sadi Sociedad Argentina de Infectología

Comisión de VIH e ITS

Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual Comisión de VIH e ITS

Coordinadoras de las Recomendaciones:
Alejandra Cuello y Vanesa Fridman

Año 2025

Sociedad Argentina de Infectología, Comisión de VIH e ITS
Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las Infecciones de transmisión sexual : comisión de VIH e ITS ; Coordinación general de Alejandra Cuello ; Vanesa Fridman. - 1a ed revisada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Sociedad Argentina de Infectología, 2025.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-48556-7-1

1. Enfermedades de Transmisión Sexual. I. Cuello, Alejandra , coord. II. Fridman, Vanesa, coord.
CDD 614.547

Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual Comisión de VIH e ITS

Coordinadoras de las Recomendaciones:
Alejandra Cuello y Vanesa Fridman

PRÓLOGO

Esta nueva edición de las Recomendaciones de Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) son contemporáneas al incremento de estas infecciones a nivel mundial.

A pesar de contar con nuevos métodos diagnósticos más sensibles y específicos y con tratamientos eficaces para estas patologías, nos encontramos ante el aumento sostenido de infecciones; esto se debe probablemente a múltiples causas entre las que se encuentran la disminución del uso de métodos de barrera, la desinformación, componentes etarios y sociales, así como en ocasiones el acceso a estrategias de prevención combinada como la Profilaxis Pre Exposición (PreP) vanguardistas en la prevención de VIH, pero que como contrapartida podrían incrementar el riesgo de otras ITS en los usuarios de esta estrategia.

Para el desarrollo de un documento superador, priorizamos la accesibilidad a información de calidad por parte de cualquier efector de salud, permitiendo el diseño de estrategias locales adecuadas a la epidemiología de su comunidad respetando los derechos individuales, poniendo a disposición todas las herramientas de prevención y accesibilidad a información; para ello hemos contado con la colaboración de especialistas referentes en cada tema como microbiólogos, urólogos, ginecólogos, proctólogos, pediatras, etc., lo cual nos enorgullece como Comisión y en particular como Coordinadoras de estas Recomendaciones

Del trabajo interdisciplinario realizado, han surgido nuevos conocimientos e interpretaciones, para que estas Recomendaciones permitan un abordaje tanto de poblaciones clave, como de cada individuo y su realidad, por ello en nuestro primer Capítulo proponemos estrategias para la atención de estas poblaciones.

Desde la comisión de VIH e ITS de la Sociedad Argentina de Infectología intentamos actualizar estas Recomendaciones y ponerlas a disposición de todos los efectores de salud, independientemente de su especialidad o del nivel de atención donde se desempeñen, pues estamos convencidos que empoderar al equipo de salud con mejor y mayor calidad de información para la prevención, el diagnóstico y tratamiento precoz será en beneficio no solo del paciente sino de la comunidad en la que se encuentren. Si logramos esta repercusión, nuestro objetivo estará cumplido.

Alejandra Cuello **Vanesa Fridman**

COORDINACIÓN GENERAL Y EDICIÓN

Cuello, Alejandra Sofía
Médica Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Jefa del Servicio de Infectología del Policlínico Regional Juan D. Perón, Villa Mercedes, San Luis. Prof. Adjunta de la Cátedra de Infectología en la carrera de medicina de la Universidad Nacional de Villa Mercedes, Miembro de la Comisión de Gestión y de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Fridman, Vanesa
Médica Especialista en Enfermedades Infecciosas. Docente Adscripta Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Buenos Aires. Médica de Planta del Hospital de Clínicas José de San Martín. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

COORDINADORES Y AUTORES DE CAPÍTULOS

Altclas, Iael
Médica especialista en Infectología. Becaria en Asistencia e Investigación en VIH e ITS - CICAL/ Hospital José Ramos Mejía, CABA. Becaria de investigación GCBA Consultorio Infectología para la Diversidad. Hospital Donación Francisco Santojanni, CABA. Asesora Técnica de la Dirección de respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI

Arias, Ana Laura
Especialista universitaria en ginecología y obstetricia. Docente Adscripta de la Universidad de Buenos Aires. Hospital Alemán, Naval y Durand. Miembro de CD de ASAIGO-ITS

Barletta, José A. E.
Médico. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Asesor técnico de la Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación. Médico de planta de la División Infectología del Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Basombrío, Adriana
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas, UBA. Jefa de Servicio de Infectología de la Clínica San Jorge, Ushuaia, Tierra del Fuego. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Bornia, Jonathan
Médico Urólogo del Hospital Aeronáutico Central. Coordinador del Comité de Infecciones de la Sociedad Argentina de Urología.

Brizuela, Martín
Médico. Especialista en Infectología Pediátrica. Hospital General de Agudos Dr. Juan A Fernández y Helios Salud. Miembro de la Comisión de VIH e ITS y de la Comisión de Pediatría de la SADI. Miembro del Comité Nacional de Infectología de la SAP.

Bruno, Miriam
Médica pediatra infectóloga. Consultora del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand. Consultora de la Coordinación Salud sexual, VIH, ITS y tuberculosis del Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Miembro de la Sociedad Argentina de Infectología. Miembro del Comité de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Infectología pediátrica.

Cagnoni, Adriana
Médica. Especialista en Clínica Médica e Infectología. Médica de Planta de Infectología del Hospital General de Agudos Enrique Tornú, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Camporro, Julieta
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas y Clínica Médica. Médica de planta del hospital Francisco J. Muñiz. CABA. Médica de planta en FLENI. CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Cárdenas, Graciana Lucía
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Médica de planta del Hospital Francisco J. Muñiz, CABA. Docente Adscripta a la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Cesar, Carina
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Fundación Huésped e Instituto Lanari (UBA), Buenos Aires. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Copertari, Gastón
Médico. Especialista en Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna. Médico infectólogo del Hospital Bernardo Houssay, Vicente López. Médico infectólogo de FUNCEI y Helios Salud, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Córdova, Ezequiel
Médico. Especialista en Enfermedades Infecciosas y Farmacología Clínica. Médico de planta del Hospital Dr. C. Argerich, CABA. Investigador clínico y docente. Fundación IDEAA, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Davaro, Mónica
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Jefa de Infectología de la Clínica Santa Isabel. Infectóloga de Planta de la Clínica Bazterrica, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Detarsio, Federico Julián
Médico. Especialista en Enfermedades Infecciosas y en Clínica Médica. Instituto CAICI, Rosario, Santa Fe. Hospital Alonso Criado, Esperanza, Santa Fe. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Díaz, Natalia
Médica. Especialista en Infectología. Médica de planta en Infectología, Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner, Cañuelas y Hospital Zonal General Mariano y Luciano de la Vega, Moreno, Buenos Aires. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Echazarreta, Sofía
Médica Especialista en Clínica Médica (Asociación Médica y Ministerio de Salud Argentinos); Médica especialista y Consultora en Infectología (Universidad de Buenos Aires - Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires- Argentina); Diplomada en Medicina Tropical (Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Brasil); formación en Medicina del Viajero por la Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero (SLAMVI); Ex-secretaria del Comité de Docencia e Investigación del Hospital F. J. Muñiz - Argentina (2019-2022); Actualmente Jefa de la Sección Medicina del Viajero del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz de Buenos Aires; Coordinadora de la Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Coordinadora de la Comisión de Malaria de la Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero (SLAMVI); Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Infectología de la Universidad de Buenos Aires.

Erviti, Anabella
Médica. Especialista en Pediatría e Infectología Pediátrica. Médica de planta de Infectología de HIGA Dr. Rodolfo Rossi de La Plata. Médica infectóloga de Helios Salud, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Famiglieti, Angela
Profesora Titular Consulta, Departamento de Bioquímica Clínica, cátedra de Microbiología Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica - Universidad de Buenos Aires. Directora de la Carrera de Especialización en Bioquímica Clínica, área Bacteriología Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica - Universidad de Buenos Aires. Ex-Coordinadora de la Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC-AAM Presidente del Comité Evaluador del Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades, COBICE-BAIRES, para la Certificación de Especialidades en Bioquímica Clínica. COFYBCF.

Fernandez Lausi, Adriana
Bioquímica, especialista en Microbiología, Jefa de la Sección Microbiología del Hospital Nacional Alejandro Posadas. Miembro de la Comisión de Control de Infecciones y Seguridad del Paciente de SADI.

Fink, Valeria
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Dirección de Investigaciones, Fundación Huésped. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Freuler, Cristina
Doctora en Medicina. Especialista en Infectología y Clínica Médica. Ex jefa de Infectología del Hospital Alemán, CABA. Jefa de Departamento de Medicina Interna del Hospital Alemán. Profesora adjunta de la Universidad Católica Argentina y de la Universidad Austral. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Galarza, Patricia
Bioquímica. Master en Salud Pública Internacional. Jefa del Servicio de Infecciones de Transmisión Sexual. Laboratorio Nacional y Regional de Referencia para Gonorrea. Centro Colaborador OMS para Resistencia Antimicrobiana. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán

Gianecini, Ricardo
Departamento de Bacteriología. Centro Colaborador OMS para Resistencia Antimicrobiana. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán

Giménez Pared, David
Médico infectólogo. Médico de planta de Hospital de Día Referente Centro de Estrategias Combinadas Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. AIDS Healthcare Foundation Argentina. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de SADI

Greco, María Marta
Médica. Especialista Consultor en Infectología. Directora de Planes y Programas de Salud, Ministerio de Seguridad de la Provincia de Buenos Aires. Jefe de Clínica, Cátedra de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. Jefe del Servicio de Infectología, Hospital Español de La Plata. Actual Coordinadora de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Huberman, Mara
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Médica de planta de Helios Salud, Dr. Stamboulian, CABA. Asesora médica (Área Infectología) laboratorio GBT. Miembro de la Comisión VIH e ITS de la SADI.

Laplumé, Héctor Enrique
Médico. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Ex Presidente de la SADI. Docente asociado de Infectología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

La Rosa, Luciana
Médica Cirujana especializada en infecciones de transmisión sexual y anoscopia de alta resolución. Miembro staff de CEMIC y del Centro Privado de Cirugía y Coloproctología. Sub Investigadora de Fundación Huésped. Docente Adjunta del Instituto Universitario CEMIC. Co-chair de la Spanish and Portuguese Task Force de la International Anal Neoplasia Society. Miembro del grupo colaborativo de investigación sobre infección anorrectal por Chlamydia Trachomatis.

Leiro, Viviana
Jefa de Unidad de Dermatología del Hospital Francisco Javier Muñiz. Secretaria científica de la Sociedad Argentina de Dermatología.

Levalle, Jorge Oscar
Médico. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Médico de planta del Hospital Ignacio Pirovano, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Lloveras, Susana C.
Médica. Especialista en Clínica Médica e Infectología. Jefa de la Sección Zoopatología del Hospital F. J. Muñiz, CABA. Jefa de Trabajos Prácticos y docente adscripta de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Comisión de Enfermedades Endémicas y Emergentes y de la Comisión de Educación Médica de SADI. Secretaria de la Comisión Directiva de SADI.

Loreti, Carolina
Médica. Especialista en Infectología. Médica del Hospital Nacional Prof. Baldomero Sommer. Asesora Técnica de la Dirección de VIH, ITS y Hepatitis del Ministerio de Salud de la Pcia. de Buenos Aires. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Martinez, Jorge
Médico. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Médico de planta del Servicio de Infectología del Hospital Británico, CABA. Jefe de trabajos prácticos de Infectología de la facultad de Medicina (UBA). Docente Hospitalario de Enfermedades Infecciosas de la Escuela de Medicina (UCA). Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Mauas, Romina
Especialista en Medicina Interna (UBA) y Enfermedades Infecciosas (Instituto Universitario CEMIC). Diploma Superior en Educación Sexual Integral (FLACSO). Infectóloga de Planta en Consultorios Externos del Hospital F.J. Muñiz. Investigadora en el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles de la Universidad ISALUD. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Maulen, Sergio
Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Médico especialista en Medicina interna. Ex director de la Dirección de respuesta al VIH, ITS, Hepatitis y Tuberculosis. Consultor en VIH en UNFPA, UNICEF, PNUD y ONUSIDA. Miembro de la Comisión de VIH de SADI. Coordinador del Grupo de trabajo con las comunidades

Maydana, Mara
Médica Infectóloga Pediatra Servicio de Enfermedades Infecciosas HIAEP Sor María Ludovica Dirección de VIH, ITS y Hepatitis Virales del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Miembro de la Comisión de VIH e ITS y de Pediatría de SADI

Moyano, Mónica
Médica. Pediatra. Infectóloga de Clínica Althea La Plata y Nueva Clínica del Niño de La Plata. Integrante Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI. Integrante de Comisión de infecciones en pediatría de SADI

Oliva, Stella Maris
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Ex Jefa de Unidad 10 de VIH/Sida. Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Ortiz de Zárate, Marcela
Médica Infectóloga. Pediatra. Coordinadora del equipo de prevención de transmisión vertical de VIH e infecciones connatales en HMI Ramón Sarda. CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Picconi, María Alejandra
Laboratorio de Referencia de HPV, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS Dr. Malbrán, Buenos Aires, Argentina. Miembro de la Global HPV LabNet. Colaboradora de OPS para la Implementación de la prueba de HPV y su Garantía de Calidad

Poggio, Juan Manuel
Médico. Especialista Universitario en Enfermedades Infecciosas. Especialista Jerarquizado en Clínica Médica. Jefe del Servicio de Infectología del HIGA Dr. Rodolfo Rossi de La Plata. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Puentes, Teresita
Médica. Médica especialista en Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Buenos Aires. Ex Jefa de la Unidad de Infectología Sanatorio Dr. Julio Méndez, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Ricart, Javier José
Médico Infectólogo UBA, Jefe de Unidad 16 HIV/SIDA mujeres, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz CABA. Docente Adscripto Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Rodriguez Fermepin, Marcelo
Profesor Asociado de Cátedra de Microbiología Clínica Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Jefe del Laboratorio de Inmunología y Virología Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín Universidad de Buenos Aires.

Roldan, Vanesa
Médica especialista en enfermedades infecciosas.Infectologa del Htal J.C. Sanguinetti, Pilar. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI

Rolón, María José
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Jefa de División Infectología del Hospital de Agudos Juan A. Fernández, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI. 8

Rotryng, Flavio
Médico. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Jefe de Infectología y Control de Infecciones del Sanatorio Finochietto, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Sánchez, Marisa
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas. Jefa de la Sección Infectología del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Spadaccini, Luciana
Médica especialista en enfermedades infecciosas, investigadora en Fundación Huésped. Máster en VIH/SIDA de la Universidad de Barcelona. Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y diplomada en Docencia para Ciencias de la Salud (Universidad Favaloro). Miembro de la Sociedad Internacional de SIDA (IAS), de la International Union against Sexually transmitted infections (IUSTI) y de la Comisión de SIDA e ITS de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Miembro del comité editorial de la revista Actualizaciones en Sida e Infectología.

Svidler López, Laura
Médica Cirujana coloproctóloga y Jefa de Unidad de Internación de Cirugía del Hospital Juan A. Fernández. Docente Adscripta de la Universidad de Buenos Aires y Subdirectora de la Carrera de Especialista de Coloproctología de la misma Universidad. Sub Investigadora de la Dirección de Investigaciones de Fundación Huésped. Miembro de la Spanish and Portuguese Task Force de la International Anal Neoplasia Society. Miembro del grupo colaborativo de pesquisa de Chlamydia Trachomatis

Taicz, Moira
Médica. Especialista en Infectología Pediátrica. Médica de Planta del Servicio de Epidemiología e Infectología Hospital Garrahan, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Tilli, Miguel
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Ex Jefe de Consultorios externos de ginecología del HIGA Eva Perón, San Martín. Provincia de Buenos Aires. Docente adscripto de la UBA. Ex Presidente de ASAIGO ITS. Miembro de CD de la Sociedad Argentina de Patologia de tracto inferior y Colposcopía

Tourón, Ignacio
Médico. Especialista en Enfermedades Infecciosas y Clínica Médica. Médico de planta del Hospital Naval Dr. Pedro Mallo, CABA. Médico infectólogo de Helios Salud, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Tudanca, Valeria
Médica. Especialista en Enfermedades Infecciosas y Clínica Médica. Médica de Planta de Infectología del Sanatorio Finochietto, CABA. Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

ÍNDICE

Prólogo 2

Autores 3

Cap 1 Abordaje Integral de las Infecciones de Transmision Sexual 11

Cap 2 Uretritis 25

Cap 3 Orquitis y Epididimitis 37

Cap 4 Proctitis. 45

Cap 5 Infecciones cervicovaginales. 53

Cap 6 Enfermedad Inflamatoria Pelviana 79

Cap 7 Sifilis Adquirida 91

Cap 8 Herpes genital. 111

Cap 9 Linfogranuloma Venereo 121

Cap 10 Chancro Blando 129

Cap 11 Granuloma Inguinal. 135

Cap 12 Virus Papiloma Humano 141

Cap 13 Hepatitis Virales 153

Cap 14 Gonorrea 163

Cap 15 Chlamydia trachomatis. 177

Cap 16 Micoplasma genitalium 185

Cap 17 Virus Zika 195

Cap 18 Exposicion no ocupacional (Abuso Sexual y Violación). 205

Cap 19 ITS en Pediatría. 213

Cap 20 ITS en personas gestantes 239

Cap 21 ITS Emergentes. 255

Capítulo I

ABORDAJE INTEGRAL DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (ITS)

Autores:

José A. E. Barletta, Romina Mauas, Franco Bova, Iael Altclas, Adriana Basombrío, Luciana Spadaccini, Mara Huberman y Sergio Maulen.

sadi

ITS EN LA ÉPOCA DE LA PREVENCIÓN COMBINADA

Para trabajar en la prevención y en el tratamiento de las ITS es importante conocer cómo realizar un abordaje integral de la sexualidad, elemento constitutivo del ser humano que posee aspectos biológicos, sociales, culturales, psicológicos y espirituales, entre otros. Es por esto que es importante comprender que la sexualidad implica mucho más que la genitalidad.

Ya sea por desconocimiento, pudor o incomodidad, en ocasiones resulta difícil abordar de manera integral temas de sexualidad durante la consulta, pero para ello es de suma importancia brindar un espacio de escucha abierta que permita desestigmatizar, asesorar sobre estrategias de prevención combinada y promover la salud sexual integral de las personas.

