ser obtenida con rectoscopio. Se deben emplear hisopos de Dacrón o Rayón. Colocar el rectoscopio, introducir el hiso-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

po hasta las criptas rectales y rotar 10 a 15 segundos para recuperar material, si se observan úlceras rectales, tomar una muestra de las mismas por punción, o en su defecto por hisopado. En caso de no contar con rectoscopio, introducir el hisopo en el recto y frotar durante 10 a 15 segundos contra la superficie mucosa. Debe evitarse el arrastre de materia fecal. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

f) Hisopados de Mucosa Conjuntival

Se deben emplear hisopos de Dacrón o Rayón. Se debe remover suavemente cualquier descarga o exudado. Con el hisopo se frota la mucosa del interior del párpado inferior, desde el extremo exterior hacia el lagrimal. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

g) Hisopados Faríngeos

Se deben emplear hisopos de Dacrón o Rayón. Bajo visión directa, con la ayuda de bajalengua, se frota la faringe posterior. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

Consideraciones para la toma de muestras

Las muestras deben ser estudiadas únicamente con técnicas validadas específicamente para el análisis de la muestra en cuestión.

El hisopado vaginal solo se encuentra disponible para técnicas de amplificación de ácidos nucleicos y es recomendada cuando no es necesario un examen ginecológico con espéculo.

En pacientes HSH o que refieran prácticas sexuales ano-rectales se recomienda la toma de un hisopado rectal, presenten o no síntomas. En caso de existir síntomas, la muestra debería ser tomada utilizando un rectoscopio. En la mujer, las muestras de orina presentan menor sensibilidad que las vaginales y endocervicales, por ello no representan la primera elección, pero resultan útiles en estudios de tamizaje.

Interpretación de resultados

La interpretación de los resultados debe tener en cuenta la especificidad de la metodología empleada y la prevalencia de la infección. En poblaciones de baja prevalencia, el diagnóstico debería realizarse únicamente mediante técnicas de alta sensibilidad y especificidad, como las técnicas basadas en la amplificación y detección de ácidos nucleicos (PCR y sus variantes). La detección de antígenos mediante el empleo de "test rápidos" sólo debe considerarse presuntiva.



Tratamiento

El tratamiento con antibióticos beta lactámicos para las infecciones clamidiales no está recomendado debido a la ausencia de peptidoglicano en estas bacterias y a la inducción del fenómeno de persistencia, al menos in vitro, con penicilina. Son naturalmente resistentes a los aminoglucósidos, a las quinolonas de primera generación y a la vancomicina.

Los antimicrobianos que actúan sobre la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos se han mostrado efectivos, particularmente las tetraciclinas, los macrólidos, algunas quinolonas y la rifampicina.

En infecciones genitales no complicadas la doxiciclina (100mg, c/12hs. Por 7 días, VO) y la azitromicina (1gr única dosis, VO) son las drogas de elección.

En mujeres embarazadas es recomendable utilizar azitromicina (1gr única dosis, VO) y como alternativa eritromicina base (500mg, 4 tomas diarias por 7 días, VO). En caso de intolerancia, se puede regular la dosificación de la eritromicina aplicándola durante mayor tiempo (500mg, 2 tomas diarias por 14 días, VO).

En infecciones rectales (No LGV), el uso de azitromicina ha sido puesto en discusión. Se recomienda doxiciclina (100mg, c/12hs. Por 7 días, VO).

En los casos de linfogranuloma venéreo se requiere de un tratamiento prolongado con doxiciclina (100mg, c/12hs. Por 21 días, VO). (Ver capítulo 8 "Linfogranuloma Venereo")

En la conjuntivitis de inclusión del adulto se ha propuesto un tratamiento oral con doxiciclina (100mg, c/12hs. Por 7 días, VO). En el caso del tracoma se aconseja una terapéutica tópica acompañada por una dosis oral de 1gr de azitromicina.

En la conjuntivitis del recién nacido se recomienda la administración de eritromicina (50 mg/kg/día 4 dosis diarias por 14 días, VO) por vía oral además de tetraciclina tópica. **En los casos de neumonía neonatal** se refiere el uso de sulfisoxazol o etilsuccinato de eritromicina con el mismo esquema de tratamiento. La evidencia sobre la efectividad del uso de azitromicina en neonatos es limitada. No existe aún un desarrollo tecnológico estandarizado para el estudio de la sensibilidad a antimicrobianos de las distintas cepas de *C. trachomatis* y no se realiza en forma rutinaria. Los reportes indican que la presencia de cepas resistentes es muy escasa, y en su mayoría las cepas de aislamientos resistentes evaluadas in vitro presentan resistencia heterotípica. La aparición de fracasos terapéuticos es difícil de asignar a problemas de sensibilidad y se debería a un tratamiento incompleto o a la falta de tratamiento de la pareja/s u otro riesgo de reinfección.



Consideraciones para el tratamiento

La monodosis de azitromicina debería ser el tratamiento de elección cuando no es posible asegurar la adherencia al tratamiento.

No se recomienda el uso de azitromicina en monodosis en pacientes con infección genital por CT y sintomatología rectal.

Frente a un paciente con infección por CT, se recomienda la evaluación de la/las parejas sexuales con contacto sexual hasta 60 días previos. De no ser posible la evaluación, deberían ser tratados empíricamente, presenten o no síntomas. Idealmente, también debería considerarse la búsqueda de otras ITS (principalmente: Sífilis, Gonorrea y HIV).

Test de Cura:

No se recomienda realizar test de cura en pacientes con cumplimiento del esquema de tratamiento. Se sugiere cuando hay sospecha incumplimiento en el tratamiento, persistencia de síntomas, embarazo o sospecha de reinfección. Idealmente debería realizarse mediante cultivo en líneas celulares susceptibles. Debe tenerse en cuenta que, si se utilizan Pruebas de detección de ácidos nucleicos, la determinación debe realizarse luego de 30 días de finalizado el tratamiento debido a la posibilidad de falsos positivos durante ese periodo.

Profilaxis

Como en todas las infecciones sexualmente transmisibles la educación tiene un papel preponderante. El uso correcto del preservativo colabora en la prevención del linfogranuloma venéreo y los cuadros genitales de C. trachomatis.

El control y tratamiento de las embarazadas sintomáticas deberían contribuir a la disminución de la transmisión vertical.

En el caso de individuos infectados, el cumplimiento del tratamiento antibiótico completo por parte del paciente y de todos sus contactos sexuales debería incidir positivamente en la disminución de la transmisión.



MYCOPLASMA GENITALIUM

Autores:

Dra. Gabriela Baldoni

Dra. Patricia Galarza



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Introducción

Los Micoplasmas son los microorganismos de vida libre más pequeños que existen. Carecen de pared celular, por lo cual no retienen los colorantes del Gram, y son resistentes a los antimicrobianos activos sobre la misma (beta-lactámicos, glicopéptidos). Las especies de Micoplasmas más relevantes en el tracto genitourinario (TGU) son *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp y *Mycoplasma genitalium* (MG). De ellos, solo el último es considerado un patógeno estricto.

Si bien la mayoría de las infecciones por MG cursan de manera asintomática, existe asociación inequívoca entre MG y uretritis no gonocócica (UNG) masculina, e incluso mayor fortaleza en la asociación con UNG-no clamidial (UNGNC). La prevalencia de MG en hombres con UNGNC varía del 10% al 35%, alcanzando un 40% en los casos de UNG persistente o recurrente, contribuyendo significativamente a la carga general de la enfermedad.^{1,3} En mujeres, se ha demostrado la asociación entre MG y uretritis, cervicitis, endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica (EPI).²

Se ha demostrado que la infección por MG, al igual que otras ITS, facilita la transmisión del HIV.⁴

Un metaanálisis reciente estima la prevalencia de MG en la población general de 1,3% en países desarrollados y 3,9% en países en vías de desarrollo. En cuanto a los subgrupos de alto riesgo, se estimó 0,9% en mujeres embarazadas, 3,2% en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y 15,9% en trabajadoras sexuales.⁵

MG es extremadamente fastidioso y su cultivo se limita a laboratorios de investigación y centros de referencia, por lo que el diagnóstico clínico se realiza por métodos moleculares.

Siendo un microorganismo emergente, el desconocimiento, el subdiagnóstico de la infección por MG y el establecimiento de terapias empíricas inadecuadas, ha generado en los últimos años reportes de falla de tratamiento y aumento a nivel mundial de aislamientos resistentes a los antimicrobianos empleados.

En Argentina, cada vez son más los laboratorios que realizan la detección de este patógeno. Según registros del Laboratorio Nacional de Referencia



en Infecciones de Transmisión Sexual (LNR-ITS), entre el 2018 y el 2019 el porcentaje de positividad general de MG resultó de 3,19% (N=1318): hombres: 5,73% (18/314) y mujeres: 2,39% (24/1004). Con una media de edades de 28,5 y 25,9 años para hombres y mujeres, respectivamente.

En ese mismo período de tiempo, se encontró un 8,6% de cepas con alto nivel de resistencia a azitromicina (3 aislamientos de 35 que se pudieron analizar, todos ellos provenientes de hombres jóvenes).

Por lo tanto, el correcto diagnóstico y el tratamiento óptimo, se vuelven muy importantes.

Indicaciones para la detección en el laboratorio

Síntomas ⁶⁻¹⁰

- Signos o síntomas de uretritis en hombres.
- Cervicitis mucopurulenta.
- Sangrado intermenstrual o post coital.
- Dolor pélvico agudo y/o EPI.
- Epidídimo-orquitis en hombres <50 años.

Factores de Riesgo ¹¹⁻¹³

- Cualquiera de los síntomas previos en una pareja sexual (el objetivo fundamental es prevenir reinfecciones en el paciente sintomático).
- Contacto sexual con personas con infección por MG.
- Procedimientos invasivos que atraviesen la barrera cervical.
- Las pruebas regulares de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), incluida la toma de muestras anales, podrían considerarse debido al riesgo de una mayor transmisión del HIV.

Recomendación para realizar la búsqueda de MG	GRADO
Hombres con uretritis no gonocócica	II,B
Mujeres con signos y síntomas sugestivos de enfermedad inflamatoria pélvica	II,B
Parejas sexuales actuales de personas infectadas con MG	III,B

Dado que la mayoría de las infecciones del TGU por *M. genitalium* son asintomáticas y muchos pacientes la resolverán de manera espontánea, el tamizaje en pacientes asintomáticos no está recomendado actualmente (III,B). ¹⁴



Sin embargo, dado el desconocimiento de la prevalencia en nuestro país y teniendo en cuenta las posibles complicaciones que podría llegar a desencadenar la infección crónica y persistente, se debería evaluar la necesidad de realizar un screening epidemiológico para conocer a ciencia cierta el estado de situación y facilitar la toma de decisiones.

Diagnóstico de Laboratorio

El diagnóstico se basa en la identificación del ADN específico de MG por métodos moleculares in-vitro a partir de muestras clínicas. Si bien existe una sola metodología comercial aprobada recientemente por la FDA ("Aptima Mg"; Hologic), muchos laboratorios emplean métodos in-house o comerciales que, correctamente validados, son empleados actualmente en el diagnóstico.

Teniendo en cuenta la circulación de cepas resistentes a azitromicina en el país y en el mundo, se recomienda que todas las muestras positivas para MG sean derivadas al LNR-ITS (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán") para la detección y vigilancia de la resistencia a Macrólidos.¹⁵⁻¹⁹ (II,B)

Tipo de muestra ²⁰⁻²³

Si bien se pueden emplear las mismas muestras que para el diagnóstico molecular de *Chlamydia trachomatis*, las muestras que presentan mayor sensibilidad para la detección de MG son:

Tipo de muestra	GRADO
Primer chorro de orina e hisopado uretral en hombres cis-género	II,B
Hisopado vaginal en mujeres cis-género	II,B

La muestra de semen no resulta de elección, dado que suele presentar inhibidores en los métodos moleculares que pueden arrojar resultados falsos negativos.

No existen hasta el momento datos respecto de la mejor muestra para individuos trans-género post cirugía de reasignación de sexo. En estos casos deberían considerarse los síntomas y prácticas sexuales.

Manejo del paciente

Generalidades



S.A.D.I.

**SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA**

Los pacientes deben recibir una explicación detallada de su condición, con especial énfasis en las implicancias a largo plazo para la salud de ellos mismos y de su(s) pareja(s). Esto debería ser reforzado con información escrita, clara y precisa.

Se debe aconsejar a los pacientes que se abstengan de mantener relaciones sexuales hasta que ellos y su(s) pareja(s) hayan completado el tratamiento o, en pacientes con EPI, hasta 14 días después del inicio del tratamiento y hasta que se hayan resuelto los síntomas. Recomendamos que se realice un test de cura (TDC) en todos los pacientes.

Los pacientes deben ser examinados para otras ITS, incluidas *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, sífilis, HIV, HBV, HCV y *T. vaginalis* cuando sea apropiado (III,B).

Indicaciones para la terapia (III,B)

- Detección de ácido nucleico específico de MG en muestra clínica.
- Parejas actuales de pacientes con MG positivos deben ser testeados para MG, en caso de no asistir para la evaluación y toma de muestra, deben ser tratados con mismo régimen que se le dio al paciente índice.

Tratamiento

Pocas clases de antimicrobianos tienen actividad contra micoplasmas, incluyendo tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas.

La azitromicina (AZM) administrada como dosis única de 1g tiene una tasa de curación de aproximadamente el 85% en infecciones susceptibles a macrólidos. Sin embargo, este esquema de tratamiento se asocia a selección de resistencia a macrólidos intra-tratamiento²⁴, por lo que se recomienda un régimen de AZM extendido: 500 Mg el primer día, seguido de 250 Mg días 2–5 (1.5 g dosis total) (II,B). El empleo de AZM en infecciones resistentes a macrólidos no erradicará a MG^{6,25–27}.

Aunque la doxiciclina (DOX) como monoterapia tiene poca eficacia y las tasas de erradicación son bajas (aproximadamente 30-40%), hay evidencia de que el tratamiento previo con DOX puede mejorar el éxito de la terapia cuando se administra con o seguido de un régimen prolongado de AZM (III,B). Esto es biológicamente plausible ya que la DOX reduce la carga del organismo y, por lo tanto, el riesgo de mutantes resistentes a macrólidos preexistentes.^{27,28} Sin embargo, la evidencia de este enfoque es limitada y



los médicos deben cotejar y compartir evidencia para informar a la utilidad de esta práctica.

La moxifloxacina (MOX) presenta en general una excelente eficacia, aunque la resistencia está aumentando en diversas partes del mundo^{29,30}. En Argentina, carecemos de datos epidemiológicos en cuanto a resistencia a MOX, sin embargo, las infecciones por MG que resultaron resistentes a AZM fueron tratadas exitosamente con MOX.

El uso de MOX de primera línea en todos los casos de MG no es recomendado porque las opciones terapéuticas futuras son limitadas.

Tratamientos recomendados (infecciones no complicadas):

1) En casos en los cuales se sabe que el organismo es sensible a los macrólidos o se desconoce el estado de resistencia*.

- i- AZM 500 mg por vía oral el primer día, seguida de AZM 250 mg por vía oral por día del día 2 al día 5. (II,B)
ó
- ii- DOX 100 mg c/12hs, durante siete días; seguido de AZM 1 g por vía oral (día 1) y luego 500 mg por vía oral una vez al día durante 2 días (día 2 y 3) (III,B).

2) MOX 400 mg por vía oral una vez al día durante 10 días si se sabe que el organismo es resistente a macrólidos cuando existe falla de tratamiento con AZM ** (III,B).

* Dado que la mayoría de las personas habrán recibido DOX como tratamiento empírico de primera línea para infección no complicada, no es necesario repetir el esquema una vez que se conoce el resultado positivo de MG. AZM idealmente debe administrarse inmediatamente después de la DOX, pero el intervalo de tiempo entre los dos regímenes dependerá del tiempo que tarden los resultados.

** El fracaso del tratamiento se define como síntomas persistentes post tratamiento, o un TDC positivo, tomadas cinco semanas después del tratamiento.

Tratamiento de la infección urogenital complicada (EPI, epidídimo-orquitis)

Existen pocos estudios que examinen la eficacia del esquema de AZM extendida en el tratamiento de EPI y epidídimo-orquitis causadas por MG.

Dada la necesidad de un tratamiento rápido y efectivo en los síndromes complejos de ITS, los pacientes con infecciones confirmadas por MG, o que



tienen una pareja que dio positivo por MG deben recibir MOX en un régimen de 400 mg por vía oral una vez al día durante 14 días.³⁰ (III,B)

Resumen: Recomendación de tratamiento	GRADO
Infecciones no complicadas:	
1) i- AZM 500 mg por vía oral día 1 y luego 250 mg por vía oral una vez al día durante 4 días.	II,B
ó	
ii- DOX 100 mg c/12hs, durante siete días; seguido de AZM 1 g por vía oral (día 1), luego 500 mg por vía oral una vez al día durante 2 días (día 2 y 3).	III,B
2) MOX 400 mg por vía oral una vez al día durante 10 días	II,B
Infecciones complicadas:	
1) MOX 400 mg, por vía oral una vez al día, durante 14 días	III,B

Consideraciones durante el embarazo

Las infecciones por MG durante el embarazo pueden estar asociadas con un aumento modesto en el riesgo de aborto espontáneo y parto prematuro.³¹ En infecciones susceptibles a macrólidos, un curso de AZM de 5 días es generalmente aceptable. La elección de medicamentos para infecciones resistentes a macrólidos y el riesgo asociado del tratamiento con los antibióticos disponibles puede superar el riesgo del resultado adverso del embarazo. Por lo tanto, el tratamiento, especialmente en mujeres con infección por MG resistente a macrólidos puede posponerse hasta luego del parto.^{32,33}

Aunque se sabe poco sobre la transmisión durante el parto, el recién nacido debería ser observado por signos de infección, principalmente conjuntivitis e infección del tracto respiratorio (III,C).