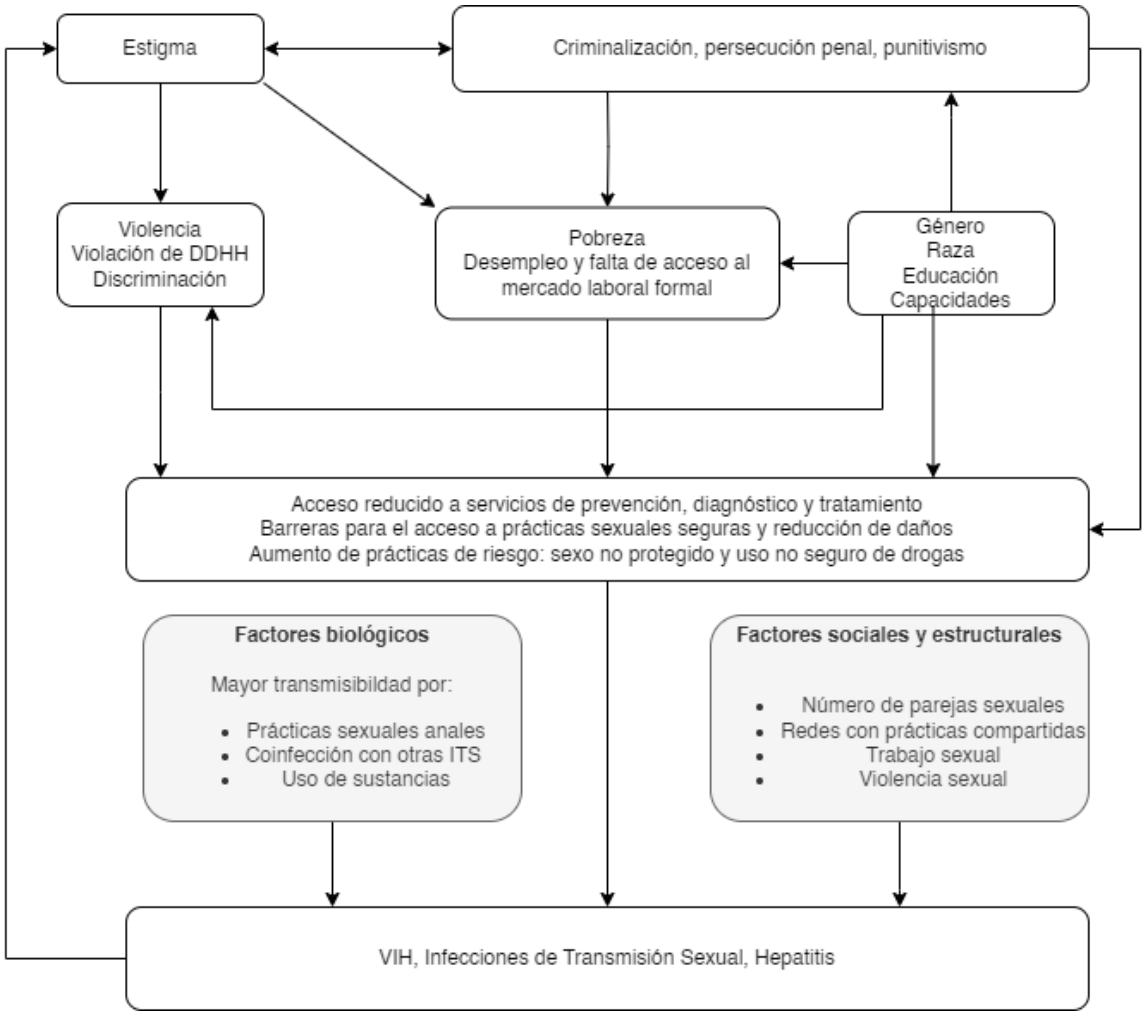
Lejos de alcanzar los objetivos asumidos para 2025 y 2030 en el marco de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, los nuevos casos de ITS continúan aumentando a nivel global: se estima que a nivel mundial ocurren más de 1 millón de nuevos casos de ITS por día, que al menos 8 millones de personas adultas contrajeron sífilis durante 2022 y que la tasa de sífilis congénita alcanzó la cifra de 523 casos por cada 100.000 nacidos vivos en el mismo año.[1,2]

En Argentina, las estadísticas reflejan la misma tendencia observada a nivel mundial. La sífilis ha mostrado un incremento sostenido, con una tasa que varió de 20,9 a 57,7 de casos notificados por cada 100.000 habitantes entre 2015 y 2022, con una leve disminución transitoria durante 2020 y 2021 influenciado probablemente por la pandemia de COVID-19. Asimismo, la positividad en pruebas de tamizaje de sífilis en personas gestantes aumentó del 2,3% en 2015 al 5,6% en 2022. Respecto a la secreción genital purulenta en varones (utilizada como evento *proxy* para la vigilancia de gonorrea), la tasa creció de 4,3 a 6,7 casos notificados por cada 100.000 habitantes entre 2016 y 2022, alcanzando un pico de 11,7 casos en 2019 (año previo a la pandemia). En todos los casos, los grupos que concentran la mayor carga de casos notificados son las personas jóvenes de 15 a 24 años.[3]

Las ITS afectan en forma desproporcionada a las personas jóvenes, las personas viviendo con VIH gestantes y a las poblaciones clave como los hombres que tienen sexo con hombres, las personas trans y los/as trabajadores/as sexuales y sus clientes. También se consideran especialmente vulnerables las personas que han sufrido violencia por motivos de género, los pueblos originarios, las personas en situación de calle o afectadas por conflictos/disturbios y las personas privadas de su libertad. Adicionalmente, las mujeres cis sufren con mayor frecuencia complicaciones serias asociadas a las ITS, que afectan en forma significativa su salud sexual y reproductiva y su calidad de vida.[4]

Para las poblaciones clave, la inequidad relacionada a la mayor carga de enfermedad asociada a las ITS se ve a menudo profundizada por el estigma y discriminación que condicionan un menor acceso a los servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento de las ITS[1,5]; y por condiciones sindémicas como el uso de sustancias, la práctica de chemsex o la potencial compensación de riesgo relacionada al uso de la profilaxis pre exposicion frente al VIH (PrEP). Figura 1.[6]

Figura 1. Factores que contribuyen a la sindemia de VIH, ITS y hepatitis virales en las poblaciones clave



Adaptado de: World Health Organization. (2022). Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. https://www.who.int/publications/i/item/9789240052390

Por su relativo bajo costo y accesibilidad de entrenamiento para los equipos de salud, y por la posibilidad de ofrecer un tratamiento inmediato, el manejo sindrómico de las ITS es ampliamente utilizado para el manejo de las personas sintomáticas en escenarios de recursos limitados, donde las pruebas de laboratorio no están disponibles o donde el tiempo hasta la devolución de resultados no resulta aceptable.[7] Sin embargo, por su baja especificidad este paradigma favorece el uso inapropiado de antibióticos, dificulta los sistemas de vigilancia (en particular de resistencia a los antimicrobianos) y no permite identificar a personas con infecciones asintomáticas, que constituyen la mayoría de las ITS a nivel global y que contribuyen a perpetuar la transmisión a nivel poblacional.[1,8,9] La transición desde el modelo de manejo sindrómico hacia un abordaje que permita la prevención, el diagnóstico y tratamiento dirigido de las ITS más prevalentes (sífilis, clamidiasis y gonorrea incluyendo sus formas asintomáticas y extragenitales) debe acelerarse garantizando la accesibilidad de las poblaciones afectadas e idealmente promoviendo su descentralización hacia el primer nivel de atención.[10]

Tabla 1. Decálogo de puntos clave de la Ley 27.675 [11]

1. Acceso universal y gratuito a todas las herramientas de la Prevención Combinada en los tres subsistemas de salud.
2. Acceso gratuito y universal a la atención psicológica a las personas con VIH en todos los subsistemas de salud.
3. Derecho de los usuarios/as a no declarar su diagnóstico y/o estado de su infección.
4. Prohibición de la oferta y realización de la prueba de VIH en el ámbito pre-laboral o laboral.
5. Derecho a que se favorezca el parto vaginal en las personas gestantes con VIH siempre que sea posible.
6. Derecho de todo niño/a nacido de una persona con capacidad de gestar con VIH a acceder a sucedáneos de leche materna o leche de vaca (según su edad) de forma gratuita hasta los 18 meses de vida.
7. La prueba diagnóstica del VIH, hepatitis virales y otras ITS deberán ser acompañadas del debido asesoramiento pre y post test y deberá ser voluntaria, gratuita, confidencial, universal, garantizando la vinculación al sistema de salud. No se requerirá prescripción médica para acceder a las pruebas y se puede realizar desde los 13 años de edad sin la necesidad de acompañamiento de un/a mayor de edad.
8. Se crearán programas para la transición del uso de servicios de pediatría hacia servicios de salud integral en la adultez.
9. Se tendrá derecho a una jubilación especial de carácter excepcional para las personas con VIH (y en algunos casos con hepatitis virales), cumpliendo los requisitos de haber cumplido 50 años, acreditar 20 años de aportes y 10 años de diagnóstico. El régimen especial previsional será incompatible con el trabajo en relación de dependencia.
10. Las personas en situación de vulnerabilidad social argentinas nativas, nacionalizadas o con al menos 5 años en el país tendrán derecho a una pensión no contributiva de alcance nacional que corresponde al 70% del valor de una jubilación mínima.

Fuente: Elaboración propia.

Una respuesta global efectiva a la problemática de las ITS requiere de una respuesta intersectorial e interdisciplinaria, que integre la implementación de políticas y tecnologías de salud accesibles y basadas en evidencia para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las ITS; y que intensifique los esfuerzos para eliminar el estigma y la discriminación hacia las personas afectadas por o en riesgo de contraer ITS.[12] En este sentido, es necesario abogar por un abordaje de las ITS en el que la perspectiva de salud sexual y (no) reproductiva contemple no sólo aspectos biomédicos, sino también el derecho universal de las personas a una vida sexual segura y placentera, libre de coerción y violencia en todas sus formas.[13]

La Prevención Combinada es un enfoque de respuesta al VIH y otras ITS que propone acercar la oferta de servicios de salud adaptados a la realidad local y centrados en las personas, a la vez que contribuye a concretar transformaciones político-estructurales.[14] En Argentina, el acceso universal y gratuito a los servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento de las ITS con un enfoque intersectorial e interdisciplinario y en todos los subsistemas de salud está garantizado por la Ley 27.675.[11] Esta ley es una herramienta superadora de la legislación previa, pionera en América Latina, que responde a una realidad en la que priman las desigualdades. La Tabla 1 muestra un decálogo resumen de los derechos conseguidos, que sugerimos compartir con las personas usuarias en la consulta siempre que sea posible, permitiendo que la consulta sea un espacio de empoderamiento más allá de lo clínico.

En resumen, una estrategia efectiva que responda a la problemática de las ITS debería:[1,5,8,10,14]

- Identificar poblaciones prioritarias considerando el contexto epidemiológico, los cambios en las prácticas sexuales, las redes y dinámicas en las que la transmisión de las ITS ocurre en las distintas poblaciones (ej: personas jóvenes, personas con capacidad de gestar, hombres que tienen sexo con hombres, personas transgénero, personas que realizan trabajo sexual).
- Garantizar el acceso de las personas a información integral, basada en evidencia y adaptada a cada etapa

de su vida; asegurando la educación sexual integral a nivel escolar y comunitario – Ley 26.150, 2006).[15]

- Transicionar hacia un modelo de atención centrado en las personas, con prácticas institucionales, asistenciales y programáticas que sistemáticamente ofrezcan a las personas un trato digno y libre de coerción, que acerquen información de calidad, que sean respetuosas de la diversidad y que pongan el eje en la autonomía de las personas y sus cuerpos para la toma de decisiones vinculadas a su salud.[16]

- Eliminar cualquier forma de estigma y discriminación hacia las poblaciones clave o hacia las personas afectadas por o en riesgo de contraer ITS en los servicios de salud.

- Promover la participación y el liderazgo comunitario en el diseño e implementación de políticas y servicios vinculados a las ITS.[17]

- Definir un paquete mínimo para la atención de las ITS en función de los recursos y el contexto epidemiológico local.

- Integrar la atención de las ITS a estrategias de prevención combinada como a la provisión de PrEP, servicios de salud sexual y reproductiva (que incluyan el manejo de las secuelas y complicaciones de las ITS, la prevención de su transmisión perinatal, la prevención del embarazo no intencional), dispositivos de hormonización y reafirmación de género para personas trans y la oferta de servicios de reducción de daños para personas usuarias de drogas (incluyendo chemsex).

- Garantizar el acceso a vacunas para las ITS inmunoprevenibles.

- Reforzar los sistemas de vigilancia e información estratégica relacionada a las ITS, incluyendo el monitoreo de la resistencia antimicrobiana.

- Descentralizar la oferta de servicios vinculados a la asistencia de las ITS y promover su diagnóstico y tratamiento en el mismo lugar y momento de la atención; incluyendo la provisión de servicios en efectores comunitarios.

- Promover el acceso a grupos de pares y salud comunitaria. En algunas situaciones la persona que consulta puede ser beneficiada por un grupo de ayuda mutua. Existen numerosas Organizaciones de la Sociedad Civil que ofrecen de forma gratuita estos espacios, que son seguros y confidenciales. Están compuestos por personas en situaciones similares que buscan acompañar y adquirir información de forma recíproca. Algunas organizaciones que los ofrecen son Asociación Ciclo Positivo (ACP), Red Argentina de Jóvenes y Adolescentes Positivos (RAJAP), Red de adultos positivos (RAP+30). Se distribuyen a nivel federal en Argentina.

HISTORIA CLÍNICA SOBRE SALUD SEXUAL

La salud sexual tiene un rol significativo en la identidad y en la calidad de vida de las personas. En este sentido, resulta esencial generar espacios donde se incorpore el diálogo abierto y sensible sobre las prácticas sexuales a lo largo de todo el ciclo de vida, durante visitas iniciales y en el marco de controles periódicos de salud, exámenes de rutina o al detectar signos o síntomas de ITS.[7,14,18,19]

Es fundamental abordar este tema desde una perspectiva de derechos y centrada en las personas, asegurando que todos/as puedan tomar decisiones libres e informadas sobre su sexualidad y tengan acceso a servicios de salud sexual y reproductiva de calidad. Esto incluye educación sexual integral y la eliminación de la discriminación y violencia basada en la sexualidad o la reproducción, respetando la diversidad de identidades de género y orientaciones sexuales (Ley, 25.673, 2002).[20]

Es fundamental crear un ambiente respetuoso y amigable, evitando los juicios de valor, la estigmatización

o culpabilización y los comentarios moralizantes, garantizando la privacidad y confidencialidad durante toda la entrevista y el proceso de devolución de resultados. Una historia sexual adecuada nos permitirá identificar personas en riesgo incrementado de ITS, incluído el VIH, y determinar los sitios anatómicos adecuados para las pruebas diagnósticas. Este diálogo también ofrecerá la oportunidad de proporcionar asesoramiento para gestionar el riesgo, proporcionando información sobre prácticas o comportamientos que pueden aumentar la vulnerabilidad a las ITS y sobre herramientas de reducción de riesgos y daños (ver siguiente sección).

Es recomendable disponer de material de soporte que guíe el proceso de consulta para mejorar la aceptación de las preguntas. El primer contacto es crucial para obtener una historia sexual precisa, enfocándose en el saludo inicial, el contacto visual y el uso de un lenguaje corporal apropiado. Se deben iniciar las consultas con preguntas abiertas, explorando preocupaciones iniciales y abordando preguntas más íntimas gradualmente, explicando el propósito de cada una. Es esencial utilizar un lenguaje claro y comprensible, adaptándose al uso de términos sexuales explícitos y prestando atención a cualquier señal de ansiedad o angustia de la persona que consulta.

PUNTOS CLAVE

- Motivo de consulta: Establecer la/s razón/es para la asistencia, evaluar signos y/o síntomas para guiar el examen y los estudios.
- Antecedentes de ITS: Indagar sobre la historia previa de ITS, que puede influir en el riesgo actual, en los estudios a solicitar y en la interpretación de sus resultados. Evaluar la percepción de riesgo personal y de la/s pareja/s, incluyendo testeos previos para VIH, hepatitis virales y otras ITS. Preguntar si recibió profilaxis post-exposición para el VIH (PEP) alguna vez, especialmente en los últimos 6-12 meses.
- Pareja/s sexual/es: Determinar el tiempo transcurrido desde el último contacto sexual y estimar cuando sea posible el número de parejas sexuales estables u ocasionales en los últimos 3 meses (o en 3 meses "habituales"). Evitar suposiciones sobre la orientación sexual y preguntar respetuosamente al respecto.
- Prácticas sexuales: Informarse sobre los sitios de exposición y las prácticas sexuales específicas (oral, vaginal receptiva/insertiva, anal receptiva/insertiva, rol versátil), así como la necesidad de intercambio de sexo por dinero o drogas u otros servicios, sexo grupal, uso de drogas recreativas (incluyendo alcohol y *chemsex*) durante las relaciones sexuales, uso de Apps para encuentros, juguetes sexuales, entre otros.
- Protección contra las ITS: Preguntar con qué frecuencia ha usado el preservativo en las relaciones sexuales con penetración (vaginales o anales) en los últimos 3 meses. Discutir las dificultades para negociarlo. Indagar sobre la vacunación para hepatitis A, B y VPH.
- Prevención del embarazo no intencional en personas con capacidad de gestar: Dialogar sobre planificación del embarazo, el uso de anticonceptivos y la interrupción voluntaria del embarazo de manera segura. Referir a servicios especializados cuando sea necesario.
- Otros temas relacionados con la salud sexual: Identificar necesidades insatisfechas respecto a dificultades con el rendimiento sexual y satisfacción, problemas psicosexuales. Reconocer la violencia basada en el género y facilitar la derivación adecuada.

Para concluir, es probable que haya otras preguntas adicionales apropiadas según las circunstancias individuales de cada persona. Es crucial brindar espacio para que se exprese cualquier preocupación relevante durante la atención médica.

ELEMENTOS DE LA CONSULTA CLÍNICA INFECTOLÓGICA PARA UNA ATENCIÓN CON PERSPECTIVA DE GÉNERO Y DERECHOS EN LAS POBLACIONES DE ARGENTINA

LGBTIQ+ personas Lesbianas, Gays, Bisexuales, Transexuales, Travestis, Trans, Intersex, Queer y otras identidades de género y orientaciones sexuales.

Transexuales: personas que adquieren características fisicas del género autopercibido a través de intervenciones como cirugías u hormonización.

Transgénero: percepción de género que difiere del sexo que se le asignó al nacer sin necesariamente estar en tratamiento hormonal o haberse realizado alguna cirugía.

Travesti: término vinculado al "trasvestismo" pero visto con frecuencia como figura política de las personas trans.

A pesar de los avances en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la infección por VIH, no se ha logrado erradicar el estigma y la discriminación que aún persisten en nuestra sociedad.

En este sentido, está ampliamente estudiado que la comunidad LGBTIQ+ experimenta una mayor tasa de disparidad en la atención dentro del sistema de salud y, aunque esto se fue modificando en cierta medida en los últimos tiempos, aún sigue vigente.[21,22]

Las inequidades y normas de género interactúan con factores socioeconómicos, geográficos y culturales que crean barreras al sistema de salud para diferentes poblaciones, como la comunidad LGBTIQ+ y la población migrante, entre otras. La discriminación y otras barreras sistemáticas como las normas de género y relaciones de poder, la edad (muy joven o añosa), el estado de salud, estado civil, etnia, religión, discapacidad, nivel de instrucción, estar en situación de calle y la migración influencian el acceso a la salud.

Diversas publicaciones evidencian que la comunidad LGBTIQ+ se siente discriminada al ingresar al sistema de salud.[23,24] Esto provoca que, por ejemplo, muy pocas personas de este colectivo revelen su género u orientación sexual a los/as profesionales de la salud. En Argentina, se estima que las personas trans y travestis tienen una expectativa de vida de 35 años.[25,26] Además, las poblaciones clave como de mujeres trans, los hombres que tienen sexo con hombres y las/los trabajadores/as sexuales tienen una prevalencia de VIH mayor a la de la población general; y las personas adultas jóvenes (de entre 20 y 35 años) son desproporcionadamente afectadas en cuanto a nuevos casos notificados de VIH y otras ITS incluyendo la sífilis.[3]

La respuesta integral de salud para la población general y en particular para las poblaciones vulnerables resulta fundamental en la consulta. El abordaje de temáticas sobre salud mental debe ser mandatoria ya que la misma es una de las crisis definitorias de nuestros tiempos y su abordaje precoz es fundamental para el éxito de las intervenciones.