Seguimiento y control de cura

Se debe realizar un TDC de forma rutinaria en todos los pacientes debido a la posibilidad de resistencia a macrólidos presente pretratamiento o al desarrollo de la misma durante el tratamiento con AZM. (II,B) Dado que muchos pacientes pueden entrar en una etapa asintomática post-tratamiento pero con infección persistente, existe riesgo posterior de propagación de la



resistencia en la comunidad. Las muestras para el TDC deben tomarse no antes de 3 semanas después del inicio del tratamiento.³⁴ (II,B)

Bibliografía:

1. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(10):1650-1656. doi:10.1111/jdv.13849
2. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. Mycoplasma genitalium Infection and Female Reproductive Tract Disease: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61(3):418-426. doi:10.1093/cid/civ312
3. Wikström A, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: A common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect.* 2006;82(4):276-279. doi:10.1136/sti.2005.018598
4. Das K, De la Garza G, Siwak EB, Scofield VL, Dhandayuthapani S. Mycoplasma genitalium promotes epithelial crossing and peripheral blood mononuclear cell infection by HIV-1. *Int J Infect Dis.* 2014;23:31-38. doi:10.1016/j.ijid.2013.11.022
5. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2018;94(4):255-262. doi:10.1136/sextrans-2017-053384
6. Soni S, Horner P, Rayment M, et al. 2018 BASHH UK national guideline for the management of infection with Mycoplasma genitalium. 2018:1-27. http://www.bashh.org/documents/2015/GUIDELINES_FRAMEWORK.pdf.
7. Wiesenfeld HC, Manhart LE. Mycoplasma genitalium in Women: Current Knowledge and Research Priorities for This Recently Emerged Pathogen. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl 2):S389-S395. doi:10.1093/infdis/jix198
8. Manhart LE, Holmes KK, Hughes JP, Houston LS, Totten PA. Mycoplasma genitalium among young adults in the United States: An emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health.* 2007;97(6):1118-1125. doi:10.2105/AJPH.2005.074062
9. Dehon PM, McGowin CL. The immunopathogenesis of mycoplasma genitalium infections in women: A narrative review. *Sex Transm Dis.* 2017;44(7):428-432. doi:10.1097/OLQ.0000000000000621
10. Taylor-Robinson D, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: From chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):498-514. doi:10.1128/CMR.00006-11
11. Sonnenberg P, Ison CA, Clifton S, et al. Epidemiology of Mycoplasma genitalium in British men and women aged 16-44 years: Evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Int J Epidemiol.* 2015;44(6):1982-1994. doi:10.1093/ije/dyv194
12. Hancock EB, Manhart LE, Nelson SJ, Kerani R, Wroblewski JKH, Totten PA. Comprehensive assessment of sociodemographic and behavioral risk factors for mycoplasma genitalium infection in women. *Sex Transm Dis.* 2010;37(12):777-783. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181e8087e
13. Andersen B, Sokolowski I, Østergaard L, Møller JK, Olesen F, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: Prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex Transm Infect.* 2007;83(3):237-241. doi:10.1136/sti.2006.022970
14. Ross JDC, Brown L, Saunders P, Alexander S. Mycoplasma genitalium in asymptomatic patients: Implications for screening. *Sex Transm Infect.* 2009;85(6):436-437. doi:10.1136/sti.2009.036046



15. Gaydos CA. *Mycoplasma genitalium*: Accurate Diagnosis Is Necessary for Adequate Treatment. *J Infect Dis*. 2017;216(Suppl 2):S406-S411. doi:10.1093/infdis/jix104
16. Shimada Y, Deguchi T, Nakane K, et al. Emergence of clinical strains of *Mycoplasma genitalium* harbouring alterations in ParC associated with fluoroquinolone resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(3):255-258. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.05.011
17. Braam JF, van Dommelen L, Henquet CJM, van de Bovenkamp JHB, Kusters JG. Multidrug-resistant *Mycoplasma genitalium* infections in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(9):1565-1567. doi:10.1007/s10096-017-2969-9
18. Couldwell DL, Jalocon D, Power M, Jeoffreys NJ, Chen SCA, Lewis DA. *Mycoplasma genitalium*: High prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney. *Sex Transm Infect*. 2018;94(6):406-410. doi:10.1136/sextrans-2017-053480
19. Braam JF, Slotboom B, Van Marm S, et al. High prevalence of the A2058T macrolide resistance-associated mutation in *Mycoplasma genitalium* strains from the Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(5):1529-1530. doi:10.1093/jac/dkw584
20. Coorevits L, Traen A, Bingé L, et al. Identifying a consensus sample type to test for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* and human papillomavirus. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(12):1328-1332. doi:10.1016/j.cmi.2018.03.013
21. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B, Lidbrink P. Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis*. 2004;31(8):499-507. doi:10.1097/01.olq.0000135992.98883.e4
22. Lillis RA, Nsuami MJ, Myers L, Martin DH. Utility of urine, vaginal, cervical, and rectal specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* in women. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):1990-1992. doi:10.1128/JCM.00129-11
23. Wroblewski JKH, Manhart LE, Dickey KA, Hudspeth MK, Totten PA. Comparison of transcription-mediated amplification and PCR assay results for various genital specimen types for detection of *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol*. 2006;44(9):3306-3312. doi:10.1128/JCM.00553-06
24. Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Hamasuna R. Azithromycin Treatment Failure in *Mycoplasma genitalium* –Positive Patients with Nongonococcal Urethritis Is Associated with Induced Macrolide Resistance. *Clin Infect Dis*. 2008;47(12):1546-1553. doi:10.1086/593188
25. Bradshaw CS, Jensen JS, Waites KB. New Horizons in *Mycoplasma genitalium* Treatment. *J Infect Dis*. 2017;216(Suppl 2):S412-S419. doi:10.1093/infdis/jix132
26. Gundevis Z, Foster R, Jamil MS, McNulty A. Positivity at test of cure following first-line treatment for genital *Mycoplasma genitalium*: Follow-up of a clinical cohort. *Sex Transm Infect*. 2015;91(1):11-13. doi:10.1136/sextrans-2014-051616
27. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *mycoplasma genitalium* infections: A prospective evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):554-560. doi:10.1093/cid/ciy477
28. Horner PJ, Martin DH. *Mycoplasma genitalium* Infection in Men. *J Infect Dis*. 2017;216:S396-S405. doi:10.1093/infdis/jix145
29. Jensen JS, Bradshaw C. Management of *Mycoplasma genitalium* infections - can we hit a moving target? *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):1-9. doi:10.1186/s12879-015-1041-6
30. Li Y, Le WJ, Li S, Cao YP, Su XH. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection. *Int J STD AIDS*. 2017;28(11):1106-1114. doi:10.1177/0956462416688562



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

31. Taylor-Robinson D, Lamont RF. Mycoplasmas in pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118(2):164-174. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02766.x
32. Vouga M, Greub G, Prod'homme G, et al. Treatment of genital mycoplasma in colonized pregnant women in late pregnancy is associated with a lower rate of premature labour and neonatal complications. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):1074-1079. doi:10.1111/1469-0691.12686
33. Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: A prospective, multicentre, observational study. *Drug Saf.* 2012;35(7):589-598. doi:10.2165/11630920-000000000-00000
34. Falk L, Enger M, Jensen JS. Time to eradication of *Mycoplasma genitalium* after antibiotic treatment in men and women. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(11):3134-3140. doi:10.1093/jac/dkv246



VIRUS ZIKA COMO INFECCION DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Autores:

Susana Lloveras

Tomás Orduna

Ezequiel Córdova

Sergio Maulen



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

El virus Zika (ZIKV) es un arbovirus emergente, del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, que incluye también al dengue, fiebre del Nilo Occidental, fiebre amarilla y al virus de la encefalitis japonesa. Es un virus envuelto, con un genoma ARN no segmentado de cadena simple, y se reconocen dos genotipos: Africano y Asiático.^{1,2}

Epidemiología

Desde su descubrimiento en 1947, solo se habían documentado casos humanos esporádicos en África, India y el sureste de Asia. Sin embargo, en el año 2007 tuvo lugar el primer brote epidémico de infección por virus Zika en la Isla de Yap (Estados Federados de Micronesia) donde se notificaron 185 casos sospechosos. En el año 2013, en la Polinesia Francesa, se registraron 10.000 casos de infección por virus Zika con complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain Barré, meningoencefalitis) o autoinmunes (púrpura trombocitopénica, leucopenia).⁴

En 2014, se registraron casos en Nueva Caledonia y en las Islas Cook (Oceanía) y en ese mismo año se confirmó transmisión autóctona en la Isla de Pascua (Chile). En mayo de 2015, el virus Zika ingresó en Brasil provocando la mayor epidemia conocida y generando formas de presentación clínica que no se habían reconocido anteriormente, como las malformaciones congénitas, sobre todo expresadas como microcefalia, y conocido como "Síndrome Congénito por el virus de Zika" (SCVZ).⁴

Durante 2015-2016, la epidemia se extendió explosivamente por todo Sudamérica, América Central, el Caribe y hacia el norte hasta Florida en los Estados Unidos. Para julio de 2017, más de 700.000 casos confirmados y sospechosos de la enfermedad por ZIKV habían sido reportados a la OPS en 48 países y territorios de las Américas.⁵

En Argentina, se identificaron por primera vez 23 casos autóctonos confirmados por laboratorio y 9 probables de transmisión local durante el primer semestre de 2016 (correspondientes a un brote en la provincia Tucumán y 1 caso de transmisión sexual identificado en la provincia de Córdoba). Además, en relación con estos brotes, se identificaron 2 casos de síndrome congénito asociado a Zika: 1 en Tucumán y 1 en Santa Fe.⁶

Durante el primer semestre de 2017, se registraron brotes en Ingeniero Juárez en Formosa (16 casos); Embarcación, Tartagal y Mosconi en Salta (189 casos) y El Sauzalito en Chaco (46 casos). En ese mismo año se diagnosticaron 2 casos de síndrome congénito de origen autóctono y 3 casos de origen importado.⁷

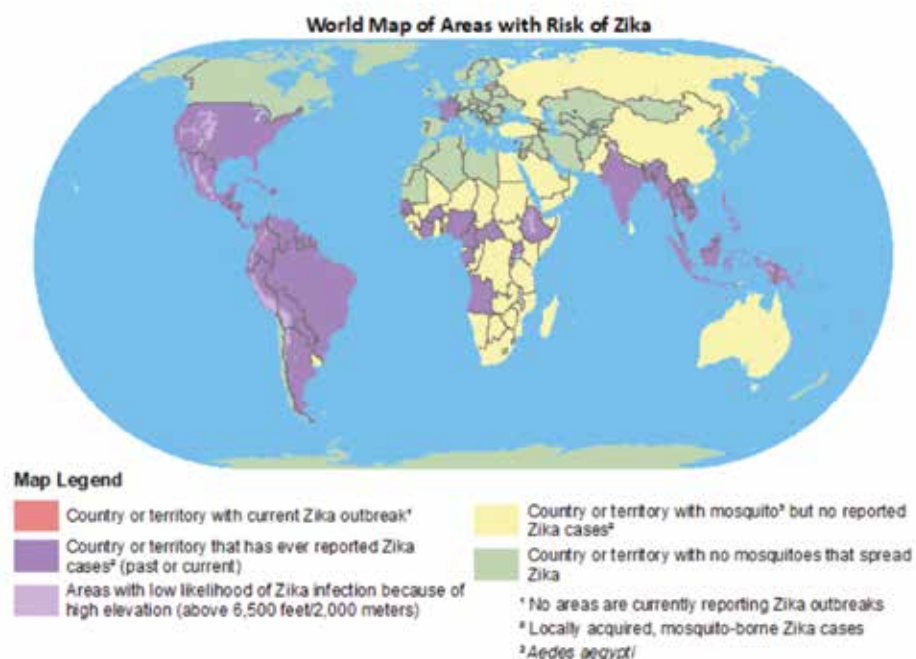


S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

En el año 2018, se registraron 57 casos positivos para Zika sin antecedente de viaje en la provincia de Salta en los departamentos de Gral. San Martín (29 casos) y Orán (25 casos), y en Salta capital (2 casos probables aislados); y en la provincia de Buenos Aires, partido de La Matanza (1 caso).⁸ Durante el año 2019, en la provincia de Salta se registraron 2 casos probables de infección por virus Zika (Ministerio de Salud de la Nación Argentina).⁹

Distribución Mundial del Virus Zika 2019 (CDC)



Tomado de: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/files/zika-areas-of-risk.pdf>

Vías de transmisión

La forma principal de transmisión del virus es vectorial a través de mosquitos infectados del género *Aedes*: *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*.

También se puede transmitir por otras vías como: sexual por relaciones sexuales sin protección (sexo vaginal, anal y oral), materno-fetal, transfusión de hemoderivados, trasplante de órganos y accidentes de laboratorio.^{10, 11,}

^{12, 13, 14}

El ARN del virus Zika se ha detectado en sangre, orina, semen, saliva, secre-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

ciones del tracto genital femenino, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico y leche materna^{15,16,17}

La infección por el virus Zika durante el embarazo representa un riesgo para el feto por lo cual, la prevención de la transmisión sexual durante el mismo, puede reducir el riesgo de infección materna y el síndrome congénito de Zika. El riesgo de síndrome de Zika congénito asociado con infección materna por el virus del Zika durante la peri-concepción no se conoce claramente y hasta el momento no hay datos publicados que relacionen definitivamente la infección por el virus del Zika alrededor del momento de la concepción y la aparición de infección congénita.²¹

Manifestaciones clínicas

El período de incubación entre la exposición y el inicio de sintomatología es de 3 a 12 días. La enfermedad es generalmente leve y los síntomas se resuelven en dos a siete días.^{4, 14} Una gran proporción de casos de enfermedad por virus Zika cursan en forma asintomática o subclínica.

Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen fiebre baja (eventualmente puede no estar presente), mialgias y/o artralgias, exantema maculopapular pruriginoso, cefalea, hiperemia conjuntival y astenia; menos frecuentemente puede presentarse odinofagia, tos seca y alteraciones gastrointestinales, principalmente vómitos.⁴

Durante la fase aguda de la infección o después de ella pueden aparecer manifestaciones neurológicas. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la complicación neurológica más frecuente, ya sea en su forma clásica o en algunas de sus variantes (ej, síndrome de Miller-Fisher). Otras formas de presentación neurológica son: encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomielitis aguda diseminada, mielopatía inflamatoria, alteraciones de nervios craneales, síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos.^{22, 23}

En las mujeres embarazadas las manifestaciones clínicas no difieren de las que se presentan en la población general. La mujer embarazada puede transmitir el virus del Zika a su feto durante el embarazo o en el parto.²⁴

Las malformaciones congénitas resultantes de la infección por el virus del Zika se han caracterizado como un síndrome congénito que comprende la presencia de microcefalia (definida por una circunferencia occipitofrontal por debajo de 2 desviaciones estándar de la media de la población de referencia según edad y sexo) y otras alteraciones neurológicas graves como desproporción craneofacial, espasticidad, convulsiones, disfunción del tron-



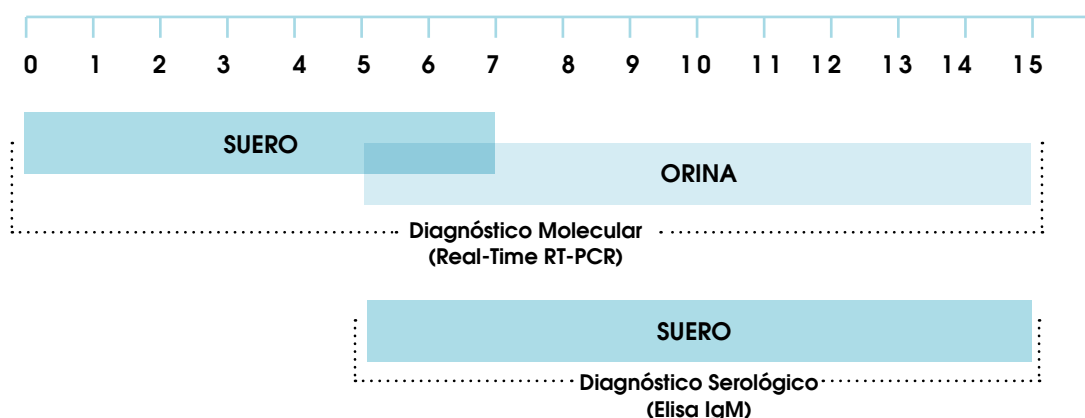
co cerebral y alteraciones oculares; con el consiguiente retraso mental y presencia de discapacidades. Estos trastornos se correlacionan con la presencia de calcificaciones, alteraciones corticales y ventriculomegalias en los estudios de neuroimágenes. El virus Zika se ha identificado en el líquido cefalorraquídeo y suero de recién nacidos con microcefalia.^{24, 25}

El mayor riesgo de secuelas fetales graves o en el recién nacido parecen estar relacionadas con la infección en el primer o segundo trimestre del embarazo, pero también se producen secuelas fetales y neonatales graves con la infección durante el último trimestre. Además, se ha notificado un aumento del número de abortos espontáneos y muertes fetales.²⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por virus Zika puede realizarse por métodos directos (viroológicos) o indirectos (serológicos) y la elección de la metodología dependerá del tiempo de evolución del cuadro al momento de la toma de muestra, considerando duración de la viremia, tipo de muestra y excreción de virus y el inicio de la respuesta inmune.

Indicaciones para el diagnóstico según día de inicio de síntomas¹



Fuente: OPS- OMS. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus Zika y sus complicaciones. 2016¹

El diagnóstico virológico por técnicas moleculares puede realizarse en muestras de suero tomadas hasta el séptimo día del inicio de los síntomas, o en orina desde el día 5 al 15. Dado que la enfermedad por virus Zika suele ser leve, los síntomas iniciales pueden pasar desapercibidos lo cual dismi-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

nuye la oportunidad para la toma de la muestra. El diagnóstico serológico se puede efectuar en muestras de suero a partir del quinto día del inicio de síntomas.¹⁻²⁷

El diagnóstico de laboratorio es complejo, ya que algunas de las pruebas utilizadas habitualmente pueden dar reacciones cruzadas entre distintos flavivirus como virus Dengue, Fiebre amarilla (incluyendo virus vacunal), virus West Nile (WNV) y virus de la Encefalitis de Saint Louis (SLEV). Las pruebas para detección del genoma de los virus Dengue, Zika y Chikungunya pueden realizarse en forma secuencial o en paralelo (PCR Multiplex), dependiendo de los métodos disponibles en el laboratorio. La secuencia de realización de estudios y su interpretación se establecerá en función del contexto epidemiológico de los arbovirus circulantes y de la presentación clínica.²⁷

Se desaconseja la realización de serología como elemento de decisión para la búsqueda de embarazo. Los tiempos recomendados para evitar un embarazo son la mejor forma de proteger a la mujer embarazada o en etapa de concepción de la infección por Zika.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la infección por virus Zika. El tratamiento es fundamentalmente sintomático, con indicación de reposo y anti-piréticos como paracetamol. Debe evaluarse el estado de hidratación del paciente y administrar la terapia de rehidratación adecuada. No es aconsejable el uso de aspirina.²⁷

Medidas de prevención

Medidas de prevención generales²⁸

Las medidas de prevención general consisten en eliminar los criaderos de mosquitos *Aedes aegypti* y evitar las picaduras de estos y, además, por ser una enfermedad de transmisión sexual es necesario el uso de preservativo en todas las relaciones sexuales con riesgo.

Para promover la disminución de la transmisión vectorial se deben:

- Eliminar todos los recipientes en desuso que puedan acumular agua (como latas, botellas, neumáticos).



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- Dar vuelta los objetos que se encuentran en el exterior y pueden acumular agua cuando llueve (baldes, palanganas, tambores).
- Cambiar el agua de bebederos de animales, colectores de desagües de aire acondicionado o lluvia, dentro y fuera de la casa, cada 3 días. Recordar frotar las paredes de los recipientes con una esponja a fin de desprender los huevos de mosquito que puedan estar adheridos.
- Rellenar los floreros y porta macetas con arena húmeda.
- Mantener los patios limpios y ordenados y los jardines desmalezados.
- Limpiar canaletas y desagües de lluvia de los techos.
- Tapar los tanques y recipientes que se usan para recolectar agua.

También es importante prevenir las picaduras del mosquito:

- Usar siempre repelentes de acuerdo con las recomendaciones sobre concentración e intervalo de aplicación.
- Utilizar ropa clara que cubra los brazos y las piernas, especialmente durante las actividades al aire libre.
- Colocar mosquiteros en puertas y ventanas, y cuando sea posible usar ventiladores o aire acondicionado en las habitaciones.
- Proteger cunas y cochecitos de bebés con telas mosquiteras.

Prevención de transmisión sexual

Recomendaciones para el asesoramiento previo a la concepción y durante el embarazo, y medidas de prevención de la transmisión sexual del virus Zika entre personas con posible exposición al virus del Zika. (*)

(Niveles de evidencia y fuerza de recomendación según GRADE)

1. Áreas CON transmisión continua del virus Zika

1.1 Recomendaciones para mujeres y hombres sexualmente activos

- (a) Todas las mujeres y hombres con infección por el virus del Zika y sus parejas sexuales, particularmente las mujeres embarazadas, deben recibir información sobre los riesgos de transmisión sexual del virus del Zika (recomendación fuerte, muy baja certeza de la evidencia).
- (b) A todas las mujeres y hombres se les debe ofrecer una gama completa de anticonceptivos y se les debe aconsejar que puedan tomar una decisión informada sobre si prevenir el embarazo y cuándo



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

evitarlo para evitar posibles resultados adversos de la infección por el virus del Zika durante el embarazo (recomendación fuerte, recomendación de mejores prácticas).

- (c) Se debe informar a los hombres sobre el posible riesgo de transmisión sexual del virus del Zika durante los 3 meses posteriores a la infección conocida o presunta. Se debe informar a los hombres sobre el uso correcto y constante de condones o abstinencia durante ese período para prevenir la infección por el virus del Zika por transmisión sexual (recomendación condicional, baja certeza de evidencia).
- (d) Se debe informar a las mujeres sobre el posible riesgo de transmisión sexual del virus del Zika durante los 2 meses posteriores a la infección conocida o presunta. Se debe informar a las mujeres sobre el uso correcto y constante de condones o abstinencia durante ese período para prevenir la infección por el virus del Zika por transmisión sexual (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia).

1.2 Recomendaciones para mujeres o parejas que planean concebir o tener relaciones sexuales que podrían dar lugar a la concepción

- (a) Las mujeres que han tenido relaciones sexuales que podrían dar lugar a la concepción y no desean quedar embarazadas debido a preocupaciones por la infección por el virus del Zika deben tener acceso inmediato a servicios de asesoramiento y a anticonceptivos de emergencia (mejores prácticas).
- (b) Las mujeres deben recibir información sobre el posible riesgo de transmisión vertical del virus Zika al feto. Las mujeres deben evitar las relaciones sexuales que podrían dar lugar a la concepción durante 2 meses después de una infección conocida o presunta, para asegurarse de que una posible infección por el virus del Zika haya desaparecido antes de quedar embarazada (recomendación fuerte, muy baja certeza de la evidencia).
- (c) Las parejas sexuales masculinas deben recibir información sobre el posible riesgo de transmisión sexual del virus del Zika durante los 3 meses posteriores a la infección conocida o presunta. Los hombres deben usar condones de manera correcta y constante o abstenerse de tener relaciones sexuales durante ese período para prevenir la transmisión sexual del virus del Zika. (recomendación fuerte, baja certeza de evidencia).
- (d) Teniendo en cuenta las tasas de transmisión locales actuales y proyectadas del virus del Zika, se debe informar a las mujeres o parejas que



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

planean concebir acerca de la opción de retrasar la concepción hasta que el riesgo de infección por el virus del Zika en el área local haya disminuido sustancialmente, de acuerdo con las normas locales. (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia).

1.3 Recomendaciones para mujeres embarazadas y sus parejas sexuales

(a) Las mujeres embarazadas y sus parejas sexuales deben usar condones de manera correcta y constante o abstenerse de tener relaciones sexuales durante todo el embarazo para prevenir la infección por el virus del Zika a través de la transmisión sexual y los posibles resultados adversos de la infección por el virus del Zika durante el embarazo (recomendación fuerte, muy baja certeza de la evidencia).

2. Áreas SIN transmisión continua del virus del Zika y personas QUE VIAJAN hacia o desde áreas con transmisión continua

2.1 Recomendaciones para todas las mujeres y hombres sexualmente activos que regresan de las áreas con transmisión continua del virus del Zika

- (a) Todas las mujeres y hombres que viajan o regresan de áreas con transmisión continua del virus del Zika, y sus parejas sexuales, particularmente las mujeres embarazadas, deben recibir información sobre el riesgo de transmisión sexual del virus Zika (recomendación fuerte, muy baja certeza de evidencia)
- (b) A todas las mujeres y hombres que viajan o regresan de áreas con transmisión continua del virus del Zika se les debe ofrecer una gama completa de anticonceptivos y se les debe aconsejar para que puedan tomar una decisión informada sobre si prevenir el embarazo y cuándo evitarlo para evitar posibles resultados adversos de la infección por el virus del Zika durante el embarazo (recomendación fuerte, muy baja certeza de evidencia).
- (c) Los hombres que regresan de áreas con transmisión continua del virus del Zika y sus parejas sexuales deben usar condones correcta y consistentemente o abstenerse de tener relaciones sexuales durante al menos 3 meses después de la última exposición posible para prevenir la infección por el virus del Zika a través de la transmisión sexual (recomendación fuerte, baja certeza de la evidencia).
- (d) Las mujeres que regresan de áreas con transmisión continua del virus del Zika y sus parejas sexuales deben usar condones correcta y consistentemente o abstenerse de tener relaciones sexuales durante



al menos 2 meses después de la última exposición posible para prevenir la infección por el virus del Zika a través de la transmisión sexual (recomendación fuerte, muy baja certeza de la evidencia).

2.2 Recomendaciones para mujeres o parejas que planean concebir o tener relaciones sexuales que podrían resultar en la concepción y el regreso de áreas con transmisión continua del virus del Zika

- (a) Las mujeres que regresan de áreas con transmisión continua del virus del Zika deben evitar las relaciones sexuales que podrían dar lugar a la concepción durante al menos 2 meses después de la última exposición posible (recomendación fuerte, muy baja certeza de la evidencia).
- (b) Las parejas sexuales masculinas que regresan de áreas con transmisión continua del virus del Zika deben usar condones de manera correcta y constante o abstenerse de tener relaciones sexuales durante al menos 3 meses después de la última exposición posible para prevenir la infección por el virus del Zika a través de la transmisión sexual y reducir el riesgo de concepción (recomendación fuerte, baja certeza de evidencia).

2.3 Recomendaciones para mujeres embarazadas y sus parejas sexuales que viajan o regresan de áreas con transmisión continua del virus del Zika

- (a) Las mujeres embarazadas y sus parejas sexuales deben usar condones correcta y consistentemente o abstenerse de tener relaciones sexuales durante todo el embarazo si la pareja sexual regresa de áreas con transmisión continua del virus del Zika. Esta recomendación tiene como objetivo prevenir la infección por transmisión sexual del virus Zika y los posibles resultados adversos sobre el embarazo y el feto (recomendación fuerte, muy baja certeza de evidencia).
- (b) Las mujeres embarazadas deberían considerar retrasar los viajes no esenciales a áreas con transmisión continua del virus del Zika (recomendación condicional, muy baja certeza de evidencia).

(*) Modificado de CDC y OMS.²⁹⁻³⁰

Bibliografía

1. Organización Panamericana de la Salud. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Washington, DC: OPS, 2016
2. Faria N, Azevedo R, Kraemer M, Souza R, Cunha M, Hill S et al. Zika virus in the Americas:



- Early epidemiological and genetic findings. *Science*, 2016;352(6283):345
3. Mac Namara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1954;48(2):139–45
 4. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el virus del Zika. (citado 10 sep 2019). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>
 5. Mead PS, Hills SL, Brooks JT. Zika virus as a sexually transmitted pathogen. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Feb;31(1):39–44
 6. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia, 2016; 317: 22–23
 7. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia, 2017; 391: 16–17
 8. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia, 2018; 433: 11–12
 9. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia, 2019; 456: 10–11
 10. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*. 2014 Apr 10;19 (14)
 11. Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — New York City, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:716–717
 12. Brooks JT, Friedman A, Kachur RE, LaFlam M, Peters PJ, Jamieson DJ. Update: Interim Guidance for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus — United States, July 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:745–747
 13. Russell K, Hills S, Oster A, Cole Porse C, Danyluk G, Cone et al. Male-to-Female Sexual Transmission of Zika Virus—United States, January–April 2016. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):211
 14. Rodríguez-Morales A, Bandeira A, Franco-Paredes C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2016) 15:13
 15. Prisant N, Bujan L, Benichou H, Hayot P, Pavili L, Lurel S et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(9):1000–1001
 16. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet*. 2016; 387:1051
 17. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jan;21(1):84–6.
 18. Mead PS, Duggal NK, Hook SA, et al. Zika virus shedding in semen of symptomatic infected men. *N Engl J Med* 2018; 378:1377–85.
 19. Brooks RB, Carlos MP, Myers RA, White MG, Bobo-Lenoci T, Aplan D et al. Likely sexual transmission of Zika virus from a man with no symptoms of infection—Maryland, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:915–6.
 20. Fréour T, Mirallié S, Hubert B, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill*. 2016 Jun 9;21(23)
 21. Polen K, Gilboa S, Hills S, Oduyebo T, Kohl K, Brooks J et al. Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Men with Possible Zika Virus Exposure — United States, August 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:868–871
 22. Dos Santos T, Rodríguez A, Almiron M, Sanhuesa A, Ramon P, de Oliveira W, Coelho G et



- al. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome - Case Series from Seven Countries. *N Engl J Med.* 2016; 375(16):1598
23. de Oliveira W, Carmo E, Henriques C, Coelho G, Vazquez E, Cortez-Escalante J et al. Zika Virus Infection and Associated Neurologic Disorders in Brazil. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1591
24. Brasil P, Pereira J, Moreira M, Ribeiro Nogueira R, Damasceno L, Wakimoto M et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321
25. Driggers R, Ho C, Korhonen E, Kuivanen S, Jääskeläinen A, Smura T et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med.* 2016;374(22):2142
26. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet.* 2016 May 21;387(10033):2125-2132
27. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Guía para la vigilancia integrada de la infección por virus Zika y recomendaciones para el equipo de salud. 2016
28. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina. Zika. (citado 10 sep 2019) Disponible en: www.argentina.gob.ar/salud/glosario/zika
29. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus. Sexual Transmission and Prevention (citado 10 sep 2019) Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/es/prevention/sexual-transmission-prevention.html>
30. World Health Organization. WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus: executive summary, 2019. (citado 10 sep 2019) Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311026/WHO-RHR-19.4-eng.pdf?ua=1>



ABUSO SEXUAL Y VIOLACIÓN

Autores:

Cristina Freuler



Definiciones

El abuso sexual incluye distintos tipos de acercamientos sexuales inapropiados por la incapacidad de la víctima para dar su consentimiento, debido a su edad o estar bajo coerción. En el 90% de los casos el abusador es conocido de la víctima que abusa de su confianza y de su afecto. Es más frecuente durante la infancia, muchas veces sin uso de fuerza física. Suele ser un proceso crónico, de larga data.

La violación o ataque sexual es un evento inesperado, en general único, violento e impredecible. El agresor suele ser un desconocido. Se define como el acceso carnal (vaginal, anal o bucofaríngeo) por medio de la fuerza o de amenazas sin consentimiento de la otra persona. La violación suele producir lesiones físicas y puede, a veces, poner en peligro la vida del agredido.

Abordaje del/la paciente víctima de abuso o violación

Ante un hecho de esta índole corresponde un enfoque multidisciplinario:

- Infectología
- Ginecología
- Psiquiatría
- Legal

En ningún caso debe exigírsele a un paciente como requisito para su atención que realice la denuncia a las autoridades.

A fin de reducir la angustia del paciente y su revictimización, el número de entrevistas y de entrevistadores debería ser el mínimo. Una estrategia posible es realizar la entrevista con el primer profesional con el que se contacta, que será habitualmente uno del servicio de emergencias, pero también puede ocurrir que sea un clínico, un pediatra, un infectólogo o un ginecólogo. Salvo en el último caso, es razonable no realizar examen físico y dejar este procedimiento en manos del especialista quien tomará las muestras correspondientes para el estudio de las ITS (infecciones de transmisión sexual) y legales si correspondiere.

Ofrecer **siempre** apoyo psicológico.



Enfoque de índole infectológico

1) ESTUDIOS ETIOLÓGICOS: (Ver “Consideraciones en Pediatría”)

Tabla 1: Agentes etiológicos

Microorganismo		MATERIAL	TÉCNICA
Virus	Herpes simplex virus (HSV)	lesión	IFI
	HIV	sangre	ELISA 4ª generación
	Hepatitis B		HBsAg, HBsAc
	Hepatitis C		ELISA
Bacterias	Treponema pallidum		VDRL (der ser positiva, confirmación con prueba treponémica)
	N. gonorrhoeae	hisopado**	Ver tabla 2
	Chlamydia		
	Grupo Gamm*		
Hongos	Cándida spp		
Parásitos	Trichomonas vaginalis		

* Gardnerella vaginalis, anaerobios, Mobiluncus, Mycoplasma hominis y genitalium¹

**la decisión sobre qué sitios se hisoparán dependerá en el posible contacto de cada uno de ellos con fluidos corporales.

Tabla 2: Sitios a hisopar

		Fauces	Vagina	Cérvix*/Uretra	Anorectal
Gonococo	Cultivo	Sí	No	Sí	Sí
	PCR	No	Sí	Sí	No
Chlamydia trachomatis CT	Cultivo	No	No	Sí	Sí
	PCR	No	Sí	Sí	No
Trichomonas vaginalis y/o Vaginosis bacteriana		No	Sí	No	No
Cándida		No	Sí	No	No
HIV, HVB, sífilis		No	No	No	No

* no se recomienda muestra de cérvix en niñas prepúberes²



Ver Anexo 1: Instructivo de toma de muestras en niñas y adolescentes sin actividad sexual.

2) ESTUDIOS SEROLÓGICOS

Se debe tener en cuenta que, los test serológicos que se solicitan al ingreso indicados en la Tabla 1, reflejan exposición previa a ITS y no son expresión de la exposición actual, por lo cual deberán ser repetidos en los controles. Más allá de estos estudios, tener en cuenta la posibilidad de utilizar la muestra para detección de subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (GCH) en pacientes postmenárgicas para diagnóstico de embarazo previo. En caso de sospecha de intoxicación por drogas solicitar su detección en orina.

3) TRATAMIENTO y PROFILAXIS

A) Profilaxis antibacteriana y antiparasitaria

La prevalencia de Gonococo y Chlamydia en niños víctimas de abuso sexual es baja (0.7-3.7%). Por lo tanto para *T. pallidum*, Chlamydia, Gonococo y Trichomonas la conducta es terapéutica, es decir sólo ante diagnóstico de infección. (Ver "Consideraciones en pediatría"). En los pacientes pospuberales y en los adultos se justifica iniciar profilaxis dentro de las 72 horas de un episodio debido al mayor riesgo de enfermedad inflamatoria pelviana. Antes de iniciar profilaxis, se deben tomar las muestras correspondientes.

ESQUEMA SUGERIDO

Adulto o niño > 45 kg	Niño < 45 kg
Ceftriaxona 250-500 mg ($\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ amp) IM, UD (puede administrarse hasta 1 gr.) Alternativa: cefixima 400 mg VO, (única dosis) + azitromicina 1 gr VO (única dosis) ó doxiciclina 100 mg c/12 Hs por 7 días + metronidazol 2 gr VO (dosis única)	Ceftriaxona 125 mg IM (única dosis) + azitromicina 20 mg/kg VO (máximo 1 gr) + metronidazol 15 mg/kg/día en 3 dosis VO por 7 días

B) Profilaxis Antirretroviral (HIV)

Las características de un violador lo ubican entre las personas con alto riesgo de ser HIV +, y debe ser considerado como tal, salvo que existiera la posibilidad de estudiarlo. La situación es esporádica, por lo tanto si



ha habido penetración y/o eyaculación, se indicará profilaxis siempre, recordando que la relación es en general traumática, provocando laceraciones y heridas que aumentan la posibilidad del contagio.

En caso de abuso, siendo éste un proceso habitualmente de larga data (con lo cual el abusado ya puede estar infectado) y con el perpetrador conocido, se recomienda estudiar a ambos para evaluar la necesidad de profilaxis; aunque de no ser factible se sugiere iniciar el esquema de profilaxis indicado previamente.

La profilaxis debe iniciarse dentro de las 2 horas y hasta un máximo de 72 hs. Si la fuente resulta negativa se suspende en ese momento. Caso contrario se mantiene por 4 semanas.³

Adulto o niño > 35 kg (que trague comprimidos)	Niño < 35 kg
Tenofovir (TDF) 300 mg /emtricitabina (FTC) 200 mg: 1 comp/día ó Tenofovir (TDF) 300 mg / lamivudina (3TC) 300 mg: 1 comp/día.	AZT (jarabe 10mg/ml): 4-9 kg: 12 mg/kg c/12 hs 9-30 kg: 9 mg/kg c/12 hs > 30 kg: 300 mg/kg c/12 hs
-----+----- Darunavir (DRV) 800 mg / ritonavir 100 mg: 1 comp /día ó Dolutegravir (DTG) 1 comp (50 mg)/día ó Raltegravir (RAL) 1 comp c/12 hs	-----+----- 3TC (jarabe 10mg/ml): 8mg/kg c/24 hs (máx 300 mg/d) -----+----- LPV/ritonavir (jarabe 40mg/ml): < 15 kg: 13 mg/kg c/12 hs > 15 kg: 11 mg/kg c/12 hs (máx 400 mg c/12 hs)

C) Profilaxis anti-hepatitis B:

La profilaxis para VHB demostró ser eficaz hasta los primeros 7 días post exposición, manteniéndose su mayor rango de eficacia en las primeras 72 horas. Es por ello que, dependiendo de las posibilidades de cada centro, se podrá esperar el resultado de la serología para adoptar una conducta.

- Antecedente de vacunación completa: No es necesario tomar conducta activa. Con resultado de la serología, eventual refuerzo de vacunación.
- Antecedente de vacunación incompleta: Administrar una dosis de vacuna. Conducta posterior de acuerdo al resultado de serología solicitada.



- Sin antecedentes de vacunación: Administrar una dosis de vacuna. Conducta posterior de acuerdo al resultado de serología solicitada. La inmunoglobulina se indicará en caso de certeza de que el agresor presente HBsAg+.

D) Profilaxis HPV:

No hay evidencias que la aplicación de vacuna HPV como profilaxis altere el curso de una potencial infección. En la Argentina, a partir del año 2000 en el caso de las niñas y 2006 en el caso de los niños, la vacuna se incorporó al calendario oficial, en forma gratuita y obligatoria para ambos a los de 11 años de edad.⁵ En el caso de niños > 9 años⁶ y adolescentes no inmunizados o con esquema incompleto, se les debe indicar la vacuna.

No hay una indicación precisa acerca de la vacunación en los adultos, salvo en personas viviendo con HIV para lo cual sugerimos remitirse al Capítulo 11 de estas Recomendaciones; se evaluará cada caso en particular.

E) Profilaxis antitetánica:

La indicación estará condicionada a la existencia de lesiones traumáticas; sin embargo debe considerarse la oportunidad para iniciar o completar esquemas incompletos. Se deberá ofrecer una dosis de refuerzo si hubieran pasado más de 10 años de la última aplicación.

4) SEGUIMIENTO

Semana 2	Hemograma, función renal y hepatograma (si se inició TARV para control del mismo)
Semana 6	Serología HIV (ELISA de 4ª generación) VDRL HCV RNA7 (si no hubiera disponibilidad, control de anticuerpos en mes 3 y 6) HBsAg (si no estaba vacunado previamente)
Semana 12 (3° mes)	Serología HIV (ELISA de 4ª generación) ³ HBcAc y HBsAg (si no estaba vacunado) HCV_Ac
Semana 24 (6° mes)	HBcAc y HBsAg (si no estaba vacunado) HBsAc (para evaluar respuesta a la vacuna) HCV_Ac Serología HIV (en caso de ELISA de 3ª generación o si el paciente hubiera seroconvertido para HCV)



Una violación tiene un riesgo de embarazo de aproximadamente el 5%.⁸ Ante ausencia de menstruación se repetirá la subunidad Beta de GCH entre la 2° y 6° semana.

Consideraciones en pediatría y adolescencia

ENTREVISTA

Evitar el estilo interrogativo o confrontativo. Aclarar que lo que está sucediendo no es su culpa y evitar hablar mal del agresor, en muchos casos existen vínculos afectivos. Escuchar el relato de los padres o tutores en primer momento y luego entrevistar a solas al paciente. De ser posible, es conveniente que sean dos los profesionales que escuchen la entrevista a modo de testigo.

ESTUDIOS ETIOLOGICOS

La prevalencia de ITS en niños, víctimas de abuso depende de diversos factores: el tipo de exposición (tipo y frecuencia del contacto físico), la presencia de signos/síntomas genitales, la prevalencia local de ITS en adultos, el número de atacantes, la actividad sexual previa en los adolescentes y la susceptibilidad del huésped.¹⁰

En los niños prepúberes es importante tener en cuenta el período de incubación de los diversos patógenos para decidir el momento de toma de muestras para diagnóstico de ITS después de un evento agudo. Las pruebas para gonorrea, chlamydia, tricomonas y vaginosis bacteriana se deben realizar 2 semanas después del incidente, siempre que el paciente no haya recibido tratamiento profiláctico en el momento del mismo.¹¹

La toma de muestras será realizada por ginecología o pediatría según corresponda al caso. En el caso de adolescentes los exámenes deben ser siempre realizados con su consentimiento.¹⁰ En niños y en adolescentes bajo ciertas circunstancias, los cultivos positivos para *Neisseria gonorrhoeae* y/o la serología positiva para sífilis o HIV (descartada la transmisión vertical) se consideran indicativos de abuso.

Considerar la profilaxis post exposición (PPE) para HIV en niños con Abuso Sexual ante las siguientes situaciones: ✓ ITS concomitante ✓ Injuria de mucosa con sangrado ✓ Atacante con factores de riesgo para VIH (infección por hepatitis C o B, adicto EV o presidiario) ✓ Área con alta prevalencia de HIV en adultos ✓ Múltiples atacantes

Considerar siempre la consulta con un especialista en HIV.¹²



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

ASPECTOS LEGALES

En menores de edad (18 años) los delitos contra la integridad sexual no son de instancia privada sino pública (denuncia por parte de la víctima, representantes legales o tutores). Cualquier persona que tome conocimiento tiene responsabilidad de realizar la denuncia; no hace falta presentar pruebas, alcanza con la sospecha de abuso fundada. El sistema de administración de justicia iniciará acciones penales de oficio.