Por esto, resulta propicio tener algunas consideraciones particulares a la hora de cada entrevista/consulta clínica, para así brindar un asesoramiento y acompañamiento con perspectiva de género y derecho para todas las personas que consultan.

LINEAMIENTOS PARA LA CONSULTA CON POBLACIONES CLAVE Y OTROS GRUPOS PRIORITARIOS

La definición de poblaciones clave incluye actualmente en Argentina a los/as trabajadores/as sexuales, las personas transgénero y los hombres que tienen sexo con hombres. Adicionalmente, otros grupos como los/as adolescentes y personas jóvenes, las personas migrantes, las personas privadas de su libertad, los usuarios/as de drogas y las poblaciones migrantes, entre otras, están también desproporcionadamente afectadas por las ITS.[27]

A continuación, se plantean algunos puntos a tener en cuenta en la consulta con poblaciones clave y otros

grupos prioritarios.[28] Como aclaración general, resulta fundamental explicarle a la persona cual es el motivo de las preguntas y qué finalidad médica/social representan:

- Puede existir temor a revelar la genitalidad, género, identidad de género u orientación sexual o las diferentes prácticas sexuales:

    • No asumir la orientación sexual de una persona: resulta fundamental preguntar a la persona acerca de sus prácticas sexuales (con qué género se relaciona sexualmente, si tiene algún vínculo estable, si este último es monogámico o poligámico, etc.)

    • Preguntar al inicio de la consulta con que género se autopercibe la persona para evitar errores o asumir su sexo/género por como luce. Otra alternativa es utilizar lenguaje "no *generizado*" como puede ser: "¿toma alguna medicación?" en reemplazo de "esta medicado/a?"

    • En caso de no ser estrictamente necesario, evitar exámenes médicos que expongan a la persona con respecto a su genitalidad y que puedan posponerse para una consulta posterior, cuando se haya entablado mayor confianza.

    • Tener en cuenta que en algunos casos hay personas que no iniciaron o no desean iniciar prácticas sexuales; debido a la prevalencia de diferentes ITS se deja asentado el tipo de prácticas sexuales: insertivas o receptivas (anales, vaginales u orales), asi como otras prácticas durante la actividad sexual (uso de juguetes, sexo grupal, uso de alcohol o sustancias psicoactivas a traves del ano -*boofing*-, uso del puño -*fisting*- o doble penetración, uso de enemas o uso de drogas durante las relaciones sexuales). Una vez más, no se debe asumir un tipo de práctica por la orientación sexual de la persona.

    • Preguntar sobre el consumo de sustancias asociadas a prácticas sexuales (por ejemplo: *chemsex* [29])

- Pueden ser objeto de situaciones de burla o maltrato en cualquier etapa del ingreso al sistema de salud:

    • La necesidad de mejorar el trabajo dentro del equipo de salud, entre las distintas especialidades y el enorme alcance de la articulación con médicos especialistas en Medicina General y/o Familiar y todos los integrantes del equipo de salud (enfermeros, farmacéuticos/as, camilleros/as, administrativos/as, entre otro/as) hará posible que la persona no se sienta incómoda o discriminada desde su ingreso a la institución de salud. La capacitación contínua en temáticas de género y poblaciones vulnerables es una pieza clave para la atención de este tipo de poblaciones.

Chemsex se refiere a la práctica intencional de sexo bajo la influencia de drogas psicoactivas y que provocan desinhibición.

- El lugar de atención puede tener horarios poco convenientes o ser de difícil acceso:

    • Siempre que sea posible, se debe pensar en prestaciones diferenciadas para las poblaciones previamente mencionadas. Por ejemplo, la posibilidad de contar con un horario vespertino de atención sea más convocante para aquellas personas con trabajos nocturnos.

CONVOCATORIA DE POBLACIONES CON DIFÍCIL ACCESO AL SISTEMA DE SALUD

Es importante tener en cuenta que se pueden realizar algunas acciones específicas según el grupo de personas que se quiera convocar. Por ejemplo, en el caso de las personas gestantes (como las mujeres cis o varones trans), vincular los servicios de salud reproductiva a los de salud sexual en materia de VIH e ITS, demostró ser una estrategia conveniente.[30] En el caso de la comunidad LGBTIQ+, la articulación con organizaciones de la sociedad civil o inclusión de promotores/as de la diversidad sexual, además de la inclusión activa de personal de salud de la diversidad al sistema de salud son intervenciones convocantes.[28]

Puntos clave

- Las políticas para reducir las desigualdades de género involucran aspectos económicos, sociales, políticos, educativos y culturales.
- La prevención de todos los tipos de violencia por motivos de género es una de las intervenciones de salud mental y física más eficaces e impactantes en la salud
- Resulta mandatorio abordar las temáticas de género y diversidad con urgencia en el ámbito de la salud para lograr un impacto en la morbimortalidad de las poblaciones clave.
- La consulta médica con perspectiva de género y derechos es un salto de calidad para cualquier ámbito de la salud, pero resulta fundamental en las temáticas de VIH e ITS por su incidencia en estas poblaciones.

ASESORAMIENTO POST EVENTO CLÍNICO

Valoración y reducción de riesgos

La consulta en contexto o luego de un episodio de una ITS es una oportunidad clave en el marco de la Prevención Combinada. Es importante que en esta entrevista se obtenga una clara historia de las prácticas sexuales, para poder delinear las medidas preventivas futuras que deberían ser personalizadas y adaptadas a las necesidades y realidades específicas de las personas.

Se sugiere que, al momento de realizar esta entrevista, el personal de salud tenga una actitud respetuosa, compasiva, y libre de prejuicios o preconceptos. Se recomienda entonces formular preguntas abiertas, comprensibles, sin juicio de valor ni actitudes reprobatorias.

Como se comentó previamente, es importante identificar cuáles son las prácticas de riesgo e historia de ITS previas para poder acordar las mejores prácticas preventivas a futuro. La valoración de riesgos no solo tiene que ver con las prácticas en sí, sino el contexto en el cual se desarrollan; por ejemplo, relaciones sexuales en situaciones de violencia u otras formas de coerción, desigualdad y abuso de poder, uso de alcohol o drogas, contextos de marginalidad, estigma y discriminación (homolesbotransfobia, xenofobia o cualquier otra situación de condena social), entre otras, que van a condicionar la autonomía y las posibilidades de tomar medidas de protección. También se debe mostrar empatía y respeto al indagar sobre las diferentes prácticas sexuales.

Esta entrevista es también una oportunidad para valorar riesgos sobre futuros episodios de ITS, e introducir el concepto de profilaxis Pre-Exposición (PrEP) y profilaxis post exposición (PEP). Aquí también es importante evitar el lenguaje estigmatizante que en algunos casos pueden ser una barrera para el uso de PrEP,[31,32] y focalizarnos en los beneficios de esta estrategia, que incluyen además de la muy alta eficacia para prevenir el VIH una potencial disminución de la ansiedad al momento de tener relaciones sexuales, ganancia de autonomía, mejoría en la calidad de la vida sexual, y por consiguiente, también mejoría en la salud mental y psicoafectiva.[33] Adicionalmente, debería realizarse una evaluación completa y descartar otras ITS, incluyendo la infección por VIH, ya que las ITS son marcadores biológicos de riesgo.

La entrevista de valoración de riesgo y vulnerabilidad debe ser una instancia en la que la confidencialidad y el respeto a la autonomía de las personas tenga un rol central. Es especialmente importante explicar a las personas el objetivo de las preguntas y datos a relevar, entendiendo que pueden no sentirse cómodas

discutiendo aspectos de sus prácticas sexuales e intimidad con el equipo de salud y que debe evitar en todo momento juicios de valor o actitudes moralizantes.[14]

Si bien la autopercepción de riesgo para la infección por VIH es un factor asociado a mayor aceptabilidad y motivación para el uso de componentes de la prevención combinada tales como la PrEP, una proporción significativa de las personas con riesgo sustancial en términos objetivos (entendido habitualmente como una incidencia esperada de VIH mayor o igual al 3% anual) no se perciben en esta situación.[14]

Las recomendaciones sobre cuidados y sobre las mejores herramientas preventivas deben ser consensuadas tomando en especial consideración las condiciones de vida de cada persona y sus deseos personales y la compresión de las estrategias para garantizar que pueda llevar adelante las acciones y métodos recomendados. El principio básico de la Prevención Combinada es que es un traje a medida para cada persona de acuerdo con ese momento de su vida y a sus condiciones particulares

Los puntos más importantes para tener en cuenta en esta consulta son:

- Identificación de personas asintomáticas que pueden estar cursando una ITS.
- Evaluación del riesgo, educación y asesoría para evitar nuevos episodios de ITS.
- Promoción de conductas sexuales seguras y consejería sobre el uso de diferentes estrategias de prevención.
- Vacunación frente a otras ITS inmunoprevenibles, tales como hepatitis A, hepatitis B y virus del papiloma humano.
- Identificación de posibles contactos sexuales, sintomáticos o asintomáticos

Dentro de las estrategias biomédicas de prevención del VIH y las ITS, es importante tener en consideración la estrategia del uso de doxiciclina post exposición (Doxy-PEP) .

¿QUÉ ES LA DOXY-PEP?

Es una estrategia basada en antibióticos que consiste en la toma autoadministrada de 200 mg de doxiciclina luego de una práctica sexual sin método de barrera. La Doxy-PEP ha demostrado tasas de efectividad superiores al 70% para prevenir nuevas infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Treponema pallidum*.[34] En el caso de *Neisseria gonorrhoeae,* se deben evaluar los patrones locales de resistencia a las tetraciclinas para determinar la efectividad de la doxiciclina en la prevención de nuevas infecciones. En países con bajas tasas de resistencia a tetraciclinas como Estados Unidos (resistencia 20%), la doxiciclina demostró efectividad para prevenir nuevos episodios de gonorrea a diferencia de lo que ocurrió en otros países con alta resistencia como Francia (resistencia 56%)[35, 36]. En Argentina, la tasa de resistencia del gonococo a tetraciclinas oscila alrededor del 30% [37]

La dosis recomendada para la Doxy-PEP es de 200 mg entre las 24 y 72 hs posteriores a una práctica sexual sin método de barrera. No se debe exceder una dosis máxima de 200 mg cada 24 horas.

A quienes está destinada

La estrategia de Doxy-PEP debe ser acordada con las personas en el marco de

la consulta médica para realizar la valoración de riesgo adecuada y evaluar costo-beneficio de la intervención. Los estudios que demostraron eficacia fueron realizados en HSH y mujeres transgénero, por lo que, al momento de elaboración de esta guía, la indicación es sólo para estas poblaciones. Los requisitos incluyen haber tenido al menos un episodio de ITS en el último año o participar en actividades que predispongan a adquirir una ITS (mútiples parejas sexuales, sexo grupal, consumo de drogas facilitadoras de la actividad sexual o chemsex, etc)[38]

Es importante destacar que no están claros los efectos de esta estrategia a largo plazo tanto a nivel poblacional como individual (posibilidad de resistencia antibiótica de bacterias comensales de la piel, del tracto respiratorio o del intestino así como de otras bacterias de transmisión sexual). Los datos de eficacia provienen de países con altos ingresos y se desconoce qué tan aplicable y sostenible sean estas estrategias en sitios con menos recursos, por lo que se deben realizar estudios de implementación en nuestra región para evaluar su aplicación.

La decisión sobre la prescripción de la DoxyPEP debe ser consensuada en la consulta médica y compartida con la persona usuaria tras informarle la efectividad, los beneficios y potenciales riesgos que conlleva su administración. Todas las personas que reciban Doxy-PEP deben ser testeadas para clamidia, gonococo y sífilis cada 3 a 6 meses.[34]

En caso de ofrecer DoxyPEP, es importante conocer la epidemiología local así como la capacidad del sistema de salud para monitorear la resistencia antibiótica de bacterias comensales y patógenas.

Manejo de contactos de personas con diagnóstico de ITS

El término manejo de contactos se refiere a un paquete de medidas (evaluación médica, consejería, testeo diagnóstico y tratamiento) que tiene como objetivo acercar a aquellas personas que tengan una ITS (lo sepan o no) a un tratamiento efectivo. El tratamiento efectivo de las ITS tiene un impacto en la salud individual, así como en la colectiva (evita la amplificación de la transmisión). Este paquete de medidas requiere la colaboración de los departamentos de salud, de los médicos y de las personas que acuden buscando asistencia.

Es importante que los médicos que atienden a personas con ITS insten a las y los consultantes a captar a su/s pareja/s sexuales para realizar un testeo, sin que ello vulnere la confidencialidad del diagnóstico.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Implementing the Global Health Sector Strategies on HIV,Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2022–2030: Report on Progress and Gaps 2024.; 2024. Accessed June 1, 2024. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376814/9789240094925-eng.pdf?sequence=1

2. Panamerican Health Organization. Syphilis cases increase in the Americas. May 22, 2024. Accessed June 1, 2024. https://www.paho.org/en/news/22-5-2024-syphilis-cases-increase-americas

3. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N° 40. Respuesta al VIH y Las ITS En La Argentina. Vol Año XXVI. Ministerio de Salud de la Nación; 2023. Accessed December 1, 2023. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-11/boletin-ndeg-40-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina.pdf

4. Van Gerwen OT, Muzny CA, Marrazzo JM. Sexually transmitted infections and female reproductive health. Nat Microbiol. 2022;7(8):1116-1126. doi:10.1038/s41564-022-01177-x

5. Panamerican Health Organization. Framework for Monitoring HIV/STI Services for Key Populations in Latin America and the Caribbean. Published online November 8, 2019. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51682/9789275121061_eng.pdf?sequence=4&isAllowed=y

6. Mitjà O, Padovese V, Folch C, et al. Epidemiology and determinants of reemerging bacterial sexually transmitted infections (STIs) and emerging STIs in Europe. The Lancet Regional Health – Europe. 2023;34. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100742

7. World Health Organization. Guidelines for the Management of Symptomatic Sexually Transmitted Infections.; 2021. Accessed September 1, 2021. https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1355614/retrieve

8. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. Lancet Infect Dis. 2017;17(8):e235-e279. doi:10.1016/S1473-3099(17)30310-9

9. Ford N, Ball A, Baggaley R, et al. The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):e76-e86. doi:10.1016/S1473-3099(17)30482-6

10. World Health Organization. Global Health Sector Strategies on, Respectively, HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections for the Period 2022-2030.; 2022. Accessed June 1, 2024. https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1451670/retrieve

11. VIH, hepatitis virales, otras infecciones de transmisión sexual y tuberculosis - Ley 27.675. Argentina.gob.ar. July 25, 2022. Accessed July 28, 2023. https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/salud/vih-hepatitis-virales-otras-infecciones-de-transmision-sexual

12. Garcia PJ, Miranda AE, Gupta S, et al. The role of sexually transmitted infections (STI) prevention and control programs in reducing gender, sexual and STI-related stigma. EClinicalMedicine. 2021;33:100764. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100764

13. World Health Organization. Sexual Health, Human Rights and the Law.; 2015. Accessed July 1, 2024. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/175556/9789241564984_eng.pdf

14. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención Combinada del VIH y las ITS - Recomendaciones para la implementación. Edición 2022. Published online 2022. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-08/Prevencion_combinada_del_VIH_y_las_ITS.pdf

15. Ley 26.150 - Programa Nacionald e Educación Sexual Integral. 2006. Accessed July 1, 2024. https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26150-121222

16. Gunaratne, Shauna H., Hansen, Mary Beth, McGowan, Joseph P., et al. Adopting a Patient-Centered Approach to Sexual Health. New York State Department of Health AIDS Institute; 2022. Accessed June 1, 2024. https://www.hivguidelines.org/guideline/sexual-health-framework/

17. UNAIDS. Communities at the centre - Key messages. Published online 2019. Accessed July 20, 2020. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-global-aids-update_key-messages_en.pdf

18. Brook G, Church H, Evans C, et al. 2019 UK National Guideline for consultations requiring sexual history taking : Clinical Effectiveness Group British Association for Sexual Health and HIV. Int J STD AIDS. 2020;31(10):920-938. doi:10.1177/0956462420941708

19. Reno, Hilary, Park, Ina, Workowski, Kim, Machefsky, Aliza, Bachmann, Laura, Center for Disease Control and Prevention. A Guide to Taking a Sexual History. Centers for Disease Control and Prevention; 2022. https://www.cdc.gov/std/treatment/SexualHistory.pdf

20. Salud Sexual - Ley 25.673. 2002. Accessed July 1, 2024. https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/salud-sexual

21. Lam JSH, Abramovich A. Transgender-inclusive care. CMAJ. 2019;191(3):E79. doi:10.1503/cmaj.180954

22. Dhillon G, Grewal H, Monga V, et al. Gender inclusive care toolkit for hospitals. Lancet Reg Health Am. 2023;26:100583. doi:10.1016/j.lana.2023.100583

23. Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, Dirección de Géneros y Diversidad. Atención de la salud integral de personas trans, travestis y no binarias - Guía para equipos de salud. Published online 2020. Accessed July 1, 2024. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-10/guia-salud-personas-trans-travestis-nobinarias.pdf

24. Instituto Nacional contra la Discriminación, la Xenofobia y el Racismo, Instituo Nacional de Estadística y Censos. Primera Encuesta sobre Población Trans 2012: Travestis, Transexuales, Transgéneros y Hombres Trans. Published online 2012.

25. Berkins L, Hiller R, Moreno A, Mallimaci A. Cumbia, copeteo y lágrimas: informe nacional sobre la situación de las travestis, transexuales y transgéneros. Ediciones Madres de Plaza de Mayo; 2015.

26. Asociación de Travestis, Transexuales y Transgéneros de Argentina, Fundación Huésped. Ley de identidad de género y acceso al cuidado de la salud personas trans en Argentina. Published online 2014. Accessed July 1, 2024. https://huesped.org.ar/wp-content/uploads/2018/03/Aristegui-Zalazar_2014_Ley-de-Identidad-de-Genero-y-acceso-a-la-salud-en-poblacion-trans.pdf

27. Royal College of General Practitioners. The role of the GP in transgender care. RCGP position stamente, 2024 update. Published online 2024. Accessed July 1, 2024. https://www.rcgp.org.uk/representing-you/policy-areas/transgender-care

28. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Guía de Implementación - Consultorios amigables para la diversidad sexual. Published online 2013. Accessed November 1, 2020. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000323cnt-2014-01_guia-implementacion-consultorios-amigables.pdf

29. McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is chemsex and why does it matter? BMJ. 2015;351:h5790. doi:10.1136/bmj.h5790

30. United Nations Division for the Advancement of Women, World Health Organization, United Nations Population Fund. Integrating the Gender Perspective in Medical and Health Education and Research. United Nations; 1998. Accessed July 1, 2024. https://www.un.org/womenwatch/daw/csw/healthr.htm

31. Grace D, Jollimore J, MacPherson P, Strang MJP, Tan DHS. The Pre-Exposure Prophylaxis-Stigma Paradox: Learning from Canada's First Wave of PrEP Users. AIDS Patient Care STDS. 2018;32(1):24-30. doi:10.1089/apc.2017.0153

32. Calabrese SK, Underhill K. How Stigma Surrounding the Use of HIV Preexposure Prophylaxis Undermines Prevention and Pleasure: A Call to Destigmatize "Truvada Whores." Am J Public Health. 2015;105(10):1960-1964. doi:10.2105/AJPH.2015.302816

33. Bertevello DA, Vasconcelos R, Cerqueira NB, Freitas AC, Cunha A, Avelino-Silva VI. Beyond HIV prevention: Assessment of the benefits of pre-exposure prophylaxis for sexual quality of life. Int J STD AIDS. 2024;35(1):48-57. doi:10.1177/09564624231203363

34. Bachmann LH, Barbee LA, Chan P, et al. CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024. MMWR Recomm Rep 2024;73(No. RR-2):1–8. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7302a1.

35. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):308-317. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30725-9.

36. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. N Engl J Med. 2023 Apr 6;388(14):1296-1306. doi: 10.1056/NEJMoa2211934.

37. Boletín N° 40. Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Año XXVI - Diciembre 2023

38. Documento de posicionamiento sobre el uso profiláctico de doxiciclina para prevenir las ITS (DOXI-PEP). SEIMC-GeSIDA, Marzo 2024.

Capítulo 2

URETRITIS

Autores:

Mónica Davaro, María Marta Greco, Vanesa Roldán

sadi

INTRODUCCIÓN

La uretritis es un síndrome causado por la inflamación de la mucosa uretral que puede ser de etiología infecciosa o no infecciosa (traumática o inmunológica). Las causas infecciosas son las más frecuentes y forman parte del capítulo de las infecciones de transmisión sexual (ITS).

Los factores de riesgo generales para la uretritis infecciosa incluyen: edad temprana, relaciones sexuales 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 oligo o asintomáticos, de acuerdo con la etiología.

ETIOLOGÍA

Las uretritis pueden ser clasificadas según su etiología en gonocócicas (UG) y no gonocócicas (UNG) **(Cuadro 1)**. Los microorganismos causales más frecuentes son *N. gonorrhoeae* (NG) en UG y *C. trachomatis* (Ct) en UNG. Otros agentes causales de UNG pueden ser *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, Adenovirus y virus Herpes Simple. Es frecuente la coinfección. La prevalencia de cada uno de estos patógenos varía geográficamente y según grupo poblacional. Tanto la uretritis gonocócica como la no gonocócica se asocian a una mayor transmisión de VIH.[1, 23]

1. URETRITIS GONOCÓCCICA

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 de entre 2 y 7 días. En hombres masculinos suele presentarse con descarga uretral mucopurulenta de intensidad variable asociada a prurito, dolor o ardor miccional; la infección asintomática es infrecuente en estos casos (<10%).[2,3] La secreción puede estar presente sin otro síntoma acompañante.

En mujeres, el compromiso del tracto genitourinario suele ser poco sintomático o directamente asintomático hasta en el 50% de los casos. La cervicitis puede presentarse concomitantemente con exudado cervical y manifestarse con aumento del flujo vaginal y dolor hipogástrico. Otros síntomas como disuria o sangrado intermenstrual o durante las relaciones sexuales, pueden estar presentes.[2,3]

El compromiso faríngeo y rectal puede acompañar a la uretritis y ser asintomático. En casos sintomáticos, el compromiso anorrectal puede causar secreción, dolor, prurito anal y dolor al defecar. Por otro lado, la colonización faríngea representa una fuente importante de transmisión comunitaria y su erradicación puede ser más dificultosa que a nivel urogenital y/o del recto/ano.[3]

Factores de riesgo para la infección gonocócica

1. Hombres: la gonorrea es 1,5 veces más frecuente en hombres, aunque las secuelas serias de la infección gonocócica (esterilidad, abortos, enfermedad pélvica inflamatoria) 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.

3. Múltiples parejas sexuales

4. Inicio temprano de las relaciones sexuales

5. Bajo nivel socioeconómico

6. Uso de dispositivo intrauterino (DIU)

7. Uso inconstante de métodos de protección de barrera

2. URETRITIS NO GONOCÓCICAS (UNG)

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

2.1 *Chlamydia trachomatis*

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

De los 12 serovares conocidos, los serovares D a K causan ITS urogenitales clásicas y tres variantes (L1, L2 y L3) pueden causar linfogranuloma venéreo (LGV).[4]

El período de incubación de la UNG es de 7 a 14 días.[5] La sintomatología es escasa. En hombres, la disuria y la secreción clara o blanquecina son frecuentes. La documentación de este microorganismo es además importante para el tratamiento de la/s pareja/s. Puede causar complicaciones tales como epididimitis, prostatitis, enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad y artritis reactiva.

2.2 *Mycoplasma genitalium*

Se identificó por primera vez en 1981 y se considera actualmente una infección de transmisión sexual emergente. Se trata de una bacteria sin pared, de crecimiento lento. Se ha detectado en muestras genitourinarias, rectales y del tracto respiratorio, pero la portación faríngea parece ser muy poco frecuente.[6] Podría ser la causa en hasta el 50% de los casos de UNG.[7] En Argentina, la positividad de las muestras en 2019 fue de 2,3%.[8] Un estudio realizado en embarazadas en un hospital de la Provincia de Buenos Aires, encontró una prevalencia global de 5,2% (10% en sintomáticas vs. 2,8% en asintomáticas).[9] La infección genital es asintomática en la mayoría de los casos, pero puede causar uretritis, balanitis y balanopostitis[10], uretritis recurrente o persistente y afectación del tracto genital femenino provocando sangrado postcoital, cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica.[11] Puede incluso presentar complicaciones tales como orquiepididimitis y artritis reactiva, entre otras.[6]

2.3 *Ureaplasma urealyticum*

Se ha relacionado recientemente con uretritis aguda. 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.[12]

Su detección, incluso usando una prueba de amplificación de ácido nucleico, no puede distinguir entre colonización e infección. Una mayor carga de microorganismos (>1.000 UFC/ml) podría asociarse a enfermedad.[13]

2.4 *Trichomonas vaginalis*

Se trata de un parásito flagelado. La infección se transmite fácilmente durante las relaciones sexuales vaginales y puede presentarse en coinfección junto con *N. gonorrhoeae* y/o *C. trachomatis*. La mayoría de las personas (70%–85%) tienen síntomas genitales mínimos o ninguno. El compromiso sintomático es más frecuente en hombres. Las manifestaciones suelen ser leves a moderadas, con secreción uretral escasa, pero puede asociarse a epididimitis o prostatitis y aumentar el riesgo de alteración de la motilidad y morfología de los espermatozoides. En mujeres puede manifestarse como colpitis, vulvovaginitis con exudado vaginal y como dispareunia con intensa respuesta inflamatoria. En las personas gestantes aumenta el riesgo de parto prematuro, rotura prematura de membranas y bajo peso para la edad gestacional.[3]

2.5 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.[14]

2.6 Neisseria meningitidis

Una cepa emergente no encapsulada, es el clado de *N. meningitidis* productora de uretritis en Estados Unidos de América (US_NmUC), que puede causar uretritis meningocócica en hombres.[15] Se puede transmitir por prácticas de sexo oral a pene.[16] En la observación directa al microscopio con tinción de gram es indistinguible de *N. gonorrhoeae*. Se debe sospechar ante tinción de gram compatible, pero con PCR-RT negativa para *N. gonorrhoeae* y debe confirmarse por cultivo.

2.7 Adenovirus

Los adenovirus son agentes poco frecuentes de uretritis (2-4%). Puede presentarse clínicamente con síndrome característico descrito asociado a conjuntivitis.

2.8 Otros agentes causales de uretritis

Las enterobacterias (asociadas al coito con penetración anal) y *Haemophilus* spp [17] también pueden ser causa de uretritis con menor frecuencia.[18,19]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico sindromático de uretritis se basa en una completa anamnesis clínico-epidemiológica y un examen físico completo. La confirmación etiológica requiere de métodos complementarios de diagnóstico microbiológico. **El estándar de oro es la identificación del agente causal en el punto de atención (POC, por su sigla en inglés) por medio de tinción de gram en un extendido de secreción uretral para identificación de *N. gonorrhoeae* + técnicas de detección de ácidos nucleicos (nucleic acid amplification testing -NAAT) en exudado uretral para búsqueda de *N. gonorrhoeae, C. trachomatis, M. genitalium* y *T. vaginalis,* en los entornos en los que estas técnicas están disponibles.[3,20]** Otras técnicas de diagnóstico incluyen la inmunofluorescencia y el cultivo. Éste último permite el estudio de sensibilidad antibiótica en *N. gonorrhoeae,* por lo cual se utiliza con fines de conocer los patrones de resistencia locales.

En todos los casos se recomienda realizar adicionalmente cribado con toma de muestra anal, cervical y faríngea, según práctica de riesgo.

• Clínico/sindromático: 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 en hombres.

• Etiológico

- Microscopía en muestra de hisopado uretral (también para anal):

  - Recuento de leucocitos ≥5 células PMN por campo (92,9% de sensibilidad para UG, 55,6% para UNG). En áreas de alta prevalencia, ≥2 células PMN por campo (sensibilidad 100% para UG y 93% para UNG).[21]

  - Tinción de Gram: útil en el diagnóstico de gonorrea. Visualización de diplococos Gram negativos intracelulares en leucocitos polimorfonucleares.

- Cultivo en muestra de hisopado uretral: la muestra se toma con hisopo de dacrón o rayón y se coloca en medio de transporte Stuart o Amies con carbón activado, la cual puede conservarse durante 6 a 8 horas hasta su procesamiento. Si esto no fuera posible o el tiempo hasta la inoculación del cultivo sea mayor a 24 horas, se recomienda utilizar medios de transporte nutritivos.

- NAAT (de elección): reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) o PCR multiplex en hisopado uretral y asociar muestra por hisopado anal, faríngeo y cervical o en primer chorro de orina (primeros 10-20 ml de primera orina de la mañana o con retención de al menos 2 hs) en hombres (menor sensibilidad en mujeres que exudado cervical). Útil para identificación de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum* o *M. genitalium*. En muestras faríngeas existe la posibilidad de reactividad cruzada con *Neisseria* spp comensales.[19]

- Inmunofluorescencia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la uretritis está destinado a eliminar infección en la persona afectada, a evitar complicaciones y a reducir la capacidad de transmisión a la/s pareja/s sexual/es y recién nacido en personas gestantes, con beneficio clínico y de salud pública. **Es imprescindible tener presente que, en caso de que el diagnóstico microbiológico no se encuentre disponible en el punto de atención, los pacientes deben ser tratados empíricamente con regímenes eficaces frente a *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en la primera visita, sin esperar resultados que pudieran demorar la terapéutica.**[22] Dicho enfoque sindromático posee ventajas y desventajas (**cuadro 2**). El tratamiento dirigido, por otro lado, requiere la confirmación etiológica**. En caso de disponer del recurso en el punto de atención, este sería el abordaje de elección.**

Los esquemas y la duración de los tratamientos son los mismos para las personas viviendo con y sin VIH.

1. Tratamiento sindrómico.[23,24]

De elección

• Ceftriaxona 500 mg IM dosis única. Pacientes ≥150 kg, ceftriaxona 1 g IM dosis única

+

• Doxiciclina 100 mg cada 12 hs. por 7 días

En personas gestantes, la doxiciclina debe reemplazarse por azitromicina 1 g día dosis única VO.

Aunque hay datos clínicos que confirman que una sola dosis IM de ceftriaxona 250 mg tiene una eficacia mayor al 99% para cepas circulantes de *N. gonorrhoeae* (CIM 0,03 µg/Ml), una dosis mayor es necesaria para las cepas con CIM elevadas. El tratamiento efectivo con ceftriaxona requiere concentraciones mayores que la CIM de la cepa por aproximadamente 24 hs. Aunque hay variabilidad individual en su farmacocinética una dosis de 500 mg se espera alcance en 50 hs. una CIM > 0,03 mg/ml.[25,26]

• Alternativos (en pacientes alérgicos a la penicilina)

• Gentamicina 240 mg IM dosis única

+

Azitromicina 2 gr VO dosis única

En un estudio clínico el tratamiento doble con gentamicina IM + azitromicina 2 g curó al 100 % de casos, por lo cual se puede considerar este régimen en casos de alergia a cefalosporinas.[23,24,27]

• Cefixima 800 mg VO dosis única.

+

• Doxicilina 100 mg cada 12 hs. VO durante 7 días

Este régimen debe ser solamente considerado como alternativo, ya que no produce niveles altos y sostenidos en sangre como la dosis de ceftriaxona. El continuo uso de este fármaco puede además generar resistencia a ceftriaxona, droga altamente efectiva para el tratamiento en todos los sitios anatómicos de infección. Durante el embarazo se debe reemplazar doxiciclina por azitromicina 1 g.

2. Tratamiento de la uretritis confirmada por *N. gonorrhoeae* (cuando se descartó otra etiología concomitante)

De elección

• Ceftriaxona 500 mg IM dosis única (peso < 150 kg). Ceftriaxona 1 g IM dosis única (peso > 150 kg)

Alternativos

• Gentamicina 240 mg IM dosis única

+

• Azitromicina 2 gr VO dosis única

o

• Cefixima 800 mg VO dosis única

En caso de infección faríngea concomitante por *N. gonorrhoeae,* tener en cuenta que no existen tratamientos alternativos para la gonorrea faríngea. Las infecciones de la faringe son más difíciles de erradicar que las urogenitales o anorrectales. Pocos regímenes curan >90 % de estas infecciones.[23,28] En caso de antecedente de alergia a betalactámicos, evaluar exhaustivamente dicho antecedente. Para personas con antecedente de reacción anafiláctica u otra reacción grave a ceftriaxona, se recomienda consultar a un especialista en infectología.

3. Tratamientos para UNG[24]

Infección por *C. trachomatis*

De elección

- Doxiciclina 100 mg cada 12 hs. por 7 días

Durante el embarazo se debe reemplazar doxiciclina por azitromicina 1 g. En caso de confirmarse infección por *C. trachomatis* serovares L1, L2 o L3, causantes de linfogranuloma venéreo, el tratamiento debe extenderse por 21 días.

Tratamientos alternativos

- Azitromicina 1 gr única dosis VO
- Levofloxacina 500 mg por día por 7 días VO
- Azitromicina 500 mg seguidos por 250 mg durante 4 días VO

Doxiciclina es altamente efectiva para las infecciones urogenitales y anorrectales por *Chlamydia trachomatis* y tiene también actividad contra *M. genitalium*. La azitromicina administrada como dosis única de 1 g tiene una tasa de curación de aproximadamente el 85% en infecciones susceptibles. Sin embargo, este esquema se asocia a selección de resistencia a macrólidos intratratamiento. Un régimen de azitromicina extendido de 500 mg el primer día, seguido de 250 mg días 2 a 5 (1,5 g dosis total) puede proteger la inducción de resistencia en infecciones por *M. genitalum*.[29-32]

Infección por *M. genitalium*[24]

Sensible a macrólidos

- Doxicilina 100 mg cada 12 hs. por 7 días seguido de azitromicina 1 g dosis inicial seguida de 500 mg por día por 3 días

Sin test de resistencia o resistencia a macrólidos

- Doxicilina 100 mg cada 12 hs. por 7 días seguida de moxifloxacina 400 mg por día por 7 días VO

Por la alta tasa de resistencia a macrólidos[33] y la selección de resistencia adicional, los tratamientos en dos etapas son los de elección. El tratamiento guiado por la resistencia tiene una cura mayor al 90 % y debe ser utilizado cuando sea posible.[34,35]

Infección por *T. vaginalis*[24]

- Metronidazol 2 g dosis única VO en hombres

En caso de detectar infección cervicovaginal en mujeres[36] (ver capítulo correspondiente)

- Metronidazol 500 mg cada 12 hs. por 7 días VO

La **figura 1** muestra un algoritmo de diagnóstico y tratamiento integral.

SEGUIMIENTO

Toda persona con diagnóstico de uretritis deben ser evaluados para descartar otras ITS incluyendo VIH, sífilis y hepatitis B y C; asimismo la consulta debe ser una oportunidad para la consejería sobre prevención de VIH y otras ITS y la actualización del calendario de vacunación con especial atención a las vacunas para hepatitis A, hepatitis B, VPH y Monkey pox (si estuviera disponible), según corresponda.

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

Está indicado el test de cura en caso de afección faríngea por *N. gonorrhoeae*; entre los 7 a 14 días después del tratamiento inicial, repetir el cultivo o NAAT. En caso de optar por estudio molecular, un resultado positivo debe ser seguido por un cultivo de confirmación con antibiograma, antes de repetir el tratamiento con ceftriaxona.[3]

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 el/los microorganismos identificados o para *N.gonorrhoeae* y *C.trachomatis* si el enfoque fue sindromático, y con el mismo régimen que el paciente índice de ser posible, aconsejándose abstinencia sexual hasta la finalización del tratamiento y desaparición de los síntomas, a fin de minimizar la posibilidad de reinfección.

Uretritis no gonocócica persistente o recurrente

La uretritis persistente o recurrente puede ser secundaria a tratamiento inadecuado, a reinfección o a fracaso terapéutico.

Las causas más frecuentes de recurrencia son la falta de cumplimiento por parte del paciente o la reinfección por tratamiento no adecuado o no realizado en la/s pareja/s sexuales. En esos casos, se puede considerar un nuevo ciclo de medicación con los mismos fármacos, reforzando la importancia de la adherencia.

Ante clínica persistente luego de un tratamiento adecuado, descartada la reinfección, se debe considerar la falla terapéutica. La falla al tratamiento para la uretritis por *C. trachomatis* se estima en el 6-12%.[37] La causa más frecuente de fallo en este escenario es la infección por *M. genitalum*, mayormente luego del tratamiento con doxiciclina.[38] Los hombres deben ser estudiadas en búsqueda de infección por *M. genitalium* y *T. vaginalis* por métodos moleculares en caso de fallo y de confirmarse la infección por *M. genitalium*, de estar disponible, realizar pruebas de sensibilidad a macrólidos.