Evaluar el riesgo de exposición a violencia en el medio familiar y arbitrar medidas de protección (internación) así como activar los mecanismos legales de protección comunicándose con el Consejo de Derechos de NNyA (Art.9, Ley 26.061).

ANEXO I

Toma de muestras en niñas y adolescentes sin actividad sexual

1. SECRECIÓN VAGINAL

- a. Hisopado vaginal con hisopo de dacrón, rayón o fibras de nylon en tubo con medio de transporte en gel (Amies con carbón ó Stuart o Thayer Martin (TM) según disponibilidad) para búsqueda de Trichomonas y Neisseria gonorrhoeae y Cary Blair para gérmenes comunes.
- b. Hisopo de dacrón o rayón en tubo seco para la búsqueda de Chlamydia trachomatis. Ver consideraciones para la toma de muestra en Capítulo 14.

2. HISOPADO ANAL

- a. Introducir el hisopo 2 a 3 cm dentro del canal anal y rotar durante 10 segundos para tomar muestra de las criptas, si el hisopo se contamina con materia fecal desecharlo y obtener una nueva muestra. Introducirlo en un medio de transporte en gel (Amies con carbón ó Stuart o Tayer Martin (TM) según disponibilidad) para la búsqueda de Neisseria gonorrhoeae.
- b. Tomar una segunda muestra con un hisopo de dacrón ó rayón y colocarlo en un tubo seco para la búsqueda de Chlamydia trachomatis.

3. HISOPADO DE CAVIDAD ORAL

- a. Hisopar vigorosamente área tonsilar y faringe y colocar en tubo



- con medio de transporte en gel (Amies con carbón ó Stuart o Tayer Martin (TM) según disponibilidad) para búsqueda de *Neisseria gonorrhoeae*.
- b. Tomar una segunda muestra con hisopo de dacrón ó rayón en tubo seco para la búsqueda de *Chlamydia trachomatis*.
4. HISOPADO URETRAL (en presencia de secreción en uretra)
- a. Introducir el hisopo en la uretra, rotar suavemente 10 a 30 segundos para permitir la absorción de los microorganismos. Introducirlo en un medio de transporte en gel (Amies con carbón ó Stuart o Tayer Martin (TM) según disponibilidad) para la búsqueda de *Neisseria gonorrhoeae*. (Puede utilizarse hisopo fino con mango metálico)
 - b. Tomar una segunda muestra con un hisopo de dacrón ó rayón introduciendo el hisopo un mínimo de 2 cm y hasta 4 cm en la uretra, rotarlo durante 10 segundos y mantenerlo 2 segundos más en el sitio. Luego se lo retira rotando suavemente y colocarlo en un tubo seco para la búsqueda de *Chlamydia trachomatis*.

No se aceptan hisopos de algodón o con palillo de madera para la toma de muestras para detección de *Chlamydia*.

Enviar las muestras inmediatamente al laboratorio por personal de salud (no deberá ser transportada por el paciente/familiar) acompañadas de orden médica.

Bibliografía

1. Center for Disease Control. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015. <http://www.cdc.gov/STD/treatment/2015>.
2. Carole Jenny, James E. Crawford-Jakubiak and Committee On Child Abuse. Evaluation of Children in the Primary Care Setting when Sexual Abuse is Suspected. *Pediatrics*, August 2013, 132 e558-e567; <https://doi.org/10.1542/peds>.
3. Sociedad Argentina de Infectología. VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. 2018-2019.
4. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan 2019. Recomendación para la profilaxis postexposición sexual. Comunicación personal.
5. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre Vacunas. Año 2019.
6. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR*. 2014 Vol. 63 / No. 5
7. CDC. Information for Healthcare Personnel potentially exposed to Hepatitis C virus. Abril 2018. En: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/management.htm>.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

8. National Guidelines On The Management Of Adult Victims Of Sexual Assault (United Kingdom). En: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/uk-national-guidelines-on-the-management-of-adult-and-adolescent-complainants-of-sexual-assault-2011>.
9. James E. Crawford-Jakubiak, Elizabeth M. Alderman, John M. Leventhal, Committee On Child Abuse and Committee on Adolescence. Pediatrics, March 2017, 139 (3) e20164243; <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4243>
10. Bechtel, Kirsten. Sexual abuse and sexually transmitted infections in children and adolescents Current Opinion in Pediatrics: February 2010 - Volume 22 - Issue 1 - p 94-99 doi: 10.1097/MOP.0b013e32833502ad
11. Berkeley L Bennett, Erin E Endom. Evaluation of sexual abuse in children and adolescent UpToDate www.uptodate.com
12. American Academy of Pediatrics. Care of the Adolescent Sexual Assault Victim - 2017



INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN PEDIATRÍA

Autores:

Dra. Miriam Bruno

Dra. María José Rolón

Dr. Martín Brizuela

Dra. Mónica Moyano



Sífilis congénita ¹⁻¹⁶

Fisiopatogenia:

La sífilis congénita (SC) se produce como resultado de la infección transplacentaria producida por el *Treponema pallidum* (TP) durante cualquier etapa de la infección materna.

La transmisión se produce en el momento de la espiroquetemia materna, aunque también puede ocurrir intraparto por contacto con las lesiones genitales maternas.

El aislamiento de TP en hasta un 74% de muestras de líquido amniótico de mujeres con sífilis temprana sugiere que el microorganismo es capaz de atravesar las membranas placentarias, llegar al líquido amniótico y dar lugar a la infección fetal.

La probabilidad de transmisión está directamente relacionada con el estadio de la sífilis materna durante el embarazo y el trimestre del embarazo al adquirir la infección.

En la sífilis materna temprana, la tasa de transmisión materno-fetal puede alcanzar el 80%, mientras que en la sífilis tardía la infectividad se reduce a un 10%. La concentración de espiroquetas en la sangre es máxima durante los dos primeros años tras la infección, a partir de los cuales va disminuyendo lentamente como resultado de la inmunidad adquirida. Así, el riesgo de infección para la pareja sexual es máximo durante los dos primeros años y desaparece casi por completo posteriormente; sin embargo, el riesgo de transmisión materno-fetal perdura.

Probabilidad de transmisión madre-hijo según estadio materno:

- Primaria y secundaria: 70-100%
- Latente precoz: 40%
- Latente tardía: 8%

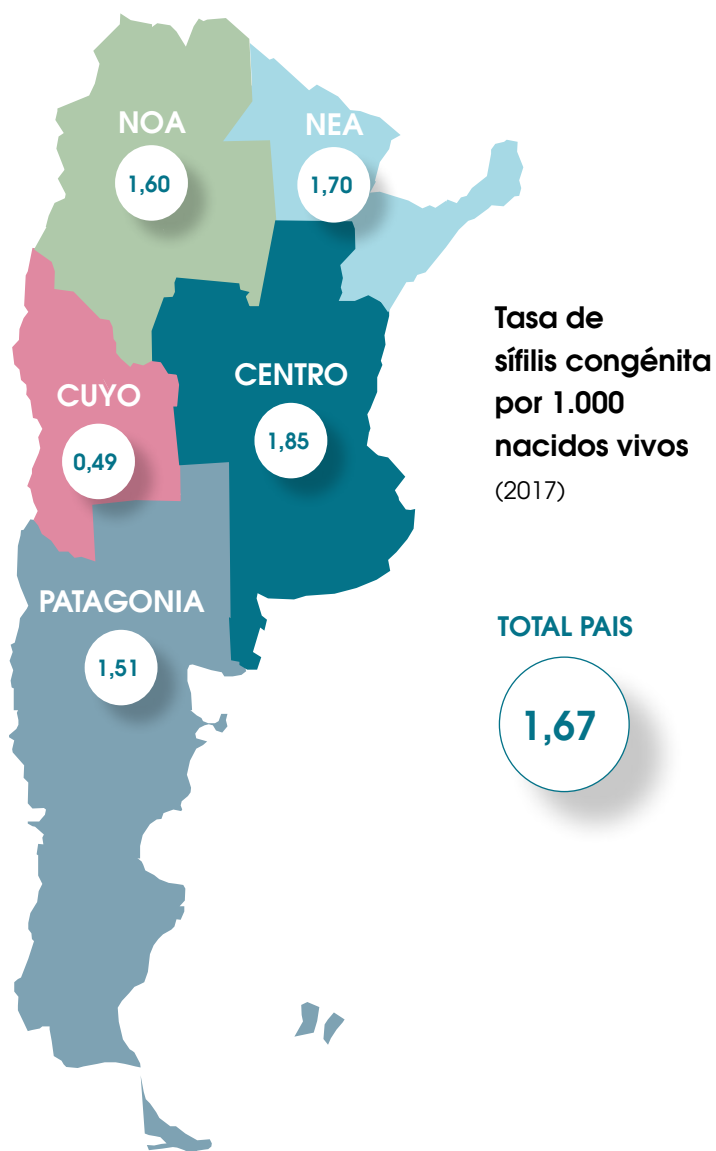
Epidemiología de la sífilis congénita:

Tabla 1: incidencia de sífilis congénita en la Provincia de Buenos Aires
(Sistema Integrado de Salud de la Argentina)

Año	Tasa de incidencia SC por mil NV 2018 (250.782)
2018	2.41 ‰ (606 casos SISA)
2019	2.48 ‰ (622 casos SISA) Provincia de Buenos Aires



Figura 1: tasa de sífilis congénita por cada 1.000 recién nacidos vivos en Argentina (año 2017)



Definición de caso:

- Todo recién nacido, aborto o mortinato cuya madre tuvo sífilis no tratada o que fue inadecuadamente tratada, independientemente de la presencia de signos, síntomas o resultados de laboratorio.
- Todo recién nacido con evidencia clínica de sífilis congénita.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- Todo recién nacido con títulos de prueba no treponémica 4 veces o más por encima del título materno.
- Todo niño menor de 18 meses con pruebas no treponémicas o treponémicas reactivas (en los que no se pueda constatar el adecuado tratamiento de la madre).

Sífilis congénita precoz (<2 años de vida):

Clínica: bajo peso al nacer, prematuridad, pénfigo palmoplantar, rash, hepatoesplenomegalia, rágades, rinorrea mucosanguinolenta, hidrops-fetalis. Otras manifestaciones sugestivas de aparición más tardía son: condilomas planos, síndrome nefrótico, coriorretinitis, parálisis de nervios craneales y convulsiones

Radiografía de huesos largos: periostitis, bandas metafisarias u osteocondritis.

Laboratorio:

- Anemia, reacción leucemoide (leucocitos $>35.000/\text{mm}^3$), trombocitopenia (<150.000 plaquetas/ mm^3).
- Líquido cefalorraquídeo: con VDRL reactiva en cualquier dilución, o aumento de las proteínas (>150 mg/dl en el recién nacido a término o >170 mg/dl en el recién nacido pretérmino), o conteo de células $>25 \times \text{mm}^3$ a expensas de linfocitos (meningitis aséptica) sin otra causa que lo explique.
- Transaminasas elevadas /hiperbilirrubinemia directa
- Análisis de orina: con proteinuria, hematuria, cilindruria

Diagnóstico serológico:

El hallazgo de pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas reactivas en el RN puede deberse al pasaje transplacentario de IgG materna y no deben ser consideradas diagnósticas.

Se deberá tener en cuenta que, si bien toda prueba positiva no treponémica debe ser confirmada con pruebas treponémicas, en el recién nacido solamente se utilizarán pruebas no treponémicas.

Una VDRL reactiva en 4 o más diluciones por sobre la dilución materna es diagnóstico de sífilis congénita.

Las pruebas treponémicas no son útiles para el diagnóstico de sífilis congénita. Sin embargo, confirman el diagnóstico de forma retrospectiva cuando son positivos después de los 12 meses de vida. Nunca se utilizará sangre del cordón para diagnóstico serológico en el recién nacido.



Tabla 2: manifestaciones clínicas según momento de presentación

Sífilis congénita precoz (< 2 años de edad)	Sífilis congénita tardía (> 2 años de edad)
Parto prematuro Hidrops fetal Retardo del crecimiento intrauterino Hepatomegalia con o sin ictericia. Esplenomegalia Manifestaciones mucocutáneas: pénfigo palmoplantar, exantema maculopapular, rágades, petequias, púrpura. Linfadenopatías generalizadas Lesiones óseas: osteocondritis, periostitis Alteraciones hematológicas: anemia, trombocitopenia Manifestaciones oculares: coriorretinitis, Neumonitis Manifestaciones renales: síndrome nefrótico Pseudoparálisis de Parrot Sistema nervioso central: invasión asintomática, meningitis aséptica a líquido claro Condilomas planos Otras: fiebre, rinorrea a veces sanguinolenta Raras: enterocolitis necrotizante, pancreatitis, miocarditis, hipopituitarismo.	Triada de Hutchinson: anormalidades de los dientes permanentes, queratitis intersticial, sordera neurosensorial Rágades Fisuras periorales Paladar ojival Nariz en silla de montar Lesiones osteoarticulares: articulaciones de Clutton (derrame bilateral indoloro de rodillas), tibia en sable, escápulas en forma de campana, mandíbula prominente, protuberancia frontal Manifestaciones neurológicas: hidrocefalia, retraso mental, convulsiones, parálisis de los nervios craneales

Hasta el momento no hay disponible una prueba diagnóstica que permita asegurar la presencia de infección por sífilis en un recién nacido.

Por lo tanto, es importante la evaluación con:

- Laboratorio serológico, laboratorio general (hemograma, hepatograma, función renal, orina completa).
- Examen citoquímico y VDRL en LCR.
- Rx Huesos largos.
- Fondo de ojos.
- Rx de tórax.
- Ecografía cerebral.
- Evaluación auditiva.

Es importante tener en cuenta que hasta 2/3 de los niños pueden ser asintomáticos en el nacimiento.



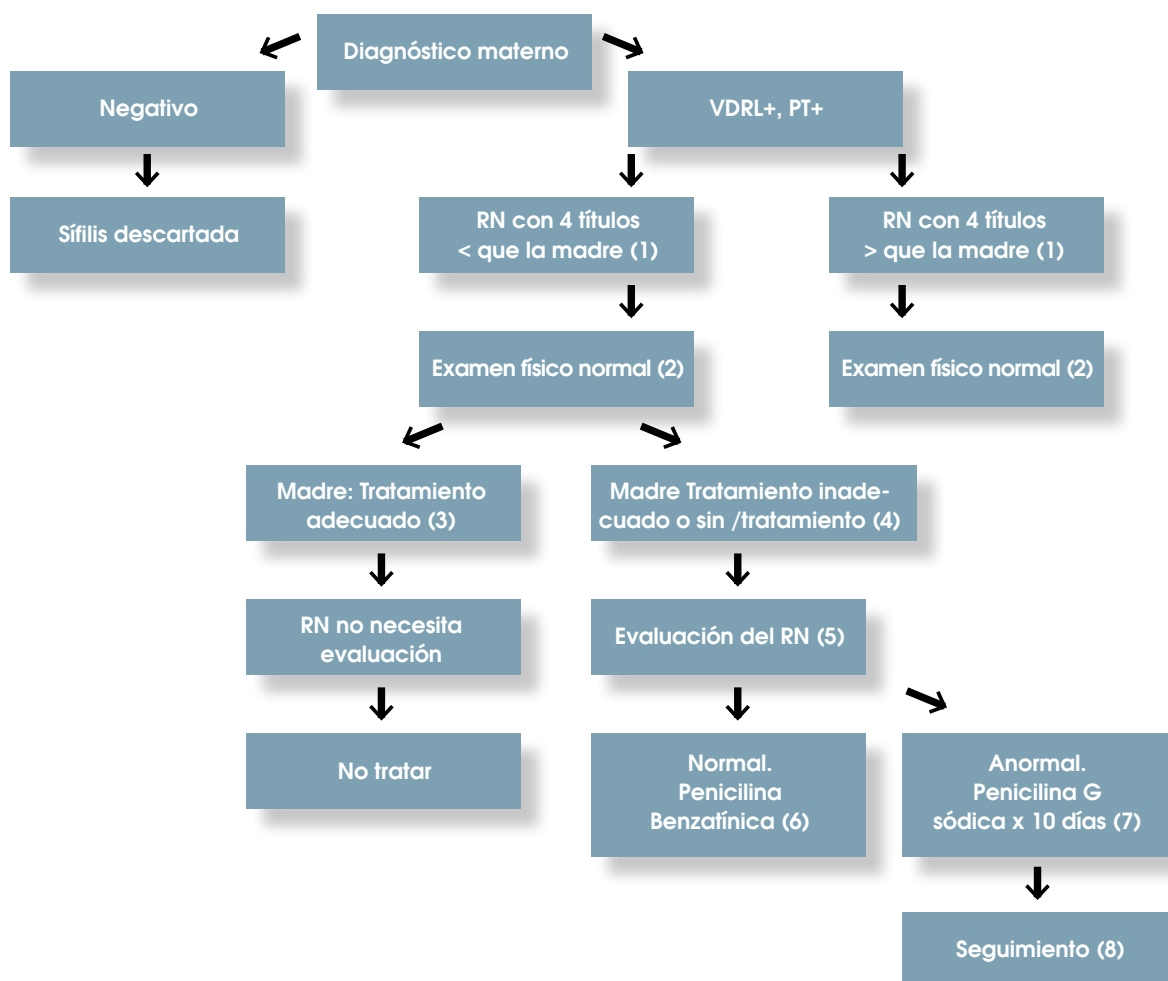
Evaluación del compromiso meníngeo y osteoarticular:

Se deberá tener en cuenta en el momento de la evaluación del compromiso meníngeo, que aproximadamente el 50% de los pacientes con neurosífilis sintomática tienen una prueba negativa de VDRL en LCR, y que existen falsos positivos de VDRL en LCR debido a la contaminación con sangre o a la transferencia pasiva de anticuerpos.

En niños asintomáticos en los cuales se realiza evaluación de sífilis congénita, la sensibilidad de la prueba de VDRL en LCR es baja.

Debido a que existe variabilidad en los resultados según diferentes poblaciones y estudios, las indicaciones para la evaluación de LCR y Rx de huesos largos son útiles y deben realizarse en función de los síntomas y el plan de tratamiento para el neonato individualmente, y no deben ser una evaluación estándar de todos los RN con riesgo de SC.

Tratamiento:





S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- (1) Todos los RN deben tener una muestra de títulos de VDRL pareada con la madre al nacer. Si presenta más de 4 títulos que la madre, deberá seguir estudios para confirmar o descartar SC.
- (2) Según clínica (ver tabla 2)
- (3) Madre adecuadamente tratada: tratamiento con penicilina, número de dosis según estadio clínico, con disminución esperada de títulos de VDRL (se tendrá en cuenta que en la embarazada la disminución de títulos esperada, difiere de la no embarazada, en función del tiempo que transcurrirá hasta el parto)
- (4) Madre no tratada o inadecuadamente tratada, sin documentación de tratamiento (en relación a la documentación del tratamiento, se resolverá en forma individual con cada paciente, de modo que el recién nacido no sea expuesto a estudios y tratamientos innecesarios) o con tratamiento con menos de 4 semanas antes del parto, o con drogas distintas a penicilina o evidencia de reinfección o aumento de títulos
- (5) Evaluación del RN: hemograma, hepatograma.
El examen citoquímico de LCR y VDRL en LCR se solicita en caso de RN sintomáticos (ver texto: evaluación del compromiso meníngeo y osteoarticular)
- (6) Tratamiento con penicilina benzatínica 50.000 U/kg IM x 1 dosis
- (7) Tratamiento con penicilina G sódica 50.000 U/kg IV cada 12 hs (≤ 1 semana de vida), cada 8 hs (> 1 semana de vida) por 10 días.
- (8) Seguimiento (ver texto: seguimiento)

Tratamiento de sífilis congénita precoz:

1. Penicilina G sódica 50.000 U/kg IV cada 12 horas (≤ 1 semana de vida) o cada 8 horas (> 1 semana de vida) durante 10 días.
2. Penicilina benzatínica 50.000 U/kg IM x 1 dosis intramuscular: cuando la madre no recibió el tratamiento en forma adecuada o no se realizó el seguimiento serológico y el RN tiene VDRL no reactiva ó cuando la madre no recibió el tratamiento en forma adecuada o no se realizó el seguimiento serológico y el RN tiene VDRL reactiva y el hemograma, hepatograma y LCR son normales.

En estos casos, es muy importante asegurar el seguimiento del lactante.

Tratamiento de la sífilis congénita tardía:



Penicilina G sódica 50.000 U/kg/dosis IV cada 4-6 hs por 10 días.

Si el niño está asintomático, el LCR es normal y la VDRL en LCR es negativa, se puede hacer tratamiento con penicilina benzatínica 3 dosis de 50.000 U/kg IM con intervalo semanal.

Seguimiento del recién nacido:

1. Recién nacido tratado por sífilis congénita: VDRL cuantitativa cada 2-3 meses hasta obtener resultado no reactivo. Debe disminuir 4 veces el título y ser no reactiva a los 6-12 meses del tratamiento inicial. Si en algún momento del control aumentan los títulos 4 veces o permanecen estables a los 12-18 meses, los pacientes deben ser reevaluados y retratados con penicilina G sódica por 10 días. A los RN con LCR inicial anormal, se les deberá repetir la punción lumbar y la VDRL en LCR a los 6 meses. Si la VDRL en LCR es reactiva o el citoquímico es patológico, se deberá retratar. **Esta recomendación está en revisión, dado que no se han documentado casos de neurosífilis en recién nacidos con PNT negativa en sangre.** Se realizará seguimiento con fondo de ojo y potenciales auditivos y visuales.
2. Recién nacido que no fue tratado porque la sífilis congénita se consideró improbable: los títulos de anticuerpos no treponémicos deberían disminuir a la edad de 3 meses y ser no reactivos a la edad de 6 meses, lo que indica que el resultado de la prueba reactiva fue causado por la transferencia pasiva de anticuerpos IgG maternos. Si a los 6 meses la prueba no treponémica es no reactiva, no se necesita seguimiento ni tratamiento adicional. Si la prueba no treponémica sigue siendo reactiva, es probable que el niño esté infectado y debe tratarse.

Infección por *Neisseria gonorrhoeae*: ¹¹

1. Oftalmía neonatal:

La infección gonocócica en los recién nacidos es causada por la exposición a exudados infectados en el canal del parto en el momento del nacimiento. Se manifiesta entre los 2 y 5 días de vida. La identificación y tratamiento de esta infección es muy importante porque la oftalmía neonatorum puede



resultar en perforación del globo ocular y ceguera.

Diagnóstico:

Presuntivo: observación de diplococos Gram negativos intracelulares en la coloración de Gram de la lesión.

Diagnóstico definitivo: desarrollo de *Neisseria gonorrhoeae* en el cultivo. Los medios adecuados para la identificación son agar chocolate y Thayer Martin.

Tratamiento:

Ceftriaxona 25–50 mg/kg IV o IM en una sola dosis (dosis máxima 125 mg). Tener en cuenta que en nuestro país la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* ha ido en aumento en los últimos años. Por lo tanto, se recomienda cefalosporinas de 3ra generación. (ver capítulo “Infección por Gonococo”)

La sepsis, artritis y meningitis son complicaciones raras de la infección gonocócica neonatal, pero en estos casos se requiere toma de hemocultivos, cultivo de LCR, aspiración de líquido articular para cultivo en agar chocolate y el tratamiento recomendado es ceftriaxona durante 7 días (14 días en caso de meningitis).

2. Infección gonocócica en niños y adolescentes:

La infección por gonococo en niños/as prepúberes requiere descartar el abuso sexual infantil (ASI) con un enfoque multidisciplinario.

Clínica: en las niñas prepúberes, la manifestación más frecuente es la vaginitis. Las infecciones anorectal y faríngea suelen ser asintomáticas.

Diagnóstico: en niñas prepúberes no se realizan tomas de muestras endocervicales sino muestra vulvar y vaginal.

1. Coloración de Gram: esta técnica tiene una especificidad >99% y una sensibilidad >95% en secreciones uretrales de varones sintomáticos. Debido a una menor sensibilidad en varones asintomáticos, no es útil para descartar la infección en ese grupo de pacientes. Por otro lado, no se recomienda para el estudio de varones y mujeres prepúberes. No se recomienda el estudio aislado por técnica de Gram en muestras de faringe y recto ya que pueden dar resultados confusos por la detección de flora saprófita.
2. Cultivo: método de elección para el diagnóstico de lesiones extra-genitales. Además, permite el estudio de la sensibilidad antibiótica en caso de ser necesario.



3. Técnicas moleculares (NAAT= técnica de amplificación de ácidos nucleicos): puede realizarse en muestras de orina y vagina de niñas prepúberes. NO debe usarse en muestras de orina de varones prepúberes ni en localizaciones extragenitales en ambos sexos.

Tratamiento:

1. Infección no complicada (vulvovaginitis, cervicitis, uretritis, faringitis y proctitis): ceftriaxona 25-50 mg/kg única dosis (dosis máxima 125 mg con peso <45 kg o 250 mg con peso >45 kg).
2. Infección complicada (bacteriemia y artritis): ceftriaxona 50 mg/kg (dosis máxima 1 gr) cada 24 horas IV o IM durante 7 días.
3. Infección complicada (meningitis): ceftriaxona 100 mg/ kg (dosis máxima 2 gr) cada 24 horas IV durante 14 días.
4. Agregar tratamiento con azitromicina 20 mg/kg única dosis (dosis máxima 1 gr) vía oral en caso de coinfección con *Chlamydia trachomatis* o cuando esta no pudiera ser descartada.
5. En adolescentes el tratamiento es el mismo que en adultos (ver capítulo "Infección por *Gonococo*") debido al patrón de resistencia.
6. No se requiere realizar cultivos de seguimiento.

Todo niño con infección por gonococo debe ser evaluado para otras ITS incluyendo *Chlamydia trachomatis*, sífilis, HIV, HVB y HCV.

Infección por *Chlamydia trachomatis* (CT): 11, 17- 19

1. Oftalmía neonatal:

Esta etiología debe considerarse en todos los niños menores de 30 días que presenten conjuntivitis, especialmente si su madre tiene historia de infección por CT no tratada.

Suele aparecer entre los 5 y 12 días de vida (o antes si hubo RPM). Aproximadamente, 50% a 75% de los niños nacidos de madres infectadas se infectan en uno o más sitios anatómicos incluyendo conjuntiva, nasofaringe, recto y vagina.

Diagnóstico:

(ver capítulo "Infecciones por *Clamidia*")



La muestra debe obtenerse del párpado evertido, utilizando un hisopo de dacrón.

- Cultivo para CT (Gold estándar)
- Búsqueda de anticuerpos por IFD (inmunofluorescencia directa)
- ELISA en exudado de la conjuntiva
- Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, con alta sensibilidad (detecta 10-20% más casos que el cultivo) manteniendo alta especificidad. Una de las técnicas de amplificación aprobadas por FDA es PCR.

Tratamiento:

(ver capítulo “Infecciones por Clamidia”)

- Recomendado: etilsuccinato de eritromicina 50 mg/kg/día dividido cada 6 horas durante 14 días (monitorear presencia de síndrome pilórico) o
- Azitromicina vía oral 20 mg/kg/dosis, una dosis diaria durante 3 días.
- Tratamiento tópico no recomendado.

Prevención:

Eritromicina ungüento oftálmico al 0,5% en cada ojo en una sola aplicación en el momento del nacimiento (tanto en parto vaginal como cesárea).

Alternativamente se puede indicar solución acuosa de iodopovidona al 2,5%.

2. Infección en niños y adolescentes:

La infección por *Chlamydia trachomatis* en niño/as prepúberes requiere una evaluación multidisciplinaria para descartar abuso sexual infantil (ASI). Sin embargo, tener en cuenta que la infección perinatal puede persistir durante los 2 a 3 primeros años de vida.

Diagnóstico:

(Ver capítulo “Infecciones por Clamidia”)

1. Técnicas moleculares (NAAT): en muestras de orina y vagina de niñas prepúberes. No debe realizarse esta técnica en muestras de orina de varones prepúberes ni en lesiones extragenitales.
2. Cultivo: método de elección en muestras urogenitales de varones prepúberes y muestras extragenitales de ambos sexos.



Tratamiento en niños:

1. Niños <45 kg de peso: etilsuccinato de eritromicina 50 mg/ kg/ día cada 6 horas durante 14 días.
2. Niños >45 kg de peso pero <8 años de edad: azitromicina 1 gramo única dosis
3. Niños >8 años de edad: igual que en adultos.
4. Debe realizarse un test de cura a las 2 semanas de haber completado el tratamiento.

Tratamiento en adolescentes:

(ver capítulo "Infecciones por Clamidia")

1. Infección genital no complicada:
 - De elección: azitromicina 1 gr VO única dosis o doxiciclina 100 mg cada 12 hs durante 7 días
 - Alternativo: tetraciclina 500 mg cada 6 horas durante 7 días o eritromicina 500 mg cada 12 hs durante 7 días u ofloxacina 200-400 mg cada 12 hs durante 7 días.
2. Infección anorrectal: doxiciclina 100 mg cada 12 hs durante 7 días o azitromicina 1 gr VO única dosis.
3. Infección genital no complicada en embarazadas: ver capítulo correspondiente.
4. Linfogranuloma venéreo: (ver capítulo "Linfogranuloma Venéreo")

Virus herpes simplex (hsv) 11, 12, 20- 28

Introducción:

La infección neonatal es poco frecuente, especialmente teniendo en cuenta la alta prevalencia de infecciones en la población general. Sin embargo, es una infección grave y a menudo invasiva. Actualmente continúa siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad en esta población vulnerable.

Clínicamente la infección neonatal puede dividirse en:

1. Infección congénita (5% de los casos): se produce cuando la transmisión es intraútero. Puede haber compromiso cutáneo (lesiones ac-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- tivas, cicatrices, aplasia cutis, hipo o hiperpigmentación), neurológico (microcefalia, calcificaciones intracraneales, hidranencefalia) y ocular (coriorretinitis, microftalmia, atrofia de nervio óptico).
2. Infección cutaneomucosa (45% de los casos): existe compromiso de piel, ojos y orofaringe. Suele manifestarse dentro de las 2 primeras semanas de vida.
 3. Infección neurológica (30% de los casos): se presenta entre 14 - 21 días de vida. El neonato tiene compromiso neurológico y del sensorio.
 4. Infección diseminada (20% de los casos): puede comprometer cerebro, hígado, glándulas suprarrenales, piel, ojos y boca con manifestaciones de sepsis viral, falla hepática y coagulación intravascular diseminada. Suele manifestarse entre los 10 - 12 días de vida.

Diagnóstico de la infección por HSV en recién nacidos:

1. Recién nacidos asintomáticos cuya madre presenta lesiones compatibles con herpes genital: se recomienda tomar hisopado de lesiones en piel, boca, nasofaringe y recto luego de las 24 horas de nacido (para reducir el riesgo de contaminación con virus materno) para detección viral por DNA PCR o cultivo. (BII)
2. Recién nacido con infección localizada cutáneo-mucosa: hisopado de base de lesiones cutáneas, conjuntiva, faringe u otras lesiones mucosas para cultivo o PCR. (AII)
3. Recién nacido con infección diseminada: cultivo o PCR de hisopado de conjuntiva, faringe, anorrectal, etc. Debe realizarse punción lumbar ya que el 60% puede presentar compromiso neurológico. En el LCR se evaluarán las características citoquímica y PCR HSV. (AII)
4. Recién nacido con infección del sistema nervioso central: el LCR se caracteriza por presentar pleocitosis linfocitaria con glucorraquia normal o ligeramente disminuida e hiperproteíorraquia, que puede ser normal al inicio y generalmente aumenta progresivamente. La RMN puede ser útil para definir anormalidades cerebrales y es de mayor utilidad que la tomografía computada, permite evidenciar las lesiones más precozmente. El diagnóstico se realiza por detección viral mediante PCR en LCR. (AII)

Tratamiento:

Neonatal: el tratamiento precoz y efectivo es el factor pronóstico más importante.



- a. Infección cutaneomucosa: aciclovir 20 mg/kg cada 8 horas IV durante 14 días. (AII)
- b. Infección diseminada y neurológica: aciclovir 20 mg/kg cada 8 horas IV durante 21 días. (AII)
 - Previo a la finalización del tratamiento debe repetirse la punción lumbar para verificar la negativización de la PCR HSV en LCR. (BII)
 - En caso de persistencia de PCR HSV positiva en LCR debe prolongarse el tratamiento IV durante 7 días. (BII)
- c. Asintomático con madre con lesión genital por primoinfección herpética: podría tratarse de una recurrencia dado que en algunos casos la primoinfección puede ser asintomática. Debe realizarse serología materna contra HSV.
 - Se realizará estudio completo del recién nacido (hemograma y bioquímica, GOT, estudio bioquímico de LCR, PCR HSV de frotis de piel, mucosas, sangre y estudio de LCR a partir de las 24 horas de vida) y se iniciará tratamiento con aciclovir IV en espera de los resultados. (BIII)
 - Si las serologías maternas confirman que se trata de una primoinfección o un primer episodio no primario, la PCR HSV en sangre y en LCR es negativa y la analítica es normal se recomienda tratamiento empírico con aciclovir IV durante 10 días para evitar la progresión a enfermedad. (BIII)
 - Si las serologías maternas confirman una primoinfección o un primer episodio no primario pero existe una alteración analítica o la PCR HSV es positiva en sangre o LCR se deberá mantener el tratamiento intravenoso con aciclovir durante 14-21 días dependiendo del tipo de infección. (AII)
- d. Asintomático con madre con lesión genital por recurrencia: realizar PCR HSV 1 y 2 de piel, mucosas y sangre a partir de las 24 horas de vida.
 - PCR negativa con recién nacido asintomático a las 48 horas de vida: no requiere iniciar tratamiento con aciclovir, se dan pautas de alarma y seguimiento durante 6 semanas. (AII)
 - PCR positiva: completar estudios con hemograma y bioquímica, GOT, PCR HSV y citoquímico de LCR e iniciar tratamiento con aciclovir IV. Si el paciente no presenta sintomatología y tiene una analítica normal y una PCR HSV en LCR y sangre negativa, el tratamiento se podrá discontinuar a los 10 días. (BIII) Si en cambio aparece sintomatología, existe una alteración analítica y/o la PCR HSV en LCR



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

o sangre es positiva deberá completarse un total de 14-21 días de tratamiento dependiendo de la extensión de la infección. (All)

- No se recomienda el uso de profilaxis universal en estos pacientes hasta la espera de los resultados salvo en los recién nacidos prematuros (<37 semanas), los pacientes con barrera cutánea no íntegra (monitoreización invasiva fetal durante el parto o laceración cutánea) o aquéllos con ruptura de membranas mayor de 4-6 horas. Estos pacientes podrían recibir una profilaxis con aciclovir IV previo al estudio diagnóstico completo. (All) Si el estudio es negativo y el paciente se mantiene asintomático la profilaxis podría suspenderse a los 3-5 días. (All)

Tratamiento supresivo en recién nacidos:

Se recomienda iniciar tratamiento supresivo con aciclovir 300 mg/m² cada 8 Hs VO durante 6 meses a aquellos neonatos con infección diseminada, cutaneomucosa y neurológica. Esta medida ha demostrado una reducción significativa en el riesgo de recurrencia y mejora el desarrollo neurológico posterior. (AI)

Herpes genital en niños:

El diagnóstico de una infección genital por HSV en niño/as en edad prepuberal requiere un manejo multidisciplinario con el objetivo de descartar el abuso sexual infantil (ASI). Su adquisición puede producirse en el contexto de un ASI, pero deben tenerse en cuenta también la posibilidad de autoinoculación a partir de lesiones orales o la transmisión horizontal por contacto no sexual. La metodología diagnóstica no difiere de la empleada en adultos.

El primer episodio de herpes genital debe tratarse con aciclovir 80 mg/kg/día cada 6 horas vía oral (dosis máxima 1000- 1200 mg/ día) durante 7 días. En adolescentes el esquema terapéutico es el mismo que el empleado en adultos. (ver capítulo "Infección por HSV")

Infección por hepatitis b (hbv): 29-38

Epidemiología:

En la Región de las Américas, en el 2016 se produjeron cerca de 10.000 nuevas infecciones crónicas por el HBV, 56% de las cuales fueron por transmisión perinatal y las demás por transmisión horizontal en todas las edades. Argen-



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

tina se encuentra dentro de los países de bajo riesgo endémico, con una prevalencia de infección crónica por HBV menor al 2% y particularmente el riesgo de transmisión materno-infantil actualmente es bajo, debido a la alta cobertura de vacuna para hepatitis B en el recién nacido. En la información disponible reportada por los laboratorios en relación a la detección de HBsAg en embarazadas se observa una positividad de 0,12%, por lo que estarían naciendo anualmente alrededor de 800 a 1.300 niños expuestos.

Vías de transmisión:

El virus de hepatitis B se transmite principalmente a través de sangre o fluidos corporales, incluidos secreción cervical, semen y líquido amniótico. Si bien también puede hallarse HBsAg en leche materna, saliva, lágrimas y orina, entre otros, no son fluidos eficaces para la transmisión. Por lo tanto, en los niños se debe considerar fundamentalmente la transmisión perinatal y percutánea o por mucosas, teniendo en cuenta el contacto sexual en los adolescentes. También puede ocurrir transmisión entre los contactos familiares de una persona con hepatitis B crónica. La transmisión intraútero es menor al 2%. Cuando la madre es portadora del virus de hepatitis B el riesgo de la transmisión perinatal es mayor si tiene HBeAg (+) (70% - 90%) que si no lo presenta (5%-25%). Cuanto menor sea la edad del niño al momento de la exposición, el riesgo de transmisión y de infección crónica es mayor.

Manifestaciones clínicas:

Generalmente, la infección es asintomática en la población pediátrica. Menos del 1% de los niños menores de 1 año infectados presentan alguna sintomatología, mientras que en los niños menores de 5 años es del 5% al 15% y en los mayores de 5 años el 30% a 50%. Los síntomas y signos habitualmente no aparecen hasta la adolescencia o la adultez y pueden ser variables e inespecíficos, desde hepatitis clínica a hepatitis fulminante en forma infrecuente. También pueden presentarse manifestaciones extrahepáticas, como artralgias, exantema macular, trombocitopenia, poliarteritis nodosa, síndrome de Gianotti-Crosti, entre otras.

Aunque el hepatocarcinoma se presenta con mayor frecuencia en la quinta década de la vida, en niños con infección perinatal o en los primeros años de la vida, puede aparecer a edades más tempranas.

Diagnóstico:

1. **Exposición perinatal:** todo recién nacido hijo de una mujer con in-



fección por el HBV debe ser evaluado entre los 9 y 12 meses de edad (al menos después de 2 meses de haber completado el esquema de vacunación) con HBsAg y anti-HBs (AI). No se recomienda la detección de anti-HBc por la posibilidad de detección de anticuerpos maternos hasta los 24 meses de edad.

Según los resultados podemos definir:

- Protección adecuada: HBsAg negativo y títulos >10 mUI/mL de anti HBs.
- No respondedor: HBsAg negativo y títulos <10 mUI/mL de anti HBs. Deben recibir un nuevo esquema de 3 dosis de vacuna. Con una nueva determinación serológica 1- 2 meses luego de la última dosis.
- Infección confirmada: HBsAg positivo. En este caso, se deberá repetir a los 6 meses el HBsAg para evaluar la posibilidad de infección crónica de HBV.
- En niños con infección crónica se solicitará HBeAg y DNA HBV para evaluar la indicación y monitoreo de la respuesta al tratamiento. Los convivientes de un niño expuesto a infección por el HBV deben ser estudiados para detectar la infección.

2. **Exposición no perinatal:** se recomienda estudiar a niños y adolescentes con evidencia clínica de hepatitis, incluida una elevación inexplicada de transaminasas, infección por el VIH y otras ITS, víctimas de abuso sexual o con antecedentes de múltiples parejas sexuales, sospecha o antecedentes de uso de drogas ilícitas (AI).

Prevención:

- Reconocimiento de la madre portadora de hepatitis B (HBsAg positivo) para identificar las mujeres con alto riesgo de transmisión que requieran tratamiento antiviral y establecer la necesidad de administrar gammaglobulina al recién nacido.
- Inmunización en todo recién nacido de madre con HBsAg (+) en las primeras 12 hs de vida y completar posteriormente el esquema. En prematuros < 1500 g, si la madre tiene HBsAg no reactivo puede diferirse la vacunación y realizar el esquema con 3 dosis (2, 4 y 6 meses de edad)
- Administración de gammaglobulina específica (0.5 ml intramuscular)



- en los hijos de madres HBsAg (+) antes de las 48 hs de vida, además de la vacuna antes de las primeras 12 horas de vida.
- Si se desconoce la serología materna, administrar la vacuna al nacimiento y solicitar HBsAg a la madre. Si fuese reactivo se debe administrar gammaglobulina al recién nacido antes de la semana de vida.
 - En los niños que no respondieron con el esquema habitual para hepatitis B se administrará una segunda serie de 3 dosis de vacuna.