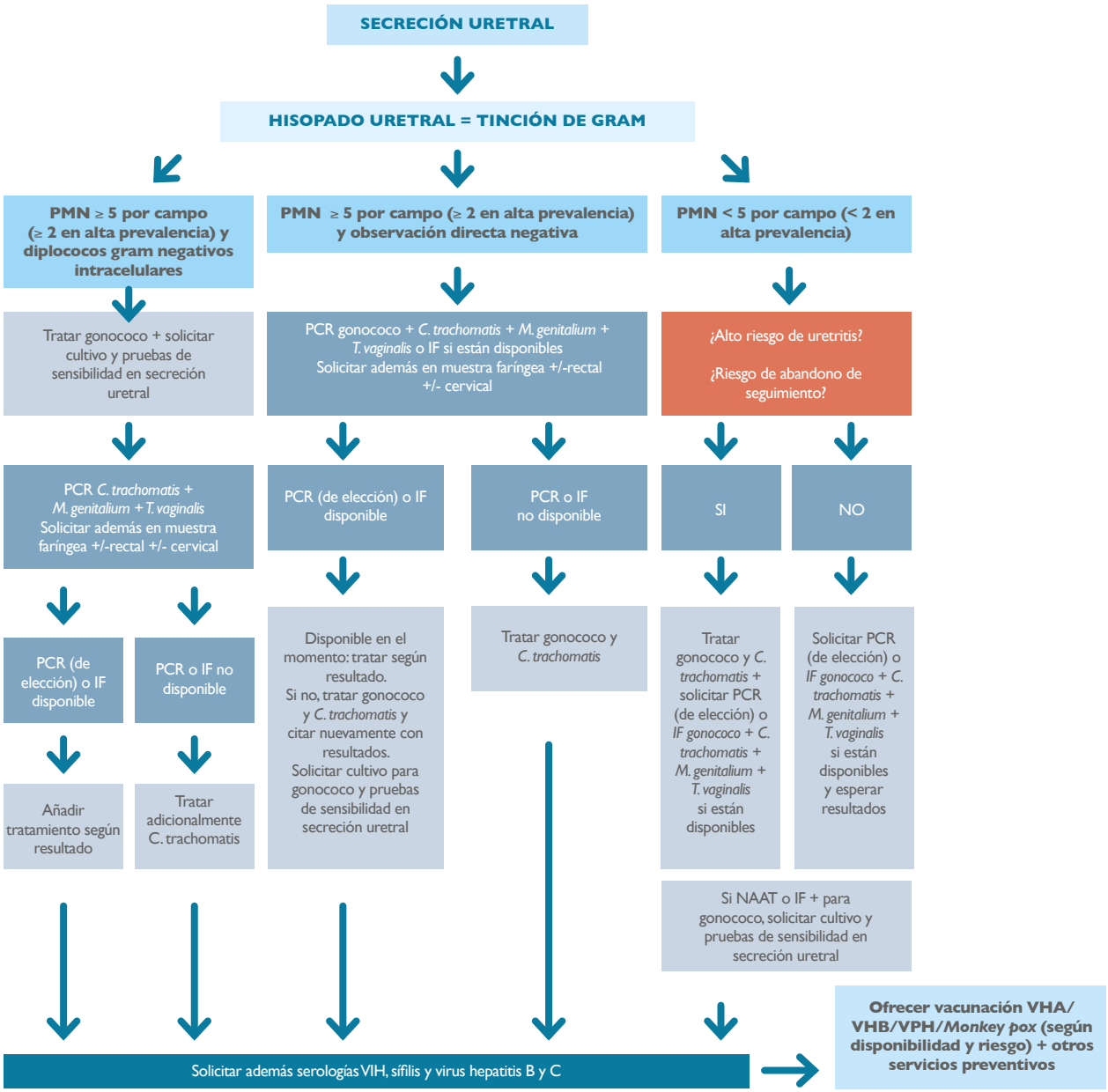
Cuadro 1. Etiología de la uretritis

URETRITIS GONOCÓCCICA	URETRITIS NO GONOCÓCCICA
• NEISSERIA GONORRHOEAE	• CHLAMYDIA TRACHOMATIS • MYCOPLASMA GENITALIUM • UREAPLASMA UREALYTICUM • TRICHOMONAS VAGINALIS • NEISSERIA MENINGITIDIS • HERPES SIMPLE • ADENOVIRUS • ENTEROBACTERIAS • HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Cuadro 2. 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 métodos de diagnóstico. • Reduce el número de consultas necesarias para tratar las ITS. • Permite la accesibilidad a mayor cantidad de personas a un tratamiento muy probablemente eficaz.	• Posibilidad de falla terapéutica por falta de conocimiento de la etiología o de la sensibilidad/resistencia del agente causal.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico.



IF: inmunofluorescencia

Tratamiento de uretritis

TRATAMIENTO		
	DE ELECCIÓN	ALTERNATIVOS
Uretritis manejo sindrómico	Ceftriaxona 500 mg IM UD (si peso ≥ 150 kg, 1 g IM UD) + Doxiciclina 100 mg cada 12 hs. por 7 días	Gentamicina 240 mg IM UD + Azitromicina 2 gr VO UD o Cefixima 800 mg VO UD + Doxiciclina 100 mg c/ 12 hs. por 7 días
Uretritis gonocócica confirmada (descartadas etiologías concomitantes)	Ceftriaxona 500 mg IM UD (si peso ≥ 150 kg, 1 g IM UD)	Gentamicina 240 mg IM UD + Azitromicina 2 gr VO UD o Cefixima 800 mg VO UD
Uretritis por *C. trachomatis*	Doxiciclina 100 mg c/ 12 hs. 7 días VO	Azitromicina 1 g VO UD o Azitromicina 500 mg día 1, seguidos por 250 mg/día durante 4 días o Levofloxacina 500 mg VO UD
Uretritis por *M. genitalium*	**Sensible a macrólidos** Doxiciclina 100 mg cada 12 hs. 7 días seguido de azitromicina 1 g dosis inicial seguida de 500 mg/día por 3 días	
	Sin test de resistencia o con resistencia a macrólidos Doxiciclina 100 mg cada 12 hs. 7 días seguida de moxifloxacina 400 mg/día por 7 días VO	
Uretritis por *T. vaginalis*	**En hombres** Metronidazol 2 g VO dosis única	
	En mujeres Metronidazol 500 mg cada 12 hs. por 7 días VO	

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. Unemo M, Ross J, Serwin AB, et al. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2020:9564624209491 26.

3. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187.

4. Sadoghi B, Kränke B, Komericki P, Hutterer G. Sexually transmitted pathogens causing urethritis: A mini-review and proposal of a clinically based diagnostic and therapeutic algorithm. Front Med (Lausanne). 2022;9:931765.

5. Young A, Toncar A, Leslie SW, et al. Urethritis. [Updated 2024 Apr 26]. In: StatPearls [Internet] 2024. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537282/. Acceso 10 de junio 2024.

6. Soni S, Horner P, Rayment M, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with Mycoplasma genitalium (2018). Int J STD AIDS. 2019;30(10):938-50.

7. Horner P, Blee K, Falk L, et al. 2016 European Guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS. 2016;27(11):928-37.

8. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación. Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina N° 37. 2020. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-37. Acceso 4 de junio 2024.

9. Magdaleno MA, Irurtia MC, Casanova NB, et al. Prevalencia de la infección por *Mycoplasma genitalium* en mujeres embarazadas. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2020;54(4):415-20.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Burns BL, Rhoads DD. Meningococcal Urethritis: Old and New. J Clin Microbiol. 2022;60(11):e0057522.

16. Jannic A, Mammeri H, Larcher L, et al. Orogenital transmission of Neisseria meningitidis causing acute urethritis in men who have sex with men. Emerg Infect Dis 2019;25:175–6.

17. Vives A, Veber G, Moisés da Silva G, Alonso-Tarrés C, et al. Haemophilus urethritis in males: A series of 30 cases. Rev Int Androl. 2021;19(3):160-3.

18. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. J Infect Dis. 2006;193:336–45.

19. Deguchi T, Ito S, Hatazaki K, et al. Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. J Infect Chemother. 2017;23:804–7.

20. World Health Organization. Guidelines for the Management of Symptomatic Sexually Transmitted Infections 2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168. Acceso 2 de junio 2024.

21. 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.

22. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones para el tratamiento de la uretritis y cervicitis en el Primer Nivel de Atención. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001720cnt-recomendaciones-uretritis-cervicitis.pdf. Acceso 3 de junio 2024.

23. St. Cyr S, Barbee L, Workowski KA, et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(50):1911–6.

24. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187.

25. Chisholm SA, Mouton JW, Lewis DA et al. Cephalosporin MIC creep among gonococci: time for a pharmacodynamic rethink? J Antimicrob Chemother. 2010;65:2141–8.

26. Connolly KL, Eakin AE, Gomez C et al. Pharmacokinetic data are predictive of in vivo efficacy for cefixime and ceftriaxone against susceptible and resistant Neisseria gonorrhoeae strains in the gonorrhea mouse model. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63:e01644-18.

27. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. Clin Infect Dis. 2014;59:1083–91.

28. Unemo M, Golparian D, Eyre DW. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae and treatment of gonorrhea. Methods Mol Biol. 2019;1997:37–58.

29. 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.

30. Horner P. Mycoplasma genitalium nongonococcal urethritis is likely to increase in men who have sex with men who practice unsafe sex: what should we do? Sex Transm Dis. 2019;46:518–20.

31. Pond MJ, Nori AV, Witney AA, et al. High prevalence of antibiotic-resistant Mycoplasma genitalium in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. Clin Infect Dis. 2014;58:631–7.

32. Horner P, Blee K, O'Mahony C, et al. Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV. 2015 UK National Guideline on the management of nongonococcal urethritis. Int J STD AIDS. 2016; 27:85–96.

33. Bachmann LH, Kirkcaldy RD, Geisler WM, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection, antimicrobial resistance mutations and symptom resolution following treatment of urethritis. Clin Infect Dis. 2020;71:e624–32.

34. Read TR, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of Mycoplasma genitalium infections: a prospective evaluation. Clin Infect Dis. 2019;68:554–60.

35. Durukan D, Read TRH, Murray G, et al. Resistance-guided antimicrobial therapy using doxycycline-moxifloxacin and doxycycline 2.5g azithromycin for the treatment of Mycoplasma genitalium infection: efficacy and tolerability. Clin Infect Dis. 2020;71:1461–8.

36. Muzny, CA, Van Gerwen OT, Kissinger P. Updates in trichomonas treatment including persistent infection and 5-nitroimidazole hypersensitivity. Curr Opin Infect Dis. 2020;33(1):73-7.

37. Kissinger PJ, White S, Manhart LE, et al. Azithromycin treatment failure for Chlamydia trachomatis among heterosexual men with nongonococcal urethritis. Sex Transm Dis. 2016;43:599–602.

38. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens—a randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2011;52:163–70.

Capítulo 3

ORQUITIS/EPIDIDIMITIS

Autores:
Jorge Oscar Levalle,
Jonatan Bornia.

sadi

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 año.[1] 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 sexual[2]. Otras causas de epididimitis no transmitidas 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 orquiepididimitis, pudiendo esta enfermedad jugar un rol en el desarrollo de cáncer de próstata en la población asiática[3] 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 aeurginosa*. 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 tuberculosa 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 (CT) y *N.gonorrhoeae* (NG) 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 gonocóccica 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 postpuberales, siendo rara su aparición en los pre púberes. El dolor y la inflamación testicular suele 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 esterilidad[5].

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.

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, *Neisseiria 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 personas con VIH.[9]

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 Behcet, vasculitis asociada con púrpura de Henoch-Schönlein y asociada a medicamentos como la amiodarona.[12,13]

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 semanas.[6] La epididimitis crónica es definida como dolor en la región de por lo menos 6 semanas de evolución.[6,7]

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 que en estos casos pueden haber comorbilidades como diabetes, traumatismo, radiación, terapia con corticoides, infección por VIH, patología tumoral y cirrosis**.** Es importante mencionar que la orquiepididimitis mal resuelta sumada a las comorbilidades descritas arriba puede desarrollar una fascitis. 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 inflamatoria.[4] 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 elevado.[14] 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 testículo.[1,6,19] La torsión testicular puede ocurrir a cualquier edad pero está demostrado que el 65% de los casos se presentan entre los 12 a 18 años.[20] 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 epididimitis.[15] 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 urología 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 clínicos.[2]

El ecodoppler color es útil para el diagnóstico de epididimitis y nos puede servir para evaluar la anatomía del escroto y la perfusión del testículo.[16-17]

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 PCR [21], 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 la orina nos ayuda a pensar que la uretritis es secundaria a una ITS.

Las tiras no son adecuadas para excluir una ITU. No se deben usar en hombres mayores de 65 años.[24]

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 microbiológicos [22] 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 guías.[18]

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 doxiciclina 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
Mycoplasma genitalum (poco frecuente)	Moxifloxacina 400 mg una vez al día, por 7 días *

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

El tratamiento con levofloxacina 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.

El tratamiento quirúrgico de la orquiepididimitis está indicado ante signos clínicos de gravedad (torsión testicular, formación de absceso testicular, evolución desfavorable con tratamiento médico inicial o ante la sospecha de isquemia testicular), el abordaje debe ser por vía inguinal.

En caso de complicaciones, como abscesos testiculares, se realizará un drenaje de este, incluso, una epididimectomía u orquiectomía. Si la orquiepididimitis genera una necrosis del testículo, se requerirá orquiectomía. En los casos de epididimitis crónica sintomática está indicada la epididimectomía

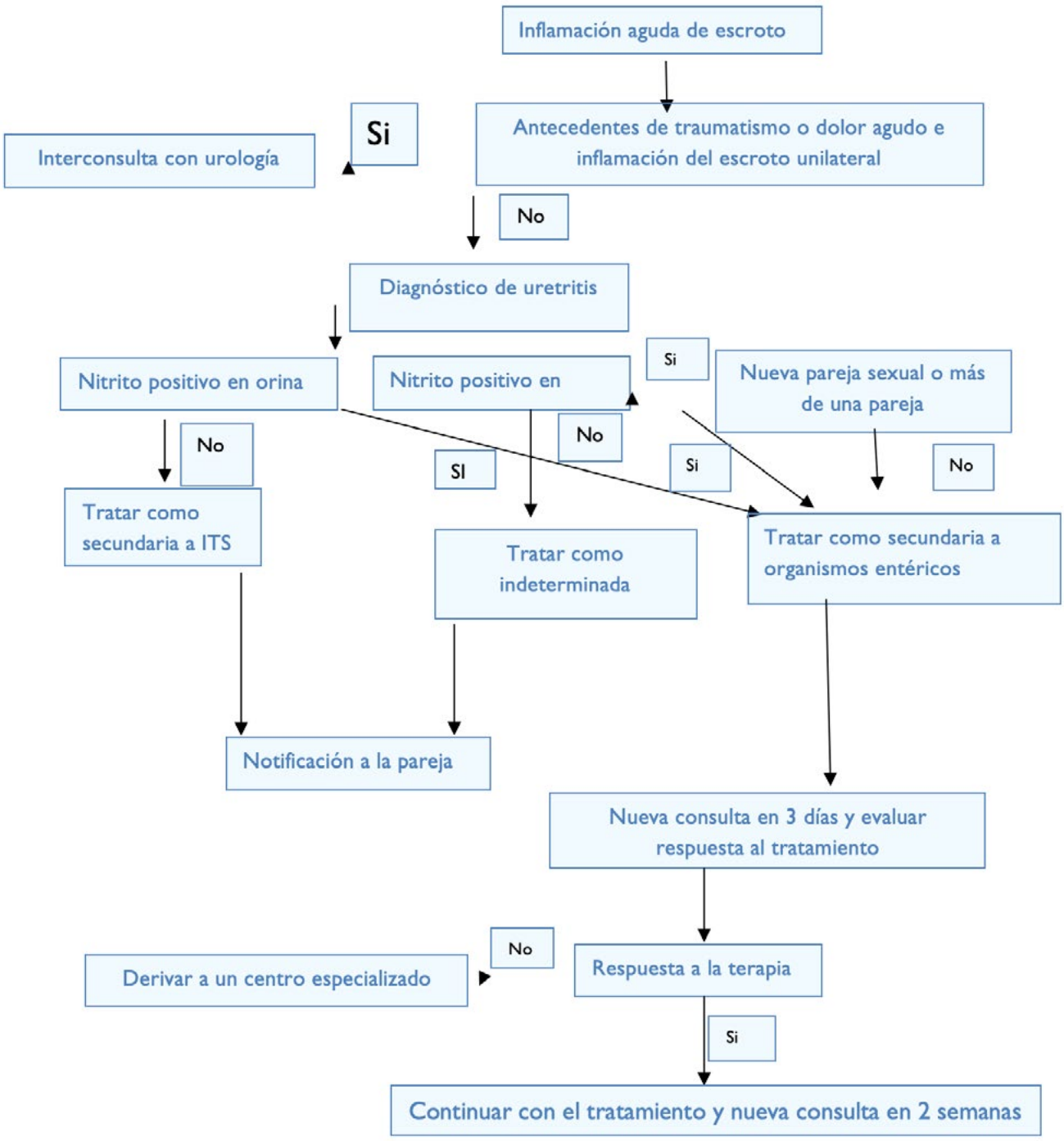
En las intervenciones quirúrgicas, deben tomarse muestras bacteriológicas para cultivos. Las piezas se remiten a los laboratorios de anatomía patológica y de bacteriología.[25]

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 testeados 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, probablemente 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.

Algoritmo [23]



BIBLIOGRAFIA

1)Trojian 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. 7° 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, intersticial 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 JI. 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 gonorrhoae*. 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 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

24) Buckinghamshire Healthcare. NHS Trust. 177FM.9 Investigation and management of acute epididymitis

25) Delavierre, D. (2003). Orquiepididimitis. EMC-Urología, 35(4), 1-12.

Capítulo 4

PROCTITIS Y PROCTOCOLITIS INFECCIOSAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Autores:
Iael Altclas, José A. E. Barletta, Gastón Copertari, Ángela Famiglietti, Luciana La Rosa, Laura Svidler López

sadi

CONSIDERACIONES GENERALES

Las ITS que provocan ulceraciones, al igual que otras causas no infecciosas de úlceras o erosiones, aumentan el riesgo de transmisión de otras ITS, incluyendo el VIH. La gran superficie de epitelio comprometida en las proctitis y proctocolitis, con disrupción de la integridad mucosa y la reacción inflamatoria acompañante, facilitan la transmisión.[1,2]

La evaluación de las proctitis y proctocolitis infecciosas incluye, según el caso, anoscopia, rectoscopía, colonoscopía, serologías para infecciones de transmisión sexual y muestras para estudio en el laboratorio de microbiología (específicamente *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Herpes simplex virus y Treponema pallidum)*. La evaluación proctológica y la rectoscopia permiten identificar signos de proctitis, controlar la respuesta al tratamiento y detectar tempranamente otros diagnósticos diferenciales.[3]

El diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual anorrectales representa un importante desafío tanto desde el punto de vista asistencial como programático. La información disponible sobre la epidemiología local de las infecciones anorrectales es escasa, muchos kits comerciales para el diagnóstico molecular de chlamydia y gonorrea no están validados para su uso en muestras extragenitales y las pruebas para genotipificación e identificación de serovares LGV habitualmente están disponibles únicamente en laboratorios de referencia. Por otro lado, la rectoscopia no siempre está disponible en el abordaje de las personas con proctitis; y la implementación de las recomendaciones para el diagnóstico en personas sintomáticas y para el tamizaje de ITS anorrectales en personas asintomáticas en escenarios de la vida real se ve fuertemente condicionada, en muchos casos, por la disponibilidad limitada de recursos.

En todos los casos, tener en cuenta la incorporación de la perspectiva de prevención combinada, con el ofrecimiento sistemático del testeo de VIH y otras ITS y la valoración de riesgo con el posterior ofrecimiento de intervenciones altamente efectivas y basadas en antirretrovirales como PrEP. [4,5]

PROCTITIS

Es la inflamación del recto que puede manifestarse con dolor anorrectal, proctorragia, secreción rectal, pujos y tenesmo; que pueden asociarse a adenopatías inguinales. Ocurre predominantemente en personas que tienen prácticas sexuales anales, incluyendo el contacto oral-anal (*anilingus* o *rimming*), anal-digital o genital-anal, el *fisting* (introducir la mano o el puño en el recto), el uso de juguetes sexuales y el uso de saliva como lubricante para estas prácticas. El uso de métodos de barrera como el preservativo o el campo de látex reduce en forma significativa pero no elimina la posibilidad de transmisión.

Los agentes etiológicos más frecuentes en nuestro medio son *Chlamydia trachomatis* (incluyendo los serovares LGV), *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* y *Herpes Simplex Virus* (HSV). Aunque infrecuentemente, *Mycoplasma genitalium* puede generar proctitis,[3] al igual que Mpox (previamente conocido como *monkeypox* o viruela símica).[6] En personas con VIH, la sífilis, el HSV y los serovares LGV y no LGV de *C. trachomatis* han sido reportados como causas de proctitis particularmente prevalentes,[7,9] y Mpox se ha asociado a infecciones sistémicas graves con mayor mortalidad en contexto de inmunosupresión avanzada.[10] Además, es importante tener en cuenta que las coinfecciones y la infección asintomática son frecuentes, en particular en poblaciones clave como los hombres que tienen sexo con otros hombres, los/as trabajadores/as sexuales y las mujeres trans.