Tratamiento:

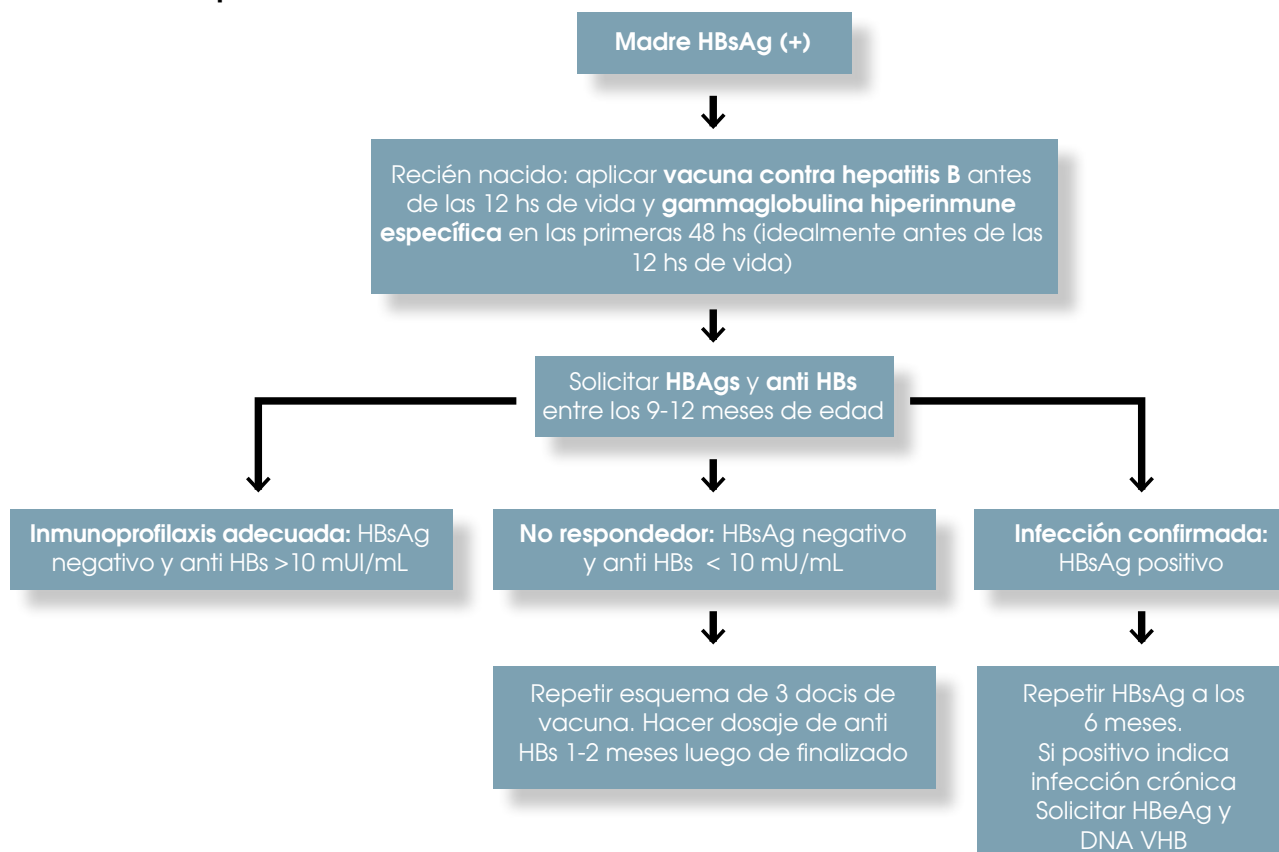
- ✓ El objetivo principal del tratamiento es la supresión de los niveles de DNA HBV y evitar la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones. (AI)
- ✓ La pérdida de HBe Ag con o sin seroconversión de anti-HBe, en pacientes con enfermedad hepática crónica, representa el control parcial de la infección. (AI)
- ✓ Debe indicarse tratamiento a todo paciente con DNA HBV > 2.000 UI/ml y alteración de GPT y/o moderada inflamación o fibrosis. (AI)
- ✓ En niños o adolescentes que reúnan los criterios de tratamiento puede utilizarse entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF), interferón pegilado alfa (PegIFN). (BII)
- ✓ La FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos) aprobó para el tratamiento en pediatría:
 - o Interferón alfa-2b para > 1 año de edad.
 - o Lamivudina para >3 años de edad
 - o Entecavir para > 16 años de edad
 - o TDF para > 12 años de edad
 - o El uso de TAF no ha sido estudiado en niños. Podría ser usado a partir de los 12 años de edad.
- ✓ No está establecido el tiempo óptimo de duración del tratamiento para la población pediátrica.
- ✓ Se prefiere el tratamiento con TDF por el desarrollo de resistencia a lamivudina durante el tratamiento relacionado a la baja barrera genética.
- ✓ Los niños que no reciben tratamiento deben ser evaluados anualmente con transaminasas, bilirrubina, albúmina, alfa-fetoproteína, hemograma completo y ecografía abdominal para detectar enfermedad hepática crónica. (BII)



Recomendaciones:

- Debe informarse a los padres
- Asesoramiento a los miembros de la familia y a los niños infectados sobre las vías de transmisión y las precauciones a implementar en el hogar y en la escuela, evitando la exposición a la sangre. Se debe recomendar no compartir cepillos de dientes, rasuradoras, alicates. Ante la presencia de derrame de sangre (incluida sangre seca), usar guantes y limpiar el área del derrame con lavandina diluida (1 en 10 partes de agua). (BI)
- Se recomienda estudiar al grupo familiar y vacunar a los susceptibles. (BI)
- Los pacientes deben evitar el consumo de alcohol debido a que el alcohol favorece a la progresión de la infección. (BI)
- Deben ser vacunados contra Hepatitis A. (BI)
- No existe evidencia de que el uso de paracetamol favorezca la progresión de la infección en pacientes con función hepática normal. Deben usar dicho fármaco en las dosis recomendadas durante el menor tiempo posible. (BI)

Algoritmo de seguimiento de niños expuestos a infección materna por la hepatitis B





S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Infección por el virus de la hepatitis c (hcv): 29, 38- 45

Epidemiología:

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (HCV) en niños es menor que en adultos. Oscila entre 0,5% (en Europa Occidental) hasta 10 a 15% (en África).

La epidemiología en pediatría ha cambiado en las últimas décadas, con una disminución de las infecciones a partir de productos sanguíneos mientras que la transmisión a partir de madres infectadas se ha mantenido sin cambios. Sin embargo, en los países donde el uso de heroína y otras drogas intravenosas es frecuente en la población de niños y adolescentes se ha observado un incremento de casos de esta infección.

Vías de transmisión:

La principal vía de contagio en niños es a partir de la infección materna. Se calcula que el 5% de los niños nacidos de mujeres con HCV adquieren la infección. El riesgo de transmisión aumenta con viremia elevada y coinfección por el VIH. Los adolescentes pueden adquirir la infección mediante conductas de riesgo tales como el uso de drogas intravenosas o intranasales o al compartir equipos de tatuajes.

Manifestaciones clínicas:

El recién nacido puede presentar bajo peso al nacer, retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), muerte neonatal, necesidad de internación en el período neonatal.

Algunos lactantes pueden tener una fase inicial de elevación de las transaminasas y viremia elevada.

Independientemente de los síntomas, alrededor del 25 al 50% de los lactantes infectados controlarán la infección en forma espontánea.

La enfermedad hepática generalmente es de lenta evolución y la cirrosis o el hepatocarcinoma son infrecuentes.

Algunas comorbilidades como la obesidad y la coinfección con el HIV pueden acelerar su progresión clínica.

Diagnóstico:

1. **Exposición perinatal:** todo recién nacido hijo de una mujer con infección por el HCV debe ser estudiado:



- Niño menor de 12-18 meses de edad: detección de ARN viral en sangre por técnicas de biología molecular (reacción en cadena de polimerasa, real time cuantitativa qRT-PCR). Al menos una determinación entre los 2- 6 meses de edad. (AII)
- Niño mayor de 12 a 18 meses de edad: una sola determinación de anticuerpos IgG HCV. (AI)

Según los resultados podemos definir:

1. Infección excluida:
 - a. Una PCR HCV negativa realizada entre los 2 a 6 meses de edad y una serología negativa entre los 12- 18 meses de edad (BI) ó
 - b. Dos PCR HCV negativas realizadas entre los 2 a 6 meses de edad y una serología negativa entre los 12- 18 meses de edad. (BI)
2. Infección confirmada:
 - a. Dos PCR HCV positivas separadas por al menos 3 meses durante el primer año de vida (BI) ó
 - b. Una serología HCV positiva luego de los 18 meses de edad. (BI)
 - c. Un resultado positivo debe ser confirmado con una carga viral de HCV. (AII)

Los niños con serología reactiva a los 18 meses de edad deben realizarse CV HCV a los 3 años de edad para definir infección crónica por el HCV. (AI)

Los hermanos de un niño con diagnóstico de infección por el HCV que sean hijos de la misma madre deben ser estudiados para detectar la infección. (CI)

2. **Exposición no perinatal:** se recomienda estudiar a niños y adolescentes con evidencia clínica de hepatitis, incluida una elevación inexplicada de transaminasas (BI), infección por el HIV (AI), víctimas de abuso sexual o con antecedentes de múltiples parejas sexuales (BI), sospecha o antecedentes de uso de drogas ilícitas (BII).
- En aquellos niños con infección confirmada debe realizarse la genotipificación para guiar la selección y la duración del tratamiento. (BII)

Tratamiento en niños:

- ✓ El objetivo del tratamiento es alcanzar la cura de la infección para prevenir la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones. (AI)



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

- ✓ Se debe lograr carga viral indetectable en sangre a las 12 semanas luego de un tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). (AI)
- ✓ Todos los niños con infección crónica por el HCV deben ser considerados para recibir tratamiento. (AI)
- ✓ La biopsia hepática no está indicada de rutina pero cada caso debe ser evaluado en forma individual. (AI)
- ✓ No debe retrasarse el inicio del tratamiento en presencia de fibrosis y cirrosis, manifestaciones extrahepáticas y comorbilidades que aumentan el riesgo de progresión de enfermedad hepática (trasplante de órgano sólido, progenitores hematopoyéticos y tratamientos inmunosupresores). (AI)
- ✓ Niños menores de 3 años de edad: no se recomienda el tratamiento antiviral debido a que presentan una tasa de curación espontánea que oscila entre 12- 65% y no se conocen los eventos adversos asociados a drogas en este grupo etario. (BII)
- ✓ En niños <12 años de edad el inicio del tratamiento debe ser individualizado según genotipo, gravedad de la enfermedad hepática, potenciales eventos adversos asociados, posibilidad de respuesta y comorbilidades. (CI)
- ✓ No se recomienda el tratamiento con esquemas de interferón pegilado y ribavirina en niños menores de 12 años de edad. (CI)
- ✓ Los esquemas libres de interferón son la mejor opción en niños mayores de 12 años de edad con un peso mayor de 35 kg. (CI)
- ✓ A partir de los 12 años de edad, la FDA aprobó el uso de los antivirales de acción directa ledipasvir/sofosbuvir.
- ✓ Los niños que no reciben tratamiento deben ser evaluados anualmente con transaminasas, bilirrubina, albúmina, carga viral HCV y hemograma con plaquetas para detectar enfermedad hepática crónica. Realizar coagulograma en presencia de cirrosis. (BII)
- ✓ En aquellos pacientes con enfermedad hepática significativa (por ej. cirrosis) se recomienda ecografía abdominal una o dos veces por año para vigilar la presencia de hepatocarcinoma. Esta situación es muy poco frecuente en pediatría. (BII)
- ✓ Ante la presencia de manifestaciones extrahepáticas como crioglobulinemia, glomerulonefritis y fibrosis avanzada se debe iniciar tratamiento precoz para disminuir la morbimortalidad asociada. (CI)



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Recomendaciones:

- Debe informarse a los padres que la infección por el HCV no se transmite por contacto casual y que por lo tanto los niños infectados no constituyen un riesgo para otros niños. Pueden participar en actividades escolares, deportes y otras actividades sin restricciones. (BI)
- Se debe educar a los miembros de la familia y a los niños infectados sobre las vías de transmisión. Deben tener conocimiento sobre las precauciones universales a implementar en el hogar y en la escuela, evitando la exposición a la sangre. Se debe recomendar no compartir cepillos de dientes, rasuradoras, alicates, dispositivos para consumo de drogas inhaladas o intravenosas. (BI)
- Ante la presencia de derrame de sangre (incluida sangre seca) usar guantes y limpiar el área del derrame con lavandina diluida (1 en 10 partes de agua). (BI)
- Los pacientes deben evitar el consumo de alcohol debido a que el alcohol favorece a la progresión de la infección. (BI)
- Deben ser vacunados contra Hepatitis A y B. (BI)
- No existe evidencia de que el uso de paracetamol favorezca la progresión de la infección en pacientes con función hepática normal. Deben usar dicho fármaco en las dosis recomendadas durante el menor tiempo posible. (BII)

Virus papiloma humano (HPV) 12, 46- 50

Vías de transmisión:

Las posibles vías de transmisión de VPH en niños son:

1. No sexual:
 - a. Directa: a partir de una persona a otra, autoinoculación
 - b. Indirecta: por objetos o superficies contaminadas
2. Transmisión materna:
 - a. Directa: parto vaginal, cesárea, rotura prematura de membranas, contacto al momento del cuidado del bebé (se discute el rol de la saliva y la leche materna)
 - b. Indirecta: contacto con objetos o superficies contaminadas durante el parto vaginal o cesárea
 - c. Intraútero: a través del semen, vía ascendente desde el tracto genital materno, transplacentario
3. Abuso sexual



Clínicamente la infección por HPV puede producir:

- a. Verrugas cutáneas (20%): tiene mayor incidencia durante la adolescencia. Predominan en cara, manos, pies, codos y rodillas. Suelen ser producidas por los genotipos 1- 4, 7 y 10. Incluyen las verrugas vulgares, plantares y planas.
- b. Verrugas anogenitales o condilomas acuminados producidos principalmente por los genotipos 6 y 11.
- c. Papilomatosis respiratoria recurrente de inicio juvenil: los genotipos 6 y 11 son los más frecuentemente involucrados. El 25% de los casos inician antes del año de edad y 40- 75% antes de los 5 años de edad.
- d. Verrugas orales producidas principalmente por los genotipos 6, 11, 16 y 18.

Diagnóstico:

- No se recomienda el estudio sistemático de los recién nacidos cuyas madres tengan infección por el VPH. (CIII)
- En caso de presentar lesiones evidentes, el diagnóstico etiológico se realiza mediante la detección de ADN viral por PCR en lesiones biopsiadas. (BII)

HPV en niños:

La presencia de verrugas genitales en niños requiere investigar el posible abuso sexual infantil.

Se recomienda un período de observación por un mínimo de tres meses tras el diagnóstico, a menos que el paciente presente síntomas de dolor, sangrado o irritación.

El tratamiento recomendado inicialmente es la crioterapia. Valorar el tratamiento quirúrgico en caso de no presentar respuesta.

La podofilotoxina 0.5% e imiquimod 5% no están autorizados por ficha técnica en niños, aunque han sido utilizados en caso de no respuesta como terapia off label (fuera de prospecto).

Bibliografía:

1. Orientación para el diagnóstico de la sífilis en América Latina y el Caribe: cómo mejorar la adopción, interpretación y calidad del diagnóstico en diferentes entornos clínicos Washington, DC: OPS, 2015.
2. Kittipornpechdee N, Hanamornroongruang S, Lekmak D et al. Fetal and placental pathology in congenital syphilis: a comprehensive study in perinatal autopsy. Fetal Pediatr Pathol 2018;37:231-242



3. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). World Health Organization 2016
4. Cooper J, Sánchez P. Congenital syphilis. *Sem Perinatol* 2018;42:176- 184
5. Kwak J, Lamprecht C. A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. *Pediatr Ann*. 2015;44:e108-e114
6. Heston S, Arnold S. Syphilis in children. *Infect Dis Clin N Am* 2018;32:129-144.
7. Boletín sobre VIH, sida e ITS en la Argentina. n° 35 año XXI. Diciembre 2018
8. Prevención de la transmisión perinatal de sífilis, hepatitis B y VIH. Recomendaciones para el trabajo de los equipos de salud. Ministerio de Salud de la Nación. 2016
9. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia Guía completa GPC-2014-41
10. Braccio S, Sharland M. Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:268-274
11. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 2015;64:3
12. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (marzo 2017) Grupo de expertos del grupo de estudio de Sida de la Seimc (GESIDA), Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de estudio de ITS de la SEIMC (GEITS), Grupo español para la investigación de las enfermedades de transmisión sexual de la Academia Española de Dermatología y Venereología y de la Sociedad española de infectología pediátrica (SEIP).
13. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília – DF. 2015 MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.
14. Clement M, Okeke N, Hicks C et al. Treatment of syphilis a systematic review. *JAMA* 2014;312:1905-1917
15. Beeram M, Chopde N, Dawood Y et al. Lumbar puncture in the evaluation possible asymptomatic congenital syphilis in neonates. *J Pediatr* 1996; 128:125-9.
16. Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016;30:e78-798
17. WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. World Health Organization 2016
18. Consenso de infecciones de transmisión sexual. Sociedad Argentina de Infectología. 2011
19. Margaret R., Hammerschlag. *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* Infections in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review* Vol.25 No.2 February 2004
20. James S, Kimberlin D. Neonatal Herpes Simplex Virus infection. *Infect Dis Clin N Am* 2015 in press
21. Kimberlin D. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. *Sem Pediatr Infect Dis* 2005; 16:271-8.
22. Kumar Bhatta A, Keyal U, Liu Y et al. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Deutsch Dermatol Ges* 2018;16:685-692
23. James S and Kimberlin D. Neonatal herpes simplex infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol* 2014 in press
24. Pinninti S and Kimberlin D. Neonatal herpes simplex virus infection. *Semin Perinat* 2018;42:168-175
25. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la prevención,



- diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex. *An Pediatr (Barc)* 2018;89:64:e1-e64
26. Kimberlin D, Baley J. Committee on infectious diseases and Committee on fetus and newborn. *Pediatrics* 2013;131:e635-e646
 27. Kimberlin D, Lin C, Jacobs R et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108:230-238.
 28. Kimberlin D, Whitley R, Wan W et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med* 2011;365:1284- 1292
 29. Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis B and C in the Spotlight A public health response in the Americas 2016. <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31449/9789275119297-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
 30. Secretaría de Salud de la Nación. Boletín integrado de Vigilancia. 2019; 463:100 https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_463_cuatrisesanal.pdf
 31. Kubo A, Shlager L, Marks AR, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. *Ann Intern Med*. 2014;160(12):828-835.
 32. Schillie S, Walker T, Veselsky S, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics*. 2015;135 (5):e1141-1147.
 33. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67:370-398
 34. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018; 67:1560
 35. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Pediatr* 1998; 87:336-38.
 36. Lin YC, Chang MH, Ni YJ, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187: 134-
 37. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, et al. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:584-8.
 38. Espinosa C, Jhaveri R. Update on the management of hepatitis B and C infections in the neonatal period. *Sem Perinatol* 2018;42:185-190.
 39. AASLD- IDSA HCV Guidance pannel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD- IDSA recommendations for testing, managing and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;10:1477-1492
 40. Fischler B. Hepatitis C virus infection. *Sem Fetal Neonat Med* 2017;12:168-173.
 42. Cervino L, Hynicka L. Direct acting antivirals to prevent vertical transmission of viral hepatitis C: when is the optimal time to treat? *Ann Pharmacother* 2018;52:1152-1157
 43. Mavilia M, Wu G. Mechanisms and prevention of vertical transmission in chronic viral hepatitis. *J Clin Transl Hepatol* 2017;5:119- 129
 44. Jhaveri R. Diagnosis and management of Hepatitis C virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:983-985
 45. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A et al. Treatment of chronic Hepatitis C virus infection in children. A position paper by the Hepatology Committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:505-515
 46. Mammias I, Dalianis T, Doukas S et al. Pediatric virology and human papillomaviruses: an update. *Experim Ther Med* 2019;17:4337-4343
 47. Hahn H, Kee M, Kim H et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *Eur J Obstet Gynecol* 2013;169:202-206



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

48. Sinal S, Woods Ch. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:306-316
49. Rosi Medeiros L, Braganca de Moraes Ethur A, Balbinot Hilgert J et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica* 2005;21:1006-1015
50. Zouridis A, Kalampokas T, Panoulis K et al. Intrauterine HPV transmission: a systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstetr* 2018;298:35-44



RECOMENDACIONES DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN EL EMBARAZO

Autores:

Dra. Miriam Bruno

Dra. María José Rolon

Dr. Martín Brizuela

Dra. Mónica Moyano



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Sífilis en la mujer embarazada ^{1- 19}

Introducción y epidemiología:

En América Latina y el Caribe la prevalencia de sífilis en las embarazadas varía del 0,1% al 7,0%. En el año 2015, según datos de la OPS, el tamizaje de sífilis en las embarazadas que asistían a control prenatal ascendió a un 83% y la cobertura del tratamiento de la sífilis materna a un 84%, pero el progreso en los últimos cinco años ha sido escaso.