Entre los diagnósticos diferenciales de la proctitis infecciosa de transmisión sexual deben considerarse la enfermedad inflamatoria intestinal, los traumatismos por el uso de juguetes sexuales o duchas y enemas, las proctitis químicas secundarias al empleo de drogas por vía anorrectal (en particular durante la práctica de *chemsex*) y las neoplasias; y con menor frecuencia, gérmenes productores de colitis o proctocolitis en personas con inmunosupresión profunda como el citomegalovirus (CMV).[11]

PROCTOCOLITIS

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

Campylobacter spp, *Shigella spp*, *Entamoeba histolytica*, *Chlamydia trachomatis* y *Treponema pallidum son* los agentes etiológicos más frecuentes. En personas con VIH con inmunosupresión avanzada se puede encontrar CMV u otros patógenos oportunistas. La vía de adquisición puede ser oral o por contacto oral-anal, dependiendo del patógeno.[1,3,12]

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA PROCTITIS Y LA PROCTOCOLITIS

Dado que una proporción variable de las infecciones rectales por clamidia y gonococo son asintomáticas,[13,14] en el marco de la prevención combinada del VIH y las ITS es importante incorporar el tamizaje a través de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) en todas las personas que reporten prácticas sexuales anales receptivas, individualizando la frecuencia del testeo y las poblaciones a priorizar en función de la valoración del riesgo y de los recursos disponibles.[15]

Las personas con síntomas de proctitis aguda deberían idealmente ser evaluadas mediante anoscopía y rectoscopía para visualización de la mucosa rectal. Aunque es de gran utilidad para el diagnóstico y para descartar otras causas de síndrome rectal, la rectoscopia no es necesaria para la toma de muestra microbiológica que puede realizarse por inserción directa del hisopo en el recto. Cuando hay secreción anorrectal, la tinción de gram y observación microscópica del extendido es útil para para visualizar la presencia de polimorfonucleares y tinción de Gram para identificar la presencia de gonococos.[3]

En todas las personas sintomáticas se deberían realizar pruebas para diagnóstico de *N. gonorrhoeae* por cultivo y NAAT, HSV (cultivo o NAAT), *C. trachomatis* (NAAT) y *T. pallidum* (fondo oscuro o pruebas moleculares si presenta úlcera y pruebas serológicas independientemente de la forma de presentación). Si se detecta *C. trachomatis*, idealmente se debería genotipificar para diagnóstico de serovares LGV. Adicionalmente, las pruebas para la detección de Mpox u otros patógenos deberían realizarse en función de la sospecha clínica y el contexto epidemiológico.

En el caso de *N.gonorrhoeae,* si bien el cultivo tiene una sensibilidad menor a la de las pruebas moleculares, cobra especial importancia para la vigilancia epidemiológica de la resistencia a antimicrobianos. En el caso de *C. trachomatis*, las pruebas moleculares para LGV no están ampliamente disponibles y la demora en obtener los resultados retrasa la toma de decisiones clínicas. En Argentina, estos estudios moleculares se realizan en centros de referencia para infecciones de transmisión sexual que cuentan con la prueba molecular por PCR para los serovares LGV de *C. trachomatis* para confirmar linfogranuloma venéreo.

El papel patogénico de *M. genitalium* en la proctitis no está claro y solo debería considerarse esta etiología si los síntomas persisten después de realizar tratamiento para los gérmenes más frecuentes y/o su exclusión a través de los métodos previamente descritos.

Autotoma

Debido a su practicidad y a que presenta un rédito diagnóstico similar a la muestra tomada por un/a profesional de la salud, la autotoma es uno de los métodos de elección en particular para el tamizaje de personas asintomáticas.[16] Sin embargo, requiere de cierto entrenamiento mínimo y puede no ser una opción apropiada en personas sintomáticas.

En todos los casos, el hisopado requiere de la adecuada inserción dentro del recto y, en particular

para *C. trachomatis*, el raspado sobre la cara anterior del recto que es la más accesible. Si el hisopo se contamina excesivamente con materia fecal, desecharlo y obtener una nueva muestra.[17]

Toma por el equipo de salud

En personas sintomáticas, en las que se sospecha úlcera o lesión anal o en quienes no resulte aceptable la autotoma, se sugiere la toma de muestra por el equipo de salud, que puede hacerse a ciegas. [17]

Con relación a los medios de transporte para las muestras, se sugiere revisar los capítulos correspondientes a los distintos agentes etiológicos y los insertos de los kits diagnósticos, y se refuerza la importancia del trabajo articulado con el equipo del laboratorio de microbiología para maximizar el rédito de las muestras diagnósticas y guiar la toma de decisiones del equipo asistencial.

En personas con diarrea o síntomas de proctocolitis, tomar coprocultivo para estudiar microorganismos entéricos, especialmente si se trata de HSH y/o personas con VIH. Considerar, según la clínica, estudio parasitológico.

TRATAMIENTO DE LA PROCTITIS

Consideraciones generales

Con una perspectiva de uso racional de los antimicrobianos y para aumentar la probabilidad de un tratamiento efectivo, el escenario ideal incluye la realización de anoscopia y rectoscopia, la toma de muestras para diagnóstico microbiológico y el tratamiento dirigido.

Cuando no estén disponibles las pruebas para el diagnóstico microbiológico o la demora hasta la entrega de los resultados no resulte aceptable (ej: más de 48 a 72 horas), en personas con proctitis sintomática se sugiere el tratamiento sindrómico y conjunto para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* y adicionalmente para herpes y sífilis si existen úlceras o dolor anorrectal.

Cuando estén disponibles las pruebas para diagnóstico microbiológico, en personas asintomáticas u oligosintomáticas, se recomienda el tratamiento en forma dirigida en función del resultado.

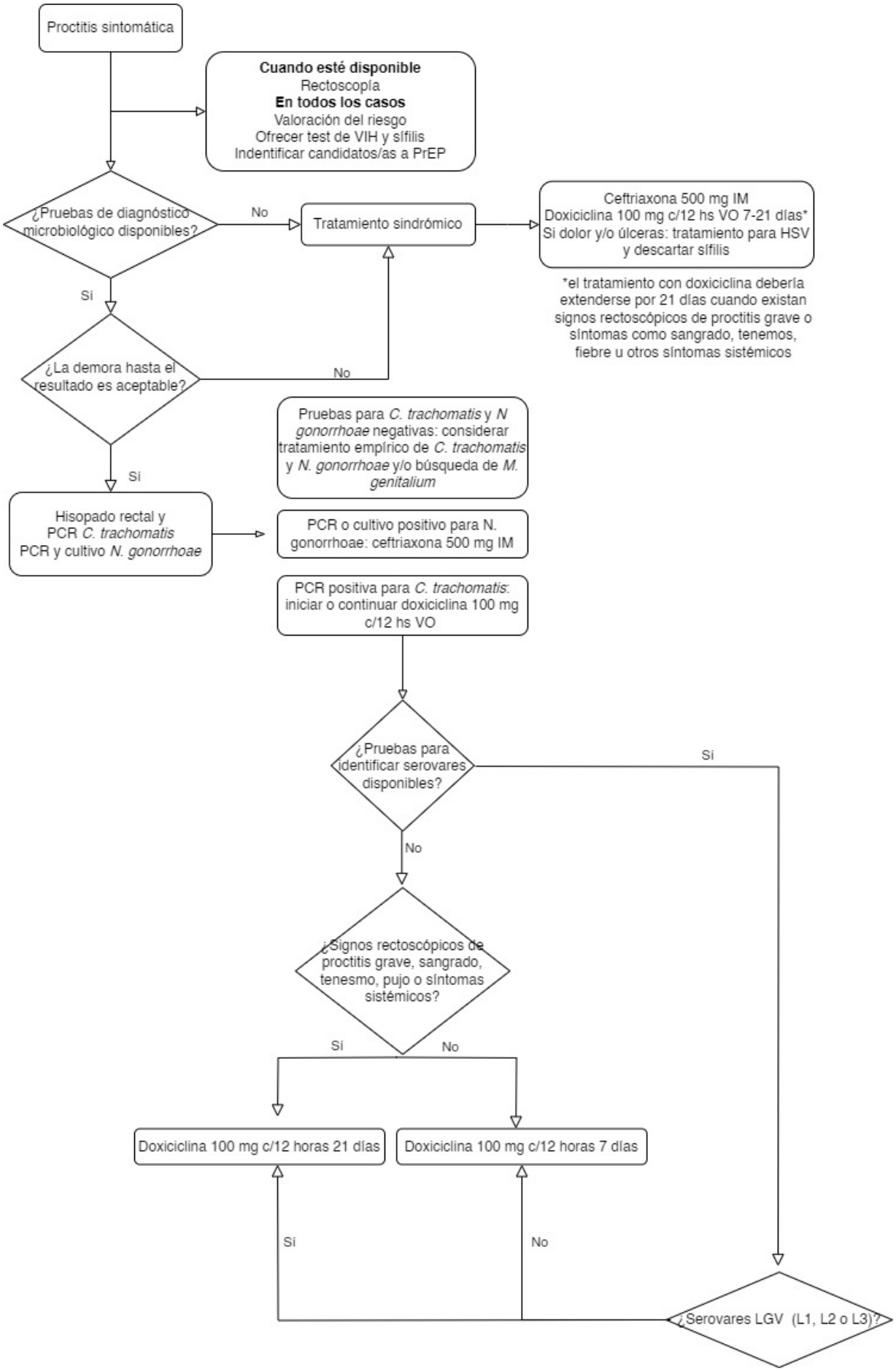
Tabla 1. Tratamiento antimicrobiano de la proctitis

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 [3] En personas con peso > 150 kg aumentar la dosis de ceftriaxona a 1 g	Si se detecta *C. trachomatis* serovar LGV, y/o en presencia de signos rectoscópicos de proctitis grave o síntomas como pujos, secreción, tenesmo, sangrado, fiebre o compromiso sistémico extender el tratamiento con **doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 21 días.**[3] En presencia de úlceras, agregar tratamiento para herpes anorrectal y descartar sífilis.

Proctitis o infección anorrectal asintomática por *N. gonorrhoeae*	Ceftriaxona 500 mg IM- única dosis (*ver capítulo gonorrea)* En personas con peso > 150 kg aumentar la dosis de ceftriaxona a 1 g En caso de alergia a betalactámicos: gentamicina 240 mg IM + azitromicina 2 g en dosis única [18,19] En caso de contraindicación de terapia parenteral Cefixima 800 mg en dosis única [3]	
Proctitis o infección anorrectal asintomática por *C. trachomatis*	De elección Doxiciclina 100 mg VO c/12 hs. por 7 días [3,20] Alternativamente [3] Azitromicina 1 g dosis única ó Levofloxacina 500 mg/día vía oral por 7 días	En caso de confirmación o alta sospecha de LGV, ej: presencia de signos rectoscópicos de proctitis grave o síntomas como pujos, secreción, tenesmo, sangrado, (fiebre o compromiso sistémico) extender el tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas vía oral por 21 días.
M. genitalium	Doxiciclina 100 mg VO c/12 hs x 7 días + Moxifloxacina 400 mg/día por 7 días [21]	Los fracasos de tratamiento con azitromicina pueden estar ligados a cepas resistentes a macrólidos. (aproximadamente 50% son resistentes a azitromicina [21]) *Ver Capítulo Infecciones por Mycoplasma genitalium*
Proctitis herpética	Primer episodio: Aciclovir 400 mg cada 8 horas vía oral por 7-10 días o Valaciclovir 500 mg cada 12 horas por 7-10 días Recurrencias: Aciclovir 400 mg cada 8 horas vía oral o Aciclovir 800 mg cada 12 horas por 3-5 días, similar a herpes genital[22]	En personas con 6 o más episodios de herpes genital o anorrectal en el último año (o con un menor número de episodios, pero afectación significativa de la calidad de vida), considerar tratamiento supresivo.
Proctitis sifilítica	Penicilina G benzatínica 2,4 millones UI IM. Una a tres dosis según el estadio.	Ver capítulo Sífilis

* Estudios observacionales han demostrado que la doxiciclina es más eficaz para la infección rectal por *C. trachomatis* que la azitromicina [23,24] y un estudio aleatorizado para el tratamiento de la infección por chlamydia rectal entre HSH reportó una cura microbiológica del 100% con doxiciclina y del 74% con azitromicina [20] por lo que doxiciclina es el tratamiento de elección hoy en día para proctitis y la infección rectal asintomática por *C. trachomatis*.

ALGORITMO DE MANEJO DE PROCTITIS



BIBLIOGRAFÍA

1. Assi R, Hashim PW, Reddy VB, Einarsdottir H, Longo WE. Sexually transmitted infections of the anus and rectum. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15262-15268. doi:10.3748/wjg.v20.i41.15262

2. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. *Lancet*. 1998;351 Suppl 3:S5-S7.

3. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1

4. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación. Uso de PrEP como parte de la estrategia de Prevención combinada - Recomendaciones y directrices clínicas para equipos de salud. Edición 2022. Published online 2022. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-08/Guia_Uso_de_PrEP_como_parte_estrategia_prevencion_combinada.pdf

5. Barletta, José, Maulen, Sergio, Cuello, Alejandra Sofía, Díaz, Natalia A, Ricart, Javier, Fridman, Vanesa. Profilaxis preexposición. In: Sociedad Argentina de Infectología, ed. *Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral - Versión 8.0 Diciembre 2023*. ; 2023. Accessed February 2, 2024. https://drive.google.com/file/d/1kLWEcvbqsrnLoA7MjCwNtAfst9LINqvx/view

6. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *New England Journal of Medicine*. 2022;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa2207323

7. Pallawela SNS, Sullivan AK, Macdonald N, et al. Clinical predictors of rectal lymphogranuloma venereum infection: Results from a multicentre case-control study in the UK. *Sexually Transmitted Infections*. 2014;90(4):269-274. doi:10.1136/sextrans-2013-051401

8. Leeyaphan C, Ong JJ, Chow EPF, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Doxycycline Efficacy for Rectal Lymphogranuloma Venereum in Men Who Have Sex with Men. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1778-1784. doi:10.3201/eid2210.160986

9. Bissessor M, Fairley CK, Read T, Denham I, Bradshaw C, Chen M. The etiology of infectious proctitis in men who have sex with men differs according to HIV status. *Sex Transm Dis*. 2013;40(10):768-770. doi:10.1097/OLQ.0000000000000022

10. Mitjà O, Alemany A, Marks M, et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet*. 2023;401(10380):939-949. doi:10.1016/S0140-6736(23)00273-8

11. Santos AL, Coelho R, Silva M, Rios E, Macedo G. Infectious proctitis: a necessary differential diagnosis in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(2):359-362. doi:10.1007/s00384-018-3185-5

12. Steed JM, Henry-Okafor Q, Pitts CJ. Proctitis in Men Who Have Sex with Men. *Nurs Clin North Am*. 2020;55(3):325-335. doi:10.1016/j.cnur.2020.05.003

13. Heiligenberg M, Rijnders B, Schim van der Loeff MF, et al. High prevalence of sexually transmitted infections in HIV-infected men during routine outpatient visits in the Netherlands. *Sex Transm Dis*. 2012;39(1):8-15. doi:10.1097/OLQ.0b013e3182354e81

14. Annan NT, Sullivan AK, Nori A, et al. Rectal chlamydia--a reservoir of undiagnosed infection in men who have sex with men. *Sex Transm Infect*. 2009;85(3):176-179. doi:10.1136/sti.2008.031773

15. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención Combinada del VIH y las ITS - Recomendaciones para la implementación. Edición 2022. Published online 2022. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-08/Prevencion_combinada_del_VIH_y_las_ITS.pdf

16. Lunny C, Taylor D, Hoang L, et al. Self-Collected versus Clinician-Collected Sampling for Chlamydia and Gonorrhea Screening: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132776. doi:10.1371/journal.pone.0132776

17. 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. Cercenado Mansilla, E, Cantón Moreno, R, eds. Published online 2019. Accessed July 1, 2024. https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia24a.pdf

18. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1083-1091. doi:10.1093/cid/ciu521

19. 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*. 2020;26(2):207-212. doi:10.1016/j.cmi.2019.08.004

20. Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Newman LM, et al. Doxycycline Versus Azithromycin for the Treatment of Rectal Chlamydia in Men Who Have Sex With Men: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):824-831. doi:10.1093/cid/ciab153

21. Wood GE, Bradshaw CS, Manhart LE. Update in Epidemiology and Management of Mycoplasma genitalium Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2023;37(2):311-333. doi:10.1016/j.idc.2023.02.009

22. World Health Organization. *Guidelines for the Management of Symptomatic Sexually Transmitted Infections*.; 2021. Accessed September 1, 2021. https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1355614/retrieve

23. Kong FYS, Tabrizi SN, Law M, et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):193-205. doi:10.1093/cid/ciu220

24. Dukers-Muijrers NHTM, Wolffs PFG, De Vries H, et al. Treatment Effectiveness of Azithromycin and Doxycycline in Uncomplicated Rectal and Vaginal Chlamydia trachomatis Infections in Women: A Multicenter Observational Study (FemCure). *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1946-1954. doi:10.1093/cid/ciz050

Capítulo 5

INFECCIONES CERVICOVAGINALES

Autores:
Miguel Tilli, Ana Laura Arias,
Adriana Basombrío

sadi

CONTENIDO

1. **Microbioma vaginal e infecciones cervicovaginales**
2. **Infecciones endógenas**
   a. Vaginosis bacteriana
   b. Candidiasis vulvovaginal
   c. Otras infecciones menos frecuentes (vaginitis aeróbica, vaginosis citolítica y lactobacilosis)
3. **Infecciones exógenas**
   a. Tricomoniasis
   b. *Chlamydia trachomatis*
   c. *Neisseria gonorrhoeae*
   d. *Mycoplasma genitalium*

1. MICROBIOMA VAGINAL E INFECCIONES CERVICOVAGINALES

La microbiota vaginal (MV) es un microecosistema intrincado y dinámico que constantemente sufre fluctuaciones durante el ciclo menstrual y durante todas las etapas de la vida de la mujer.[1,2]

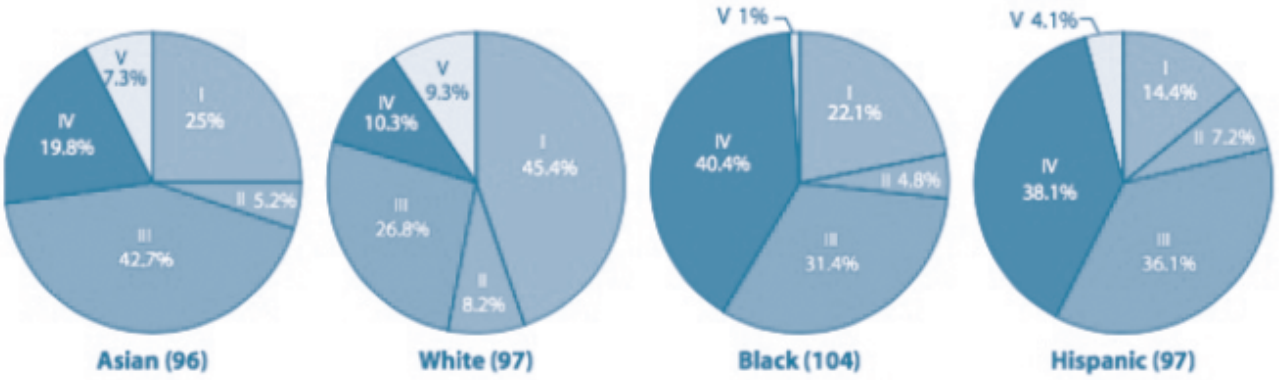
La MV saludable está dominada por *Lactobacillus* spp. que produce varios compuestos antimicrobianos. La producción de ácido láctico, H2O2, bacteriocinas y otros agentes inhibidores permiten preservar la integridad del epitelio vaginal y mejorar el sistema inmune local, disminuyendo el riesgo de transmisión del VIH y otras ITS.[3]

La vagina alberga una comunidad microbiana compleja que subsiste en una relación simbiótica con el huésped. Así, el medio ambiente natural originario, los microorganismos y sus genomas en conjunto componen todo el hábitat, también conocido como **microbioma vaginal**. A diferencia del concepto de microbiota, el microbioma incluye no solo los microorganismos cultivables, sino el **genoma** de todos aquellos que están presentes en ese nicho ecológico.[4]

En las mujeres en edad reproductiva, los cambios fisiológicos, como los cambios en los niveles hormonales, provocan fluctuaciones en la MV. Además, la MV difiere en gran medida entre individuos y las diferencias se deben a variaciones en la actividad sexual, hábitos de higiene genital, estrés crónico, uso de métodos contraceptivos, variaciones regionales, raza y otros factores.[5]

El estudio actual del microbioma mediante biología molecular (técnicas metagenómicas) ha generado un nuevo paradigma en el conocimiento de la ecología vaginal.

Según los estudios de secuenciación de alto rendimiento, existen cinco tipos de estado comunitario (CST) en términos del microbioma vaginal. Específicamente, la investigación desarrollada por Ravel y col. y publicada en el 2011 sobre 396 mujeres asintomáticas de América del Norte de cuatro grupos étnicos ilustra que la mayoría de los microbiomas vaginales están dominados por una o varias especies de *Lactobacillus* y se clasifican en cinco CST (vaginotipos). Los CST I, II, III y V están dominados por *L. crispatus, L. gasseri, L. iners y L. jensenii,* respectivamente, mientras que el CST IV se refiere a una alta diversidad de la comunidad microbiana caracterizada por bacterias anaerobias obligadas. En la figura 1. se describe la composición de la MV de acuerdo a la raza, basados en estudios metagenómicos:[6]



La importancia de la MV se podría resumir en los siguientes aspectos:

Los constituyentes de la MV forman parte del sistema inmunológico natural o innato

Su normalidad previene de la adquisición de infecciones de transmisión sexual (ITS), como por ejemplo VIH, VPH, herpes simplex, etc.

Su alteración puede conducir a la aparición de infecciones endógenas del tracto genital inferior (TGI) y facilitar su recurrencia (ej.: vaginosis bacteriana, candidiasis vulvovaginal y vaginitis aeróbica)

Al prevenir el establecimiento de infecciones exógenas y/o endógenas, también se previene complicaciones relacionadas, tanto en la mujer no embarazada como en la gestante (enfermedad inflamatoria pélvica, parto prematuro, etc.).

Variaciones étnicas y vaginotipos

Estos estudios iniciales de Ravel y col. fueron luego ampliados y profundizados en su estructura, composición e interrelación con los estudios VALENCIA e ISALA.7, 8

En cuanto al contenido vaginal normal, está originado de un trasudado de la pared vaginal y moco cervical y suele ser de aspecto claro, blanquecino, viscoso, inodoro, homogéneo o con pequeños flóculos. En período periovulatorio es más filante (aspecto clara de huevo). En relación a las células observadas por microscopía es habitual observar polimorfonucleares (PMN) en < de 10 por campo de 400x (respuesta inflamatoria) y células epiteliales con bordes enteros.

La población de microorganismos presentes en la vagina de mujeres sanas es compleja e incluye bacterias aerobias y anaerobias, hongos y mollicutes (Micoplasmas). Estos últimos en especial *M. hominis, U. urealyticum* y *M. parvum son* microorganismos que colonizan el tracto genital sin generar patología, a diferencia de *M. genitalium*, considerado actualmente como un patógeno de transmisión sexual emergente. [9,10]

Es importante también distinguir la diferencia entre **colonización** e **infección.** En la infección existe presencia y replicación de microorganismos en los tejidos del huésped.

La interacción puede ser muy variable dependiendo de factores como las características del microorganismo (MO), la cantidad del inóculo y factores dependientes del huésped como la respuesta inmunitaria. La enfermedad infecciosa es por tanto la expresión clínica de la infección. En cambio, en la colonización existe presencia de MO sin producir enfermedad clínica o subclínica.

La "disbiosis vaginal" se refiere a cualquier condición en la que se altera la microbiota vaginal, sea o no sintomática, o esté o no definida como vaginosis bacteriana.

Alteraciones fisiológicas y modificaciones en situaciones especiales de la MV

1. **Modificaciones fisiológicas**

   • Recién nacida

   • Niñez hasta etapa prepuberal

   • Edad reproductiva

   • Embarazo

   • Postmenopausia

   • Menstruación

2. **Situaciones especiales**

   • Ingesta de antimicrobianos

   • Higiene genital

   • Métodos anticonceptivos

   • Inicio de las relaciones sexuales

   • Tipo de relaciones sexuales

   • Uso de tampones y protectores diarios

   • Uso de copa menstrual

   • Uso de pesarios

   • Uso de geles lubricantes

   • Uso de estrógenos locales

Por último, debemos destacar la importancia de las biopelículas o biofilms (BP) en el impacto sobre las infecciones del TGI, principalmente en las endógenas. Las BP son comunidades microbianas adheridas a la superficie epitelial incrustadas en una matriz extracelular de producción propia. Son de gran importancia médica porque disminuyen la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos y aumentan la propagación de la resistencia a los antimicrobianos. Más recientemente, las BP también se han implicado en las infecciones vaginales, en particular la vaginosis bacteriana (VB) y en candidiasis vulvovaginal (CVV), particularmente en el contexto del fracaso del tratamiento y la recurrencia. Las recientes investigaciones están focalizadas en discutir el impacto de las biopelículas en el manejo y tratamiento de la VB y CVV recurrente y desarrollo de nuevas terapias dirigidas a éstas.[11]

En la fisiopatología de las infecciones cérvicovaginales (ICV) intervienen fundamentalmente factores del huésped con su carga genética y hábitos, pero también de los MO con su virulencia y mecanismos de resistencia como la formación de BP.

Teniendo en cuenta ciertas características de los MO 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. Algunas diferencias más relevantes entre ellas:[12]

Infecciones endógenas

- Los microorganismos pueden forman parte de la microbiota vaginal habitual
- Los factores del huésped son importantes en la fisiopatología
- Tienden a ser recurrentes
- La transmisión sexual no juega un rol relevante

Infecciones exógenas

- Los microorganismos nunca forman parte de la microbiota vaginal habitual
- En algunos casos producen infecciones persistentes
- La transmisión sexual juega un rol importante
- Los factores del microorganismo son importantes en la fisiopatología

Para realizar un correcto diagnóstico resulta fundamental la confección de una historia clínica dirigida, con inclusión en la anamnesis de datos como el comportamiento sexual de la paciente, sus hábitos de higiene o aspectos psicológicos, entre otros. A continuación, es importante un correcto examen físico con la posibilidad de incluir en el consultorio herramientas útiles y simples como las tiras reactivas de pH, el hidróxido de potasio (KOH) y la microscopía en fresco.[44] Por último, en el nivel de complejidad diagnóstica más elevado, disponemos de variados métodos de laboratorio como los cultivos o pruebas moleculares que nos brindarán diagnósticos más definitivos.

Es importante tener presente que el hallazgo objetivo de signos de inflamación vulvar con resultados de laboratorio negativos para microorganismos patógenos, nos obliga a descartar otras causas de vulvovaginitis no infecciosas como las irritativas, alérgicas, atróficas, etc.

2. INFECCIONES ENDÓGENAS

a. Vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana (VB) es la infección vaginal más frecuente en mujeres en edad reproductiva. El diagnóstico y/o tratamiento incorrecto puede favorecer la aparición de complicaciones obstétricas y ginecológicas, aún si cursa de forma asintomática. Las recurrencias son frecuentes por tratarse de infección endógena.[12,46]

Etiología. Se puede describir como un desastre ecológico de la microbiota vaginal (MV). La etiología es polimicrobiana. Se caracteriza por un sobrecrecimiento de bacterias principalmente *G. vaginalis*, anaerobios (*Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp), *U. urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, entre otros, que conducen a un desplazamiento de los lactobacilos y a un incremento del pH vaginal. Recientemente se ha demostrado por PCR la presencia de otras bacterias no cultivables en mujeres con VB (Ej. *Atopobium vaginae*).[13]

Factores de riesgo. Se han descrito numerosos factores de riesgo asociados a VB como edad (reproductiva), raza (negra), tabaquismo, uso de DIU, lavado vaginal interno, cunnilingus, cambio de pareja sexual. Es más prevalente en mujeres que tienen sexo con mujeres. Por el contrario, podrían ser protectores el uso consistente de preservativo como así también de anticonceptivos orales.[14]

Complicaciones.

Obstétricas: abortos (1° y 2° trimestre), partos prematuros, rotura prematura de membranas, corioamnionitis, infecciones puerperales e infecciones post cesárea.[15]

Ginecológicas: asociación con enfermedad inflamatoria pélvica (EPI), infecciones postoperatorias, facilita la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales, facilita la adquisición y transmisión del VIH y otras ITS.[16,17,18,19,20,21]

Manifestaciones clínicas. Puede ser asintomática entre un 35-50% de los casos. Generalmente se manifiesta con flujo con olor (homogéneo grisáceo, blanquecino o amarillento, con el "signo de la pincelada"), dispareunia, ardor, prurito, menstruación con fetidez. Raramente existen signos de vulvitis.

Diagnóstico. 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.[14,22]

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

- Examen con espéculo: las características del flujo no siempre son típicas pero nos ayudan a orientarnos hacia el diagnóstico.
- Determinación de pH vaginal (> 4.5) y prueba de aminas con KOH 10% positiva
- Microscopía en fresco (visualización de clue cells y ausencia de respuesta inflamatoria)
- Pruebas rápidas: OSOM BV Blue (niveles de sialidasa) o Fem Exam Card (Prolina aminopeptidasa) u otras. Estas se encuentran disponibles solo en algunos países.

Criterios de Amsel: Son suficientes 3 de los 4 criterios para el diagnóstico: **(1)** flujo homogéneo **(2)** ph >4.5 **(3)** prueba de aminas positiva **(4)** presencia de clue cells.[23]

b) Pruebas de labo ratorio:

- Microscopía (con tinción):

Criterios de Nugent: Considerados actualmente como el "gold standard" para el diagnóstico, se basan en las características microscópicas luego de la tinción con técnica de Gram de los extendidos vaginales. Según características morfológicas microscópicas (presencia de *Lactobacillus spp., Gardnerella vaginalis o Mobiluncus* spp) se establece un score (**1 a 3:** microbiota habitual/**4 a 6:** microbiota intermedia/**7 a 10:** vaginosis bacteriana).[24]

Criterios de Hay y Ison: Basados en el Gram según características morfológicas microscópicas:[25]

TIPO 0: Ausencia de lactobacilos sin desplazamiento de la microbiota (ingesta de antimicrobianos). Sólo 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, ej. presencia de cocos GRAM + (vaginitis aeróbica).

En algunos países ya están utilizando las pruebas biomoleculares para el diagnóstico de VB, aunque creemos que con las herramientas clásicas se puede llegar al diagnóstico con alta exactitud y además, solo se recomienda el uso de éstas en pacientes sintomáticas.

El cultivo no es recomendable para el diagnóstico de vaginosis bacteriana

Tampoco la citología con tinción de Papanicolaou es la herramienta de elección.

Tratamiento [14,22,26,12]

ANTIMICROBIANO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA	DOSIS	DURACIÓN
Metronidazol		500 mg c/ 12 Hs	7 días
Metronidazol (gel)		0.75%	5 días
Clindamicina (crema)	Clindamicina (oral)	2%	7 días
	Clindamicina (óvulos)	300 mg 2/día	7 días
	Tinidazol (oral)*	100 mg 1/noche	3-7 días
	Tinidazol (oral)*		
	Secnidazol (oral)*	2g	2 días
		1g 1/día	5 días
		2g	monodosis

* metronidazol gel 0.75% ya no está disponible en Argentina. Tinidazol y Secnidazol están discontinuados. Serían una opción en caso de volver a estar disponibles.

Se recomienda una evaluación clínica al mes del tratamiento para constatar la resolución del cuadro. El empleo de la medición de pH y la prueba de aminas para este fin es altamente efectivo.

Rol de la terapia supresiva y adyuvante en vaginosis bacteriana recurrente

Se define vaginosis bacteriana recurrente (VBR) a la aparición de 3 o más episodios de VB dentro de 1 año. La frecuencia de recurrencia luego del tratamiento suele ser alta, con cifras reportadas de hasta el 30% a los 3 meses y del 80% a los 9 meses. [12]

La evidencia disponible sugiere que la VBR podría deberse a una **reinfección** o a una **recaída**. La reinfección podría ocurrir por vía endógena o exógena y ésta última, debido a la colonización por microorganismos asociados a VB de la pareja sexual. Por otro lado, la teoría de la recaída propone que la recurrencia ocurriría debido a la incapacidad de restablecer una microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus* o a un tratamiento ineficaz.

El mecanismo exacto por el cual se producen las recurrencias no se encuentra totalmente clarificado al día de la fecha, aunque sí está establecido que el origen de la recurrencia suele ser multifactorial, donde existen componentes asociados al huésped como su carga genética o hábitos, y factores vinculados a los microorganismos como su virulencia o capacidad de generar biofilms.

En los casos de VB recurrente se recomienda realizar la confirmación por estudios microbiológicos, investigar probables factores de riesgo modificables y evaluar cambios en el esquema AM a utilizar.

Se ha demostrado que la suspensión del lavado vaginal interno, el uso consistente de preservativo y la abstinencia sexual a posteriori del tratamiento de VB aumentan las tasas de curación y disminuyen los índices de recurrencia.

Algunos autores sugieren realizar una **terapia supresiva** con metronidazol gel durante 4 a 6 meses, luego del tratamiento inicial convencional. Esta terapia permitiría disminuir la tasa de la recurrencia de VB, sin embargo, se debe tener en cuenta el aumento en los episodios de candidiasis vulvovaginal.[27]

Existen otras terapias adyuvantes como los disruptores de biopelículas (ácido bórico), restauradores del pH vaginal (ácido ascórbico y ácido láctico) o el uso de probióticos (vía vaginal u oral).

El uso de ácido bórico en combinación con nitroimidazoles en casos de VBR ha demostrado generar la disrupción de biofilms en VB y candida. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de un esquema adyuvante con ácido bórico recomendado y con aval científico de estudios prospectivos, aunque algunos autores como

Jack Sobel y cols. en un estudio retrospectivo observaron beneficios con el uso del mismo como adyuvante.

En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 142 pacientes, luego de la cura de un episodio reciente de VB con metronidazol o clindamicina se utilizó **vitamina C (ácido ascórbico)** en 74 pacientes o placebo en 68 pacientes como profilaxis durante seis ciclos menstruales. Este estudio mostró que el uso regular de comprimidos vaginales de ácido ascórbico de 250 mg durante 6 días al mes post-menstruo durante 6 meses, después del tratamiento exitoso VB, reduce a la mitad el riesgo de recurrencia del 32,4% al 16,2% (P = 0,024).

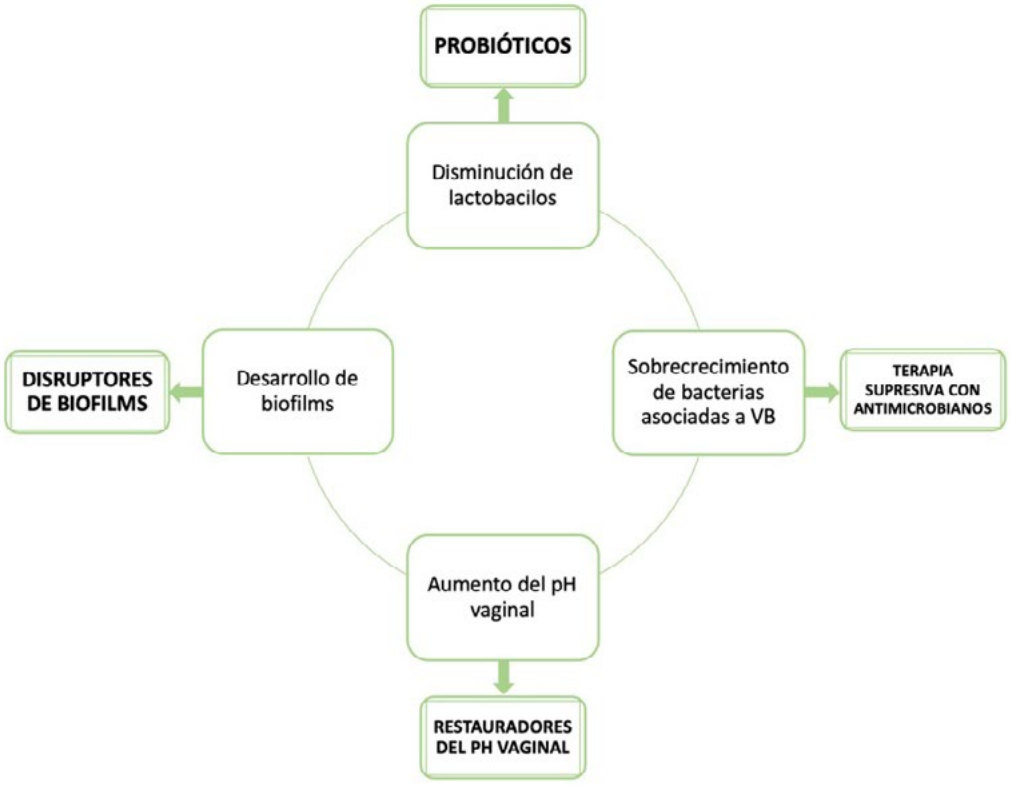
Hasta la fecha, no se dispone de estudios de calidad científica que avalen el uso del ácido láctico como tratamiento adyuvante en VBR, sin embargo actualmente se encuentra en desarrollo un estudio prospectivo que podría ofrecer resultados alentadores.

Los **probióticos** se definen como microorganismos vivos que, administrados en cantidad adecuada, pueden otorgar al huésped un beneficio para su salud.

A lo largo de estos años los ensayos clínicos realizados con probióticos, tanto por vía oral como vaginal, han reportado una gran variabilidad en sus resultados en lo que respecta a respuestas al tratamiento. Debemos considerar que muchos de ellos fueron realizados en forma no comparativa, no aleatoria y con un pequeño número de pacientes. Es importante considerar que los probióticos pueden tener distinto efecto in vitro que in vivo, y para que puedan ejercer su efecto beneficioso a nivel del microbioma vaginal deben ser funcionales, más allá de estar presentes. Es decir, que las especies de lactobacilos deben producir sus efectores bioquímicos (bacteriocinas, ácido láctico y peróxido de hidrógeno fundamentalmente) para facilitar el re-establecimiento del microbioma vaginal.