La iniciativa ETMI-plus (Eliminación de la Transmisión Materno-Infantil OPS/OMS) tiene por objetivo lograr y mantener la eliminación de la transmisión materno-infantil de la infección por el VIH, la sífilis, la enfermedad de Chagas y la infección perinatal por el virus de la hepatitis B, como problemas que constituyen un peligro para la salud pública.

Una de las metas programáticas correspondientes al plan de acción para sífilis es lograr una incidencia de sífilis congénita (número de casos por 1.000 recién nacidos vivos) de 0,5 o menos para el año 2020 (línea de base: 1.7 (2015)).

Y las metas de proceso para alcanzar la incidencia deseada son:

- Aumentar la cobertura de la atención prenatal a $\geq 95\%$.
- Aumentar a un 95% o más la cobertura del diagnóstico de la infección por el VIH y la sífilis en las embarazadas.
- Aumentar a un 95% o más la cobertura del tratamiento adecuado de la infección por el VIH y la sífilis en las embarazadas.

Según datos del boletín epidemiológico de 2018 de la "Secretaría de Salud de la Nación" en Argentina, la prevalencia de sífilis en el embarazo es de 3,17% (porcentaje de positividad de pruebas no treponémicas en embarazadas en el primer control prenatal o durante algún control no especificado).

Definición de caso de sífilis materna:

Embarazada que presenta uno o más de los siguientes signos o síntomas: úlcera indurada no dolorosa en región genital o mucosa perianal con adenopatía/s satélite/s o en cavidad oral; lesiones compatibles en tronco, miembros superiores e inferiores (especialmente en palmas y plantas) y/o mucosas y/o en faneras y/o algún resultado de laboratorio con prueba no treponémica o treponémica positiva.

La definición de caso está actualmente en revisión a los fines de aunar criterios para la vigilancia epidemiológica.

Clasificación clínico-evolutiva de la sífilis: ver capítulo Sífilis



Diagnóstico en la embarazada:

Los métodos diagnósticos son los mismos que se utilizan en las personas adultas no embarazadas.

Consideraciones especiales:

Se debe solicitar una prueba serológica a todas las embarazadas en la primera visita de control prenatal y si esta es negativa, debe repetirse en cada trimestre y al momento del parto o puerperio, previo al alta de la maternidad. Si la mujer presenta elevado riesgo de exposición pueden solicitarse controles más frecuentes.

Se aconseja realizar la serología a la pareja y a todos los contactos sexuales, si los hubiera.

Las pruebas serológicas son las pruebas no treponémicas y las pruebas treponémicas.

- Entre las pruebas no treponémicas (PNT) la V.D.R.L. (venereal disease research laboratory) es la más utilizada en nuestro medio. Detecta anticuerpos anticardiolipina de tipo IgM o IgG. Siempre deben solicitarse pruebas cuantitativas. No son altamente específicas para la sífilis y pueden dar resultados falsos positivos en condiciones tales como el embarazo, infecciones virales y algunas enfermedades crónicas autoinmunes.

Figura 1: algoritmo tradicional para la detección serológica de sífilis en la embarazada.

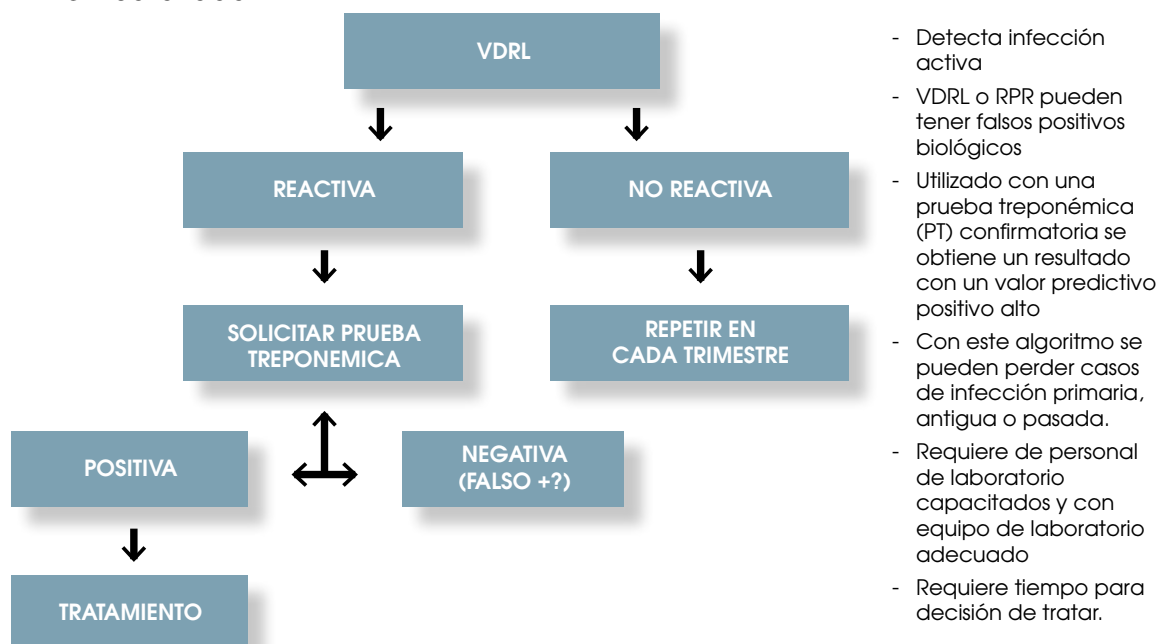




Figura 2: algoritmo de diagnóstico y tratamiento con utilización de test rápidos en APS o centros sin laboratorio.

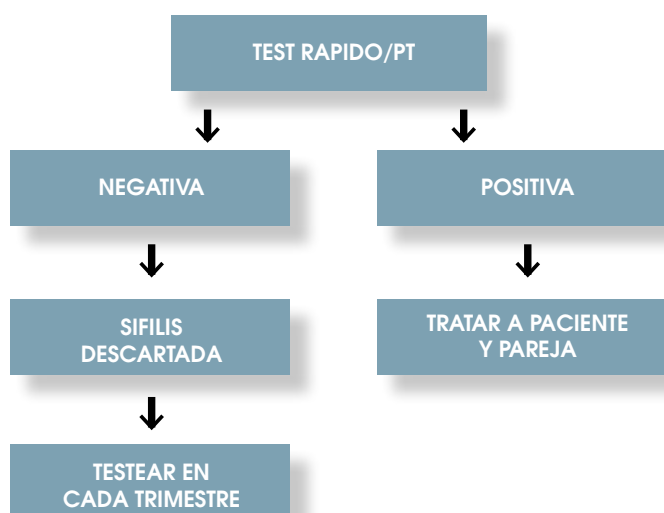
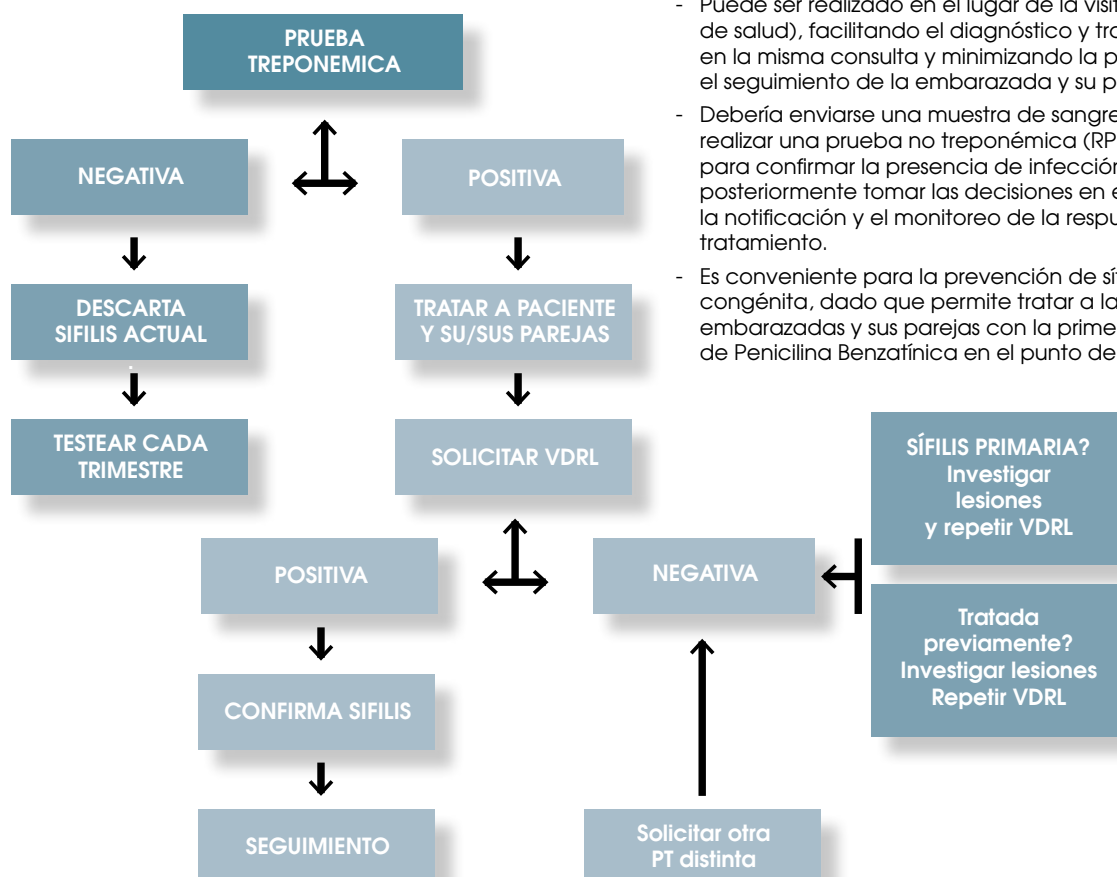


Figura 3: diagnóstico en el punto de atención, iniciando con la prueba treponémica (algoritmo reverso)



- Puede ser realizado en el lugar de la visita (centro de salud), facilitando el diagnóstico y tratamiento en la misma consulta y minimizando la pérdida en el seguimiento de la embarazada y su pareja.
- Debería enviarse una muestra de sangre para realizar una prueba no treponémica (RPR o VDRL) para confirmar la presencia de infección activa y posteriormente tomar las decisiones en el manejo, la notificación y el monitoreo de la respuesta al tratamiento.
- Es conveniente para la prevención de sífilis congénita, dado que permite tratar a las embarazadas y sus parejas con la primera dosis de Penicilina Benzatínica en el punto de atención.



TRATAMIENTO MATERNO:

- El tratamiento de la embarazada siempre se realizará con penicilina benzatínica dado que el *Treponema pallidum* se divide lentamente (30-33 hs) y requiere la presencia de concentraciones bactericidas del antibiótico.
- Las preparaciones de depósito, como la penicilina benzatínica, alcanzan este objetivo y pueden mantener los niveles deseados.
- Con respecto a las reacciones anafilácticas por betalactámicos, solamente se considerará alérgicas a la penicilina a aquellas mujeres que hayan tenido un fenómeno alérgico mayor (edema de glotis, broncoespasmo severo, caída brusca de la tensión arterial) y éste se haya presentado dentro de la hora de aplicada la penicilina.
- Se aconseja que aquellas personas que presenten historia de reacciones anafilácticas por betalactámicos sean desensibilizadas para el tratamiento de la sífilis en el embarazo, ya que ningún otro tratamiento antibiótico se considera óptimo para el tratamiento en la embarazada.
- Se realizará seguimiento serológico cada 2 meses. Debe repetirse en el momento del parto o puerperio inmediato.

Se considera tratamiento exitoso cuando se produce disminución cuádruple de los títulos de pruebas no treponémicas (p. ej., 1:32–1:8). Esta disminución debe producirse de 6 a 12 meses luego del tratamiento en la sífilis temprana y entre 12 a 24 meses en la sífilis tardía. Sin embargo, entre el 15% y el 27% de los pacientes con sífilis temprana no logran una disminución cuádruple en los títulos después de 12 meses.

Hay que tener en cuenta que los títulos pueden subir transitoriamente en las primeras semanas después del tratamiento. Por este motivo no es necesario realizar la prueba antes de los 3 meses de terminado el tratamiento.

Es descenso no esperado de títulos puede deberse a:

1. Reinfeción: es un hecho muy frecuente. El seguimiento con títulos de anticuerpos no treponémicos facilita la diferenciación entre reinfeción y fracaso del tratamiento. Siempre se deberá testear a la/las parejas del paciente para descartar o confirmar reinfeción.
2. Fracaso del tratamiento:
 - tratamiento antibiótico inadecuado: poco frecuente debido a que *Tp* mantiene su sensibilidad a la penicilina.



3. infección del SNC: se puede considerar el examen del LCR si no se observa una disminución cuádruple de los anticuerpos no treponémicos dentro del intervalo esperado. Si el LCR es anormal, el paciente debe ser tratado por neurosífilis. Si el LCR es normal, el tratamiento óptimo no está claro y algunos expertos recomiendan reiniciar el tratamiento con penicilina G benzatína, 2,4 millones de unidades semanales durante 3 semanas.
4. Infección por VIH: dada la posibilidad de una disminución más lenta de los títulos, la mayoría de los expertos recomiendan el seguimiento de pacientes asintomáticos infectados por VIH durante 12 meses completos para la sífilis temprana y 24 meses para la sífilis latente tardía antes de rotular como fracaso del tratamiento.

Tratamiento materno adecuado: tratamiento con penicilina, esquema de dosis de acuerdo al estadio clínico, controles con test no treponémicos hasta el parto con títulos en descenso esperado.

Tabla 1: tratamiento de sífilis en embarazadas

Estadio	Tratamiento
Sífilis temprana (menor o igual a 1 año de infección, incluye la sífilis primaria, secundaria y latente temprana)	Administrar 2.400.000 UI de penicilina benzatínica intramuscular (IM) única dosis.
Sífilis tardía (sífilis latente tardía, mayor a 1 año de duración desde la infección)	Administrar 2.400.000 UI de penicilina benzatínica IM, una dosis semanal por 3 semanas.
Sífilis de duración desconocida	Administrar 2.400.000 UI de penicilina benzatínica IM, una dosis semanal por 3 semanas.

Infecciones por chlamydia trachomatis 17, 20-28

Las complicaciones en mujeres incluyen la enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico e infertilidad. La patología cervical por Chlamydia no tratada durante el embarazo se asocia a un riesgo aumentado de parto



prematureo y rotura prematura de membranas.

La transmisión materno infantil ocurre generalmente en el momento del parto vaginal y puede producir complicaciones como conjuntivitis y neumonitis en el recién nacido y endometritis en la madre.

El algoritmo diagnóstico no presenta diferencias con la mujer no embarazada, exceptuando la recomendación de la prueba de curación para Chlamydia realizada 3 a 4 semanas después de finalizado el tratamiento, con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como método electivo y un nuevo control a los tres meses.

El tratamiento sugerido para la mujer embarazada es:

Tratamiento de elección

Azitromicina 1gr VO monodosis

Tratamientos alternativos

- Eritromicina 500 mg cada 6 hs por 7 días
- En caso de intolerancia gastrointestinal, eritromicina 500 mg cada 12 hs por 14 días

Si bien el tratamiento con eritromicina durante el embarazo es seguro, tiene una mayor incidencia de efectos adversos y su eficacia es menor (<95 %) comparado con azitromicina.

La prevención de la reinfección se basa en el tratamiento de la pareja sexual y el uso sistemático de preservativo en aquellas mujeres con múltiples parejas sexuales. En éstas últimas debería realizarse una nueva prueba diagnóstica durante el tercer trimestre.

A las mujeres menores de 25 años de edad y aquellas con riesgo incrementado (nueva pareja sexual, más de una pareja sexual, pareja sexual con ITS) se les debe solicitar una nueva prueba diagnóstica durante el tercer trimestre para prevenir complicaciones post-parto e infección del recién nacido.

Infecciones por *neisseria gonorrhoeae*: ^{17, 21}

Es de gran importancia la identificación y el tratamiento de la infección por gonococo en la mujer embarazada ya que la infección se asocia a un mayor riesgo de partos prematuros, rotura prematura de membranas, bajo peso al nacer e infección puerperal. Además, la madre puede transmitir la



infección al recién nacido a través de su pasaje por el tracto genital, causando tanto la oftalmia neonatorum como formas sistémicas de infección. El algoritmo diagnóstico no presenta diferencias con la mujer no embarazada.

En cuanto al tratamiento, se aconseja la biterapia con ceftriaxona y azitromicina.

Tratamiento de elección

Ceftriaxona 500 mg IM + Azitromicina 1gr VO monodosis

Tratamientos alternativo

Cefixima 400 mg VO monodosis + Azitromicina 1gr VO monodosis

Se debe realizar tratamiento a la pareja sexual y reforzar el uso del preservativo.

Para el seguimiento se aconseja repetir el cultivo a los 7 días de finalizado el tratamiento o PCR 3 meses posteriores al tratamiento. Algunos autores sugieren repetir el screening en el tercer trimestre.

Herpes genital 17, 21, 23, 29-33

Las manifestaciones clínicas de la infección primaria o de las recurrencias producidas por el Virus Herpes Simple tipo 2 (HSV-2) son similares a la mujer no embarazada.

El riesgo de transmisión es más elevado cuando la infección primaria ocurre próxima al parto (20-50%), comparado con las mujeres con historia de herpes recurrente o que lo adquieren en la primera mitad del embarazo (1% de riesgo de transmisión).

Entre un 30 al 50% de los recién nacidos serán infectados por HSV-2, si la madre adquiere la primoinfección durante el tercer trimestre del embarazo. La frecuencia de transmisión es 5% intraútero, 85% periparto y 10% postnatal. La rotura prematura de membranas mayor a 6 horas aumenta en 4 veces el riesgo de infección neonatal.

Por lo tanto, la prevención debe enfocarse en evitar tanto la adquisición del HSV en el tercer trimestre como la exposición del neonato a las lesiones herpéticas y la excreción viral al pasar por el canal del parto



S.A.D.I.

**SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA**

Toda mujer embarazada deberá ser interrogada en forma dirigida acerca de antecedentes de HSV-2. En el momento del parto nuevamente se interrogará acerca de síntomas característicos (o pródromos) y se realizará un examen genital minucioso. En caso de descartarse síntomas y lesiones se procederá al parto vaginal. La presencia de lesiones activas en cérvix o genitales externos es indicación de cesárea (BI), especialmente si el diagnóstico se realiza en el último trimestre, sobre todo en las últimas 4 a 6 semanas.

Si bien la serología no se solicita de rutina, puede ser de utilidad en mujeres sin historia de herpes genital cuya pareja sexual cursa una infección por HSV, para determinar el riesgo de adquisición.

El algoritmo diagnóstico no presenta diferencias con la mujer no embarazada. Si bien no es una herramienta diagnóstica de rutina, el aislamiento de HSV en el cérvix al momento del parto es el factor de mayor riesgo para la transmisión perinatal. Por lo tanto, de estar disponible estos resultados, servirían de guía para el manejo clínico del neonato (en el caso de gestantes con serología positiva para HSV-2, asintomáticas). En mujeres sin evidencia de lesiones en vulva y/o cérvix puede procederse con el parto vaginal.

En el caso de parejas serodiscordantes sería aconsejable el seguimiento serológico durante el embarazo para detectar una seroconversión.

La consejería sobre el uso de preservativos o la abstinencia sexual, particularmente durante el tercer trimestre, es de fundamental importancia en este escenario clínico.

Escenarios de tratamiento y conducta para la finalización del embarazo:

I- Embarazada con primer episodio de infección genital por herpes:

- a. Adquisición en 1er y 2do trimestre: aciclovir 400 mg cada 8 horas vía oral por 7 a 10 días. La terapia supresiva con esta dosis de aciclovir desde la semana 36 podría prevenir lesiones por herpes al término del embarazo y reducir la necesidad de parto por cesárea (BI).
- b. Adquisición en el 3er trimestre: se debería considerar cesárea, especialmente cuando se desarrollen síntomas dentro de las 6 semanas previas al parto ya que el riesgo de transmisión es muy alto (BI). Se recomienda aciclovir supresivo 400 mg cada 8 horas hasta el momento del parto. Si el parto vaginal es impostergable, se debe evitar la rotura prolongada de membranas y los procedimientos invasivos. Se podría considerar la indicación de aciclovir intraparto endovenoso a la madre y posteriormente al bebé.



II- Manejo del herpes genital recurrente: conlleva bajo riesgo de herpes neonatal.

- a. Recurrencias en el 3er trimestre: el parto vaginal será apropiado en ausencia de lesiones al momento del mismo. En mujeres con historia de herpes genital recurrente, en las cuales se optaría por cesárea en caso de tener lesiones al momento del parto, aciclovir 400 mg cada 8 horas vía oral desde la semana 36 de gestación puede prevenir su aparición y de esta manera la necesidad de cesárea (AI).

En ausencia de lesiones genitales al momento del parto no es necesaria la cesárea para la prevención del herpes neonatal.

El cultivo o PCR durante la parte final del embarazo para predecir transmisión viral no está indicado.

- b. Recurrencias en 1er y 2do trimestre: el tratamiento con aciclovir deberá ser evaluado caso por caso, según la gravedad del cuadro clínico y en este caso no deberían usarse los nuevos antivirales. Actualmente no existen datos que avalen el tratamiento antiviral entre mujeres con serología reactiva para HSV y sin antecedentes de herpes genital.

A las mujeres HIV (+) con historia de herpes genital se les debería ofrecer aciclovir 400 mg cada 8 horas desde la semana 32 de gestación para reducir el riesgo de transmisión, especialmente si eligen parto vaginal.

En la actualidad, ninguno de los antivirales ha sido licenciado para su indicación en embarazadas. Sin embargo, el uso de aciclovir durante el embarazo no se ha asociado con eventos adversos en el feto o en el recién nacido. Estos datos de seguridad de aciclovir se extrapolarían al valaciclovir en transcurso del final del embarazo, pero hay muy poca información disponible. El famciclovir no debería utilizarse en este contexto.

Tratamiento para el episodio agudo

Aciclovir 400 mg cada 8 hs por 7 a 10 días (AII)

o

Valaciclovir 1000 mg cada 12 hs durante 7 a 10 días (CIII)

RECURRENCIAS: mismas dosis por 5 días

Tratamiento supresivo crónico

Aciclovir 400 mg cada 8 a 12 hs hasta el parto



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Prevención:

1. Las mujeres embarazadas sin antecedente de infección herpética deben evitar las relaciones sexuales durante el 3º trimestre con una pareja con infección herpética sospechada o conocida (BII). El uso de métodos de barrera reduce en un 30% la posibilidad de transmisión desde una pareja positiva a la embarazada susceptible.
2. Se debe interrogar a las embarazadas sobre la presencia de síntomas compatibles con herpes genital y se debe examinar cuidadosamente en busca de lesiones. (AII)

Infección por trichomonas vaginalis 17, 34-38

El diagnóstico no difiere de la mujer no embarazada.

Si bien la transmisión perinatal es infrecuente, la importancia del tratamiento radica en la prevención de la infección respiratoria y genital del recién nacido.

No se recomienda el screening de rutina excepto en mujeres embarazadas con infección por el HIV, en quienes la infección por *Trichomonas vaginalis* aumentaría el riesgo de transmisión vertical del HIV.

Si bien el metronidazol atraviesa la placenta, no hay evidencia de teratogenicidad con su utilización durante el embarazo en múltiples ensayos y estudios de cohorte.

Tratamiento de elección

Metronidazol 2 gr única dosis

Para las púerperas que se encuentren amamantando, se sugiere diferir la lactancia por 12-24 horas luego de la dosis de metronidazol o utilizar la dosis de 500 mg de metronidazol, tres veces por día durante 7 días, lo que produce menores concentraciones en la leche materna. Es fundamental el tratamiento de la pareja (aún asintomático) y reforzar el uso del preservativo

Virus de la Hepatitis B (HBV) 4, 39-42

Toda mujer embarazada debe ser testeada para HBV en el primer trimestre con HBsAg independientemente de su historia de vacunación. (AI)



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

La vacuna contra la hepatitis B es segura y eficaz en el embarazo. Se debe iniciar y/o completar el esquema de inmunización de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). La transmisión se produce en el 95% de los casos en el momento del parto y el 5% restante intraútero. El riesgo de infección del recién nacido dependerá de la infectividad del suero materno, determinada por la carga viral materna (>108 copias se asocian a mayor riesgo de transmisión) y a la presencia de HBeAg (70- 90% vs 10- 40% en mujeres con HBeAg negativo). En el caso de la hepatitis B crónica, el tratamiento debe valorarse de acuerdo a la gravedad de la enfermedad hepática según: ecografía, coagulograma, albúmina y plaquetas y el status viral (HBeAg, anti-HBe y HBV-DNA cuantitativo), teniendo en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento tanto para la madre como para el feto. Si la embarazada presenta enfermedad hepática avanzada, el tratamiento debería realizarse antes y durante el embarazo, siendo tenofovir disoproxilfumarato (TDF) la droga de elección. En el caso de no existir signos evidentes de fibrosis avanzada (METAVIR >F2), el tratamiento debería posponerse para después del embarazo. Para la prevención de la transmisión vertical, se aconseja evaluar HBV-DNA en la semana 28, si el HBV-DNA es mayor a 10⁶ copias/ml (>200.000 UI/ml), se aconseja agregar a la inmunoprofilaxis activa-pasiva, tratamiento con TDF (BI).

La indicación de cesárea no ha demostrado ningún beneficio.

En cuanto a la interrupción del tratamiento, hay pocos datos sobre cuál sería el momento indicado, siendo en la mayoría de los estudios publicados entre las 4 a 12 semanas post parto. Esta decisión debe tomarse en forma individualizada teniendo en cuenta el riesgo de "flare" (reactivación) al momento de la suspensión, por lo que se aconseja realizar un seguimiento estrecho de las madres hasta 6 meses posteriores a la suspensión.

Independientemente de que la madre haya recibido o no tratamiento, el recién nacido deberá recibir una dosis de vacuna monovalente contra la hepatitis B al momento de nacer. Además, se le indicará gammaglobulina hiperinmune contra hepatitis B (dosis de 0,5 mL intramuscular) en las primeras 48 horas de vida (hasta 7 días de nacido). Recordar que si la vacuna y la gammaglobulina se administran conjuntamente se deben aplicar en distinta localización. Se deberá continuar luego con el esquema habitual de vacunación. La eficacia de la inmunoprofilaxis es del 90% si se respetan los tiempos óptimos de aplicación de la misma.

La lactancia materna no está contraindicada incluso cuando la madre se encuentre en tratamiento con tenofovir.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Asimismo, si la inmunoprofilaxis fue adecuada, la lactancia materna tampoco está contraindicada.

Es importante recordar el uso de preservativo si alguno de los integrantes de la pareja tuviera hepatitis B y las medidas de prevención habituales (no compartir máquinas de afeitar, cepillos de dientes ni otros elementos cortopunzantes).

No se debe olvidar el tamizaje de la pareja de la embarazada con HBsAg / anti-HBc, así como la vacunación en caso de ser susceptible y recomendar el uso de preservativo hasta completar el esquema de vacuna.

Virus de la Hepatitis C (HCV) 43-50

La tasa de transmisión perinatal es variable, estimada en alrededor del 6% (4 a 6 %), con mayor posibilidad en mujeres virémicas y aumenta a 11% en la coinfección con HIV. No se conoce el papel de la coinfección con el virus de la Hepatitis B.

La transmisión ocurre con mayor frecuencia en el periparto, no encontrándose ningún beneficio con la realización de cesárea.

Los factores que se asocian a mayor riesgo de transmisión son: elevada carga viral materna, rotura prematura de membranas de >6 horas de evolución, monitoreo fetal invasivo, contaminación intraparto con secreciones infectantes, segundo recién nacido en un parto gemelar.

- El screening de HCV en embarazadas puede realizarse en aquellas que presenten algún factor de riesgo (BII) o en forma universal (BII). Debemos tener en cuenta que el embarazo constituye una oportunidad única para la detección de infecciones, por lo que muchos expertos recomiendan el screening universal al inicio de la gestación.
- Debe realizarse la detección de anticuerpos contra HCV mediante ELISA. (BII)
- Un resultado negativo descarta infección. Un resultado positivo debe confirmarse con la determinación de la carga viral de HCV. (BII)
- En las mujeres embarazadas con serología para HCV reactiva se recomienda realizar la carga viral de HCV y pruebas de función hepática para determinar el riesgo de transmisión materno-neonatal y el grado de compromiso hepático. (BI)



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Tratamiento:

- En mujeres en edad reproductiva y con infección por el HCV conocida se recomienda el tratamiento antiviral previo al embarazo para reducir el riesgo de transmisión al neonato. (BI)
- El tratamiento antiviral no está recomendado durante el embarazo por la falta de datos de seguridad hasta el momento. (BII)
- Las mujeres con infección por el HCV deben ser reevaluadas luego del parto con carga viral para determinar la curación espontánea de la infección. (BI)

Prevención:

- Toda mujer embarazada con infección por el HCV debe recibir cuidado prenatal e intraparto apropiado para reducir maniobras que aumenten el riesgo de transmisión de la infección. (BI)
- Por el momento, no hay ninguna recomendación con respecto a la vía de parto de elección para reducir el riesgo de transmisión de la infección. (BI)
- La lactancia materna no se encuentra contraindicada, excepto en caso de lesiones en pezones y en los casos de coinfección con HIV. (BI)
- Se sugiere la utilización de preservativo durante el embarazo en el caso de pareja sexual HCV positiva. Se recomienda no compartir cepillo de dientes, máquinas de afeitar, alicates y otros elementos cortopunzantes, al igual que los dispositivos empleados para el consumo de drogas (inhaladas o endovenosas). (BI)

Virus papiloma humano (hvp) ⁵¹⁻⁵⁴

Si bien es de adquisición sexual, otras vías de transmisión han sido descritas, como transmisión materno-neonatal durante la gestación o en el momento del parto.

Durante el embarazo, se producen cambios en el medio hormonal y en la respuesta inmune que pueden favorecer a la presencia y persistencia de la infección por el HPV.

La frecuencia de infección por el HPV en embarazadas varía entre 6 y 65%. La transmisión vertical desde una madre infectada a su neonato varía de 4 a 70%.



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

Los tratamientos tópicos para las verrugas genitales están contraindicados durante el embarazo, salvo la crioterapia con nitrógeno líquido. De todos modos, no se aconseja el tratamiento durante el embarazo, ya que las lesiones proliferan, se tornan más friables y hay mayor incidencia de recaída por lo que en general el tratamiento debe completarse luego del embarazo.

No se recomienda la aplicación de la vacuna, aunque hasta el momento no se ha demostrado la presencia de eventos adversos graves en relación a la gestación en aquellas mujeres que han recibido esta vacuna inadvertidamente durante el embarazo (BII).

Si bien el riesgo de infección laríngea del neonato existe, el rol de la cesárea como prevención no ha sido establecido con claridad (BIII) y no se recomienda a menos que el tamaño de las lesiones obstruya el canal de parto o el riesgo de sangrado se considere muy elevado (BIII).

Linfogranuloma venéreo (lgv), granuloma inguinal y chancro blando ^{17, 55, 56}

1. **Linfogranuloma venéreo:** el diagnóstico no difiere de la mujer no embarazada. El tratamiento recomendado durante el embarazo eritromicina 500 mg cada 6 horas por 21 días. (ver capítulo “Linfogranuloma Venéreo”)
2. **Granuloma inguinal o Donovanosis:** la metodología diagnóstica no difiere de la mujer no embarazada.
El tratamiento de la embarazada debe realizarse con azitromicina (1 gr/semana o 500 mg/día durante 3 semanas hasta la cura de las lesiones) (CI) o eritromicina (500 mg cada 6 horas durante por lo menos 3 semanas y hasta que las lesiones hayan curado) (BI). La doxiciclina, las sulfonamidas y la ciprofloxacina se encuentran contraindicadas durante el embarazo. Debe realizarse seguimiento de la infección hasta la resolución de los síntomas.
3. **Chancro blando o chandroide:** el diagnóstico no difiere de la mujer no embarazada. El tratamiento recomendado es azitromicina 1 gr vía oral única dosis o ceftriaxona 250 mg intramuscular única dosis.

Bibliografía

1. ETMI-PLUS: marco para la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas-OPS/OMS, Julio del 2017.
2. Boletín sobre el VIH, Sida e ITS en la Argentina Nro.35-Diciembre 2018



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

3. Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino- Consulta agosto 2019.
4. Prevención de la transmisión perinatal de sífilis, hepatitis B y HIV. Recomendaciones para el trabajo de los equipos de salud. Algoritmos para diagnóstico y tratamiento. Dirección de SIDA y ETS. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Argentina 2016
5. Estrategia de intervención para la prevención de la sífilis materna y congénita en la Provincia de Buenos Aires- Dirección VIH/ITS/Hepatitis virales, Provincia de Buenos Aires. 2018
6. Orientación para el diagnóstico de la sífilis en América Latina y el Caribe: cómo mejorar la adopción, interpretación y calidad del diagnóstico en diferentes entornos clínicos Washington, DC: OPS, 2015.
7. WHOguidelinesforthetreatmentofTreponemapallidum(syphilis).WorldHealthOrganization 2016
8. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women. WorldHealthOrganization 2017
9. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia Guía completa GPC-2014-41
10. Cohen S, Klausner J, Engelman J et al. Syphilis in the modern era an update for physicians. Infect Dis Clin N Am 2013;27:705–722
11. Utilización de penicilina benzatínica como tratamiento para la prevención de sífilis congénita en el primer nivel de atención de la salud- Dirección de VIH/ITS/Hepatitis virales. Provincia de Buenos Aires. 2018.
12. Lin J, Eder M, Bean S. Screening for syphilis infection in pregnant women updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force JAMA. 2018;320:918-925.
13. Shenoy E, Macy E, Rowe T et al. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA 2019;321:188-199.
14. Clement M, Okeke N, Hicks C et al. Treatment of syphilis a systematic review. JAMA 2014;312:1905-1917.
15. Janier M, Unemo M, Dupin N et al. European guideline on the management of syphilis: giving evidence priority. J EurAcadDermatolVenereol 2016;30:e78-79
16. Braccio S, Sharland M, Ladhani S. Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis. CurrOpinInfectDis 2016, 29:268–274
17. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 2015;64:3
18. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. Grupo de expertos del grupo de estudio de Sida de la Seimc (GESIDA), Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de estudio de ITS de la SEIMC (GEITS), Grupo español para la investigación de las enfermedades de transmisión sexual de la Academia Española de Dermatología y Venereología y de la Sociedad española de infectología pediátrica (SEIP). Marzo 2017
19. Protocolo Clínico e DiretrizesTerapêuticas para Atenção Integral àsPessoascomInfecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília – DF. 2015 Ministério da Saúde. Secretaria de VigilânciaemSaúde Departamento de DST, Aids e HepatitesVirais.
20. WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. WorldHealthOrganization 2016
21. Consenso de infecciones de transmisión sexual. Sociedad Argentina de Infectología.2011



22. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: association of second trimester genitourinary chlamydial infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J ObstetGynecol* 2000;183:662–668
23. NICE clinical guidance: routine care for the healthy pregnant woman (2008). www.nice.org.uk
24. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2001;184:1352–4
25. LeFevre ML. Screening for chlamydia and gonorrhea: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:902–10
26. Hood EE, Nerhood RC. The utility of screening for chlamydia at 34–36 weeks gestation. *W V Med J* 2010;106:10–1
27. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR et al. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and group B streptococci with preterm rupture of membranes and pregnancy outcome. *Am J ObstetGynecol* 1988;159:397–404
28. Gupta N, Bowman C. Managing Sexually Transmitted Infections in Pregnant Women *Womens Health* 2012;8:313–321
29. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203–9
30. Sheffield JS, Hollie LM, Hill JB, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *ObstetGynecol* 2003;102:1396–403
31. Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J ObstetGynecol* 2003;188:836–43.
32. ACOG Practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Management of herpes in pregnancy. *ObstetGynecol* 2007;109:1489–98.
33. Patel R, Kennedy O, Clarke E et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD & AIDS* 2017;28:1366–1379
34. Trintis J, Epie N, Boss R, et al. Neonatal Trichomonasvaginalis infection: a case report and review of literature. *Int J STD AIDS* 2010;21:606–7.
35. Gumbo FZ, Duri K, Kandawasvika GQ, et al. Risk factors of HIV vertical transmission in a cohort of women under a PMTCT program at three peri-urban clinics in a resource-poor setting. *J Perinatol* 2010;30:717–23
36. Erickson SH, Oppenheim GL, Smith GH. Metronidazole in breast milk. *ObstetGynecol* 1981;57:48–50
37. Golightly P, Kearney L. Metronidazole is it safe to use with breastfeeding? *UnitedKingdomNationalHealthService, UKMI*;2012
38. Sherrard J, Ison C, Moody J et al. United Kingdom National Guideline on the Management of Trichomonasvaginalis 2014 *Int J STD & AIDS* 2014;25:541–549
39. Fainboim H, Gadano A. Consenso Argentino de Hepatitis B. Asociación Argentina de Enfermedades del Hígado.2011
40. Lee H, Lok S. Hepatitis B and pregnancy. Mar 2018. www.uptodate.com. agosto 2019
41. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–398
42. Recomendaciones para el tratamiento de personas con hepatitis B crónica. Dirección SIDA y ETS Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación Argentina 2013



43. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, et al. Reducing risk for mother-to infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:109–13
44. Orekondy N, Cafardi J, Kushner T et al. HCV in women and pregnancy. *Hepatology* 2019;28 in press
45. Kushner T, Cafardi J, Reau N. Considering direct acting antivirals to cure hepatitis C virus during pregnancy: is this the last treatment frontier? *TherAdvInfectiousDis* 2019;6:1-4
46. Cervino L, Hynicka L. Direct acting antivirals to prevent vertical transmission of viral hepatitis C: when is the optimal time to treat? *AnnalsPharmacother* 2018;52:1152-1157
47. AASLD- IDSA HCV Guidance pannel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD- IDSA recommendations for testing, managing and treating hepatitis C virus infection. *ClinInfectDis* 2018;10:1477-1492
48. Dibba P, Cholankeril R, Li A et al. Hepatitis C in pregnancy. *Diseases* 2018;6:31
49. Mavilia M, Wu G. Mechanisms and prevention of vertical transmission in chronic viral hepatitis. *J ClinTranslHepatol* 2017;5:119-129
50. Elrazek A, Saab S, Foad M et al. Ongoing transmission of HCV: should cesarean section be justified? Data mining Discovery. *J Transl Intern Med* 2017;5:27-33
51. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents. *Sex Trans Dis* 2004; 31,57–62
52. Mammas I, Dalianis T, Doukas S et al. Pediatric virology and human papillomaviruses: an update. *ExperimTher Med* 2019;17:4337-4343
53. Hahn H, Kee M, Kim H et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *Eur J ObstetGynecol* 2013;169:202-206
54. Pandey D, Solleti V, Jain G et al. Human papillomavirus infection in early pregnancy: prevalence and implications. *Infect Dis ObstetGynecol* 2019;24:4376902
55. Lautenschlager S, Kemp M, Christensen J. 2017 European guideline for the management of chancroid. *Int J STD & AIDS* 2011; 22: 241 –244
56. O'Farrell N, Moi H. European guideline for the management of donovanosis, 2010. *Int J STD AIDS* 2010;21:609-610