De los estudios publicados sobre el uso de probióticos de VBR se encuentra uno reciente que se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en fase 2b que evalúa la capacidad de *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactin-V) para prevenir la recurrencia de la VB luego del tratamiento convencional; se indicó el producto durante 11 semanas con un seguimiento hasta la semana 24.[29] El uso de Lactin-V después del tratamiento con metronidazol vaginal resultó en una incidencia significativamente menor de recurrencia de VB comparado con el placebo a las 12 semanas.

En cuanto al uso de probióticos por vía oral, recientemente se ha publicado un ensayo clínico con metodología adecuada, que utilizó un preparado con una combinación de varios lactobacilos administrados en forma oral luego del tratamiento de VB, y reportó una reducción de las recurrencias de VB[30]. Se necesitan, sin embargo, más estudios para poder recomendarlos en forma categórica.



Opciones terapéuticas actuales y en estudio para vaginosis bacteriana recurrente

En cuanto a las investigaciones actuales focalizadas en el tratamiento de VBR, el trasplante de microbioma vaginal se insinúa como una nueva estrategia promisoria.[31]

b. Candidiasis vulvovaginal

Candida albicans es responsable del 80 al 92% de los episodios de candidiasis vulvovaginal y *C. glabrata* de casi todo el resto. Puede aislarse con menor frecuencia *C. krusei, C. tropicalis* y *C. subtropicalis*.

Candida spp. se identifica en el tracto genital inferior en 10 al 20% de las mujeres sanas en edad fértil, 6 al 7% de las mujeres menopáusicas y del 3 al 6% de las niñas pre-púberes. **Su identificación no es necesariamente indicativa de enfermedad** ya que el diagnóstico de candidiasis vulvovaginal (CVV) requiere la presencia de signos y síntomas característicos.

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 dificultosos.

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 3-4 episodios en un período de 12 meses (6-9% de las mujeres).[32]

La CVV se considera un trastorno multifactorial, donde una composición de microbiota vaginal desequilibrada, factores predisponentes del huésped y la genética, así como las cepas de Cándida, probablemente favorecerá el inicio de la enfermedad. [33]

La siguiente clasificación se basa en hallazgos clínicos, microbiológicos, factores del huésped y respuesta al tratamiento:

La **CVV esporádica**[34] usualmente ocurre sin un elemento precipitante identificable, aunque se han descrito algunos factores predisponentes como diabetes mellitus, uso de antibióticos de amplio espectro, aumento de los niveles de estrógeno (embarazo y terapia hormonal sustitutiva con estrógenos), inmunosupresión, estrés.

La **CVV recurrente** se debería a una recaída por la persistencia de *Cándida spp* en el contenido vaginal o a la reinfección endógena con una misma cepa. Los factores predisponentes podrían ser la alteración en la inmunidad de la mucosa vaginal local y la susceptibilidad genética.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas característicos son el prurito vulvar, dolor o quemazón, descarga vaginal (en general escasa, blanca, grumosa, adherente y con aspecto de leche cuajada o queso tipo ricota, sin olor) eritema y edema vulvovaginal, excoriaciones y fisuras vulvares por rascado, disuria, dispareunia, depresión y ansiedad en aquellas pacientes con cuadros recurrentes que alteran su calidad de vida.

Diagnóstico. Si bien el examen con espéculo es una herramienta de orientación diagnóstica, no en todos los casos el flujo vaginal se manifiesta en forma típica [14, 22, 35, 12, 36,37]. El pH vaginal y la prueba de aminas se utiliza para la orientación diagnóstica en la atención primaria de la salud. La CVV suele cursar con pH vaginal normal (< 4.5) y prueba de aminas negativa.

El examen microscópico constituye una herramienta muy importante para dicho fin, y en la gran

mayoría de los casos permite arribar al diagnóstico con exactitud. Las levaduras, hifas y pseudohifas de *Cándida* spp. pueden visualizarse en el examen microscópico en fresco o con tinción de Gram.

Se recomienda el cultivo sólo en los siguientes escenarios:

1– Mujeres con clínica de candidiasis vulvovaginal y examen microscópico negativo.

2– Mujeres con CVVR, ya que podría tratarse de una infección por especies no albicans y/o resistentes a los azoles (mediante antifungigrama).

Los métodos moleculares 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 comprobado que ofrezcan ningún beneficio sobre el cultivo.

Tratamiento

El régimen de tratamiento difiere si la mujer tiene una infección no complicada (90%) o complicada (10%). En la siguiente tabla se detallan los criterios clínicos y micológicos utilizados para la clasificación de la CVV.

	No complicada	Complicada
Severidad de los síntomas	Leves o moderados	Severos
Frecuencia	Esporádica	Recurrente (≥ 3-4 episodios/años)
Microorganismo	*Cándida albicans*	Especies no albicans
Huésped	sin antecedentes de relevancia	Diabetes mal controlada, infecciones recurrentes, inmunocompromiso, embarazo.

Las infecciones no complicadas por lo general responden en pocos días y algunas pacientes pueden inclusive, espontáneamente y sin mediar tratamiento, remitir su signo-sintomatología. En aquellas con formas clínicas severas, en cambio, es recomendable el uso complementario de antimicóticos locales (inclusive asociados a corticoides) o el uso de violeta de genciana para permitir un más rápido alivio de la sintomatología cuando se elige la vía sistémica como opción de tratamiento.

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 más importantes a la hora de prescribir el tratamiento. A continuación se esquematizan los esquemas terapéuticos propuestos para CVV no complicada y complicada, respectivamente.[14,22,35.12.37]

Tratamiento de CVV no complicada

Tratamiento	Antimicótico	Presentación	Posología	Duración
Tópico	clotrimazol 1%	crema vaginal	5 g 1 vez por día	7-14 días
	clotrimazol 2%	crema vaginal	5 g 1 vez por día	3 días
	clotrimazol 500 mg	ovulo vaginal	monodosis	1 día
	clotrimazol 200 mg	ovulo vaginal	1 vez por día	3 días
	miconazol 2%	crema vaginal	5 g 1 vez por día	7 días
	miconazol 200 mg	óvulo vaginal	1 vez por día	3 días
	miconazol 1200 mg	óvulo vaginal	monodosis	1 día
	tioconazol 6.5%	ungüento	5 g monodosis	1 día
	butoconazol 2%	crema vaginal	5 g monodosis	1 día
	terconazol 0.4%	crema vaginal	5 g 1 vez por día	7 días
	terconazol 0.8%	crema vaginal	5 g 1 vez por día	3 días
Oral				
Recomendado	fluconazol 150 mg	comp	monodosis	1 día
Alternativa	itraconazol 200 mg	comp	1 comp c/12 Hs	1 día

Tratamiento de CVV complicada

1–	**Síntomas severos o inmunocompromiso**
ORAL Fluconazol 150 mg (VO) cada 72 hs por 3 dosis TÓPICO Azol tópico (clotrimazol, miconazol, terconazol) V 1-2 veces al día durante 7-14 días	
2–	**Embarazo**
Azol tópico (clotrimazol o miconazol) V durante 7 días Nistatina 100.000 UI V durante 14 días **ADVERTENCIA: El uso de derivados triazólicos por vía oral está asociado a malformaciones fetales, por lo que se contraindican.**	
3–	**No albicans: *C. glabrata***
Ácido bórico 600 mg V durante 14 días Nistatina 100.000 UI V durante 14 días	
4–	**No albicans: *C. krusei***
TÓPICO * Azol tópico (clotrimazol, miconazol, terconazol) V 1-2 veces al día durante 7-14 días ORAL Itraconazol 200 mg VO cada 12 hs durante 7-14 días Ketoconazol 400 mg/día VO durante 7-14 días	

VO: vía oral, **V:** intravaginal.

*El tratamiento tópico es la primera línea debido a la toxicidad variable de los agentes orales.

Tratamiento de CVV recurrente

Para el enfoque global de la paciente con CVVR debemos tener en cuenta:

- Confirmación diagnóstica (estudios microbiológicos, por lo menos 3 que documenten que se trata de una CVV)
- Tratamientos previos (drogas, vía, dosis y duración; si ya hizo terapia supresiva)
- Identificación de factores que podrían predisponer:

1. Huésped:

Modificables: estrés, inmunosupresión, DBT, uso de ATB o corticoides, IMC, dieta, etc.

No modificables: edad, raza, polimorfismos genéticos, etc.

2. Microorganismo: especie de *Cándida*, antifungigrama, asociada con otras infecciones endógenas y/o ITS.

- Se debe considerar ofrecer una terapia supresiva a fin de que la paciente permanezca asintomática durante este período y en algunas de ellas, se logre la remisión definitiva del cuadro.

No se han realizado hasta la fecha estudios randomizados que comparen diferentes regímenes terapéuticos. El tratamiento en pacientes con CVVR consiste en una primera fase de **inducción** y una segunda fase de **mantenimiento**, y ambas forman parte de la terapia supresiva.

1– **Régimen para *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis***
Fase de inducción **Oral** Fluconazol 150 mg (VO) cada 72 hs por 3 dosis Itraconazol 200 mg c/12 hs durante 3 días **Local** 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 Butoconazol 2% (crema vaginal) por 1 noche **Fase de mantenimiento** **Oral** Fluconazol 150 mg (VO) semanal durante 6 meses Itraconazol 100-200 mg/día durante 6 meses **Local** Miconazol 1200 mg (óvulos vaginales) semanal durante 6 meses
2– **Régimen para *C. glabrata***
Fase de inducción Ácido bórico (cápsulas o tabletas vaginales 600 mg) 1 x día durante 14 días Nistatina (tabletas vaginales 100.000 UI) 1 x día durante 14 días **Fase de mantenimiento** Ácido bórico: no se dispone de estudios que ofrezcan opciones para la fase de mantenimiento por lo que en estos casos recomendamos en base a la experiencia personal un esquema en dosis decrecientes de ácido bórico en tabletas vaginales (mes 1 y 2: 3 veces por semana; mes 3 y 4: 2 veces por semana; mes 5 y 6: 1 vez por semana). Este esquema también podría llegar a utilizarse en CVVR debido a la especie *C. albicans* debido a la buena respuesta clínica. Nistatina (tabletas vaginales 100.000 UI) 14 noches/mes durante 6 meses.
3– **Régimen para *C. krusei***
Fase de inducción Cualquiera de los regímenes descritos excepto fluconazol **Fase de mantenimiento** Cualquiera de los regímenes descritos excepto fluconazol
4– **Régimen para especies de *cándida* resistentes a azoles**
Ácido bórico (esquema recomendado para *C. glabrata*) Nistatina (esquema recomendado para *C. glabrata*)

Nuevas drogas antimicóticas

Actualmente, en algunos países, se dispone de nuevas drogas antimicóticas como el ibrexafungerp o el oteseconazol, con mecanismo de acción diferente a las drogas ya conocidas, que demostraron eficacia en estudios prospectivos, aleatorizados y controlados.[38,39]

Seguimiento. En CVV esporádica, se recomienda seguimiento sólo en caso de persistir los síntomas. En cambio en CVVR, en cualquiera de los esquemas mencionados las pacientes pueden presentar durante el seguimiento episodios de recurrencia. Se sugiere en estos casos una nueva evaluación clínica/microbiológica a fin de considerar una nueva terapia supresiva previa evaluación de factores del huésped que puedan favorecer la aparición del cuadro (inmunosupresión, diabetes, estrés, entre otros).

Manejo de la pareja sexual. No se recomienda el tratamiento de la pareja ya que está demostrado que la actividad sexual no es causa de infección o reinfección. Sin embargo, en algunas oportunidades las parejas sexuales de mujeres con colonización por *Cándida* spp o episodios de CVV pueden desarrollar cuadros de balanopostitis que cursan con prurito, ardor y eritema postcoital (reacción de hipersensibilidad). Se puede recomendar la higiene post-coital, el uso tópico de antimicóticos o la consulta con un especialista.

c. Otras infecciones endógenas menos frecuentes

Como ya se comentó anteriormente, las infecciones vaginales prevalentes en la mujer en edad reproductiva son vaginosis bacteriana (VB) y candidiasis vulvovaginal (CVV), ambas de origen endógeno. Sin embargo, actualmente se describen otras entidades mucho menos frecuentes como la vaginitis aeróbica (VA) y la vaginosis citolítica (VC), que también pueden causar síntomas y signos vulvovaginales, y son poco conocidas tanto para los microbiológicos como los ginecólogos.

c1. Vaginitis aeróbica

La vaginitis aeróbica (VA) es una infección vaginal cuya prevalencia se desconoce, y suele observarse más frecuentemente en mujeres adultas. Donders y col. definen a la VA como un cuadro clínico de vaginitis con signos de inflamación y eritema vaginal, flujo amarillento asociado a dispareunia.[40] Los hallazgos microbiológicos consisten en una disminución de lactobacilos, reemplazo por microbiota cocoide o cocobacilar, incremento de los leucocitos en vagina, aumento de células parabasales y pH elevado. Esta disbiosis constituye una alteración de la microbiota vaginal distinta a la VB. En este caso existe también un reemplazo de la microbiota lactobacilar y desarrollo de otros microorganismos aeróbicos, pero asociados a respuesta inflamatoria (RI).

Con respecto a la clínica, además de las características del flujo antes mencionadas, y la dispareunia asociada, también puede presentarse con olor desagradable. Esta fetidez puede no ser provocada o acrecentada por la adición de KOH al 10% y a diferencia del olor a pescado presente en VB, suele presentarse con un olor más fecaloide.[41]

Los aislamientos más frecuentes en pacientes con VA son *Streptococcus beta hemolítico del grupo B, S. aureus* y enterobacterias (*E. coli* predominantemente). La colonización vaginal por este grupo de bacterias, generalmente provenientes de la microbiota intestinal, no guarda relación con la actividad sexual de la mujer.

Es necesario destacar que existiría en personas gestantes con VA, según algunos autores, un riesgo mayor para aborto espontáneo, parto pretérmino, RPM y corioamnionitis.[32] Existen algunas publicaciones en las cuales se menciona a la VA, por ser una disbiosis, como un cofactor para la oncogénesis cervical asociada al VPH. Al igual que otras infecciones del TGI, VA también puede favorecer la transmisión del VIH y otras ITS.

Diagnóstico [43]

Examen con espéculo: el flujo es inespecífico y varía desde escasa a abundante cantidad, generalmente es amarillento y espeso (+ del 70% de las pacientes).

- pH: > 4.5
- Test de aminas: negativo o positivo, olor fecaloide.
- Directo: puede haber clue cells (Nugent 4-6), respuesta inflamatoria positiva, disminución de lactobacilos y aumento del número de células parabasales.[44]
- Cultivo: *E. coli*, SGB, estafilococos.

El gold estándar para el diagnóstico de VA es la microscopía en fresco. Se ha descrito un score diagnóstico que combina información sobre la microbiota vaginal, la alteración epitelial y la respuesta inflamatoria, creando una puntuación de 0 a 10: 0 a 2 (no VA), 3 y 4 (VA leve), 5 y 6 (VA moderada), o 7 a 10 (VA grave). La forma grave de VA se conoce como **vaginitis inflamatoria descamativa (VID)**, donde se combinan fenómenos de atrofia e inflamación asociados a la disbiosis.[45]

Aunque la mayoría de las mujeres con VA tienen cultivos positivos para bacterias aeróbicas como *S. agalactiae*, *S. aureus* o *E. coli*, un cultivo vaginal positivo como dato aislado no indica que la mujer tenga VA y no se recomienda para el diagnóstico. Un cultivo positivo para cualquiera de estos microorganismos sin la presencia de los demás parámetros podría corresponder a una infección y no colonización. En algunos casos, el cultivo con pruebas de susceptibilidad antimicrobiana puede ayudar en el tratamiento.

El mejor tratamiento de la VA, tanto en persona gestante como en la paciente no gestante, no está totalmente definido.[5] Algunos autores sugieren la utilización de clindamicina local. Se han realizado ensayos con kanamicina en forma tópica, en pacientes no gestantes, con aparente buena respuesta.

La utilización de probióticos también ha sido propuesta, así como la acidificación de la vagina con óvulos de ácido láctico. Cabe aclarar que estos tratamientos hasta la fecha no han demostrado una eficacia microbiológica a través de ensayos clínicos confiables.

Sería conveniente tener en cuenta el microorganismo aislado a fin de orientar la terapéutica, aunque hay autores que no consideran el cultivo como herramienta diagnóstica.

Por último, considerar que se trata de una infección endógena y las recurrencias suelen observarse frecuentemente en estas pacientes, como así también las persistencias.

c2. Vaginosis citolítica

Se desconoce la frecuencia de estas entidades pero, en el caso de vaginosis citolítica (VC), se estima una prevalencia variada entre 1.83 a 7.1 %.[47]

Es una condición cíclica caracterizada por la presencia de flujo vaginal y síntomas similares a los de una vulvovaginitis micótica (prurito, ardor vulvar o sensación de quemazón) que ocurren generalmente de 7-10 días previos a la menstruación y se asocia con un aumento significativo de lactobacilos.[48] Este diagnóstico debemos sospecharlo especialmente en aquellas mujeres que relatan tener repetidas consultas por candidiasis vaginal, con escasa o nula respuesta frente a la terapia antimicótica.

La VC se presenta frecuentemente en mujeres en edad reproductiva, debido al sobre-crecimiento de los lactobacilos. Esto ocasiona un aumento en la cantidad del ácido láctico producido con la consecuente disminución del pH vaginal y la aparición del cuadro clínico (prurito, ardor, dispareunia, vulvodinia), el cual se intensifica durante la fase luteínica y desaparece con la menstruación para reaparecer pocos días después.[49] Deficiencias o alteraciones del complemento o de inmunoglobulinas podrían ser la causa del desarrollo de VC.

Algunos estudios han demostrado que los lactobacilos son más abundantes en aquellas mujeres con glucemias elevadas, y esta condición podría deberse al aumento de glucógeno en las paredes vaginales.

La citólisis observada en este cuadro podría deberse a la presencia abundante de flúor, probablemente por la mayor cantidad de ácido láctico, como también a la excesiva producción de peróxido de hidrógeno.

A pesar de las hipótesis anteriores, la etiología de la CV sigue sin comprenderse, pero para muchos expertos existiría un rol importante de los esteroides sexuales.

Para arribar al diagnóstico es útil, en primer lugar, corroborar la ausencia de infección por *T. vaginalis* y *Candida* spp., así como también descartar otras causas no infecciosas de prurito vulvovaginal (alergia por uso de protectores diarios, jabones perfumados, etc.).

Inicialmente Cibley y col. propusieron los siguientes criterios diagnósticos de VC: un alto grado de sospecha clínica; ausencia de *Cándida* spp., *Gardnerella vaginalis* y *Trichomonas vaginalis* en la microscopía en fresco; abundantes lactobacilos y escasos leucocitos vaginales; evidencia de citólisis y pH vaginal menor a lo habitual, generalmente < 3.8.

El comportamiento cíclico, a predominio premenstrual de los síntomas, hace que el diagnóstico diferencial obligado sea el de candidiasis vulvovaginal.

Diagnóstico

- ☐ Macroscopía: flujo abundante, espeso, blanquecino y sin olor, en ocasiones homogéneo.
- ☐ pH < 3.8
- ☐ Test de aminas: negativo
- ☐ Microscopia directa: se evidencia citólisis (células epiteliales fragmentadas y/o núcleos libres), respuesta inflamatoria negativa, incrementado número de lactobacilos pleomórficos, falsas clue cells (resultado del gran número de lactobacilos adheridos a la superficie de las células epiteliales), ausencia de microorganismos patógenos [50].
- ☐ Cultivo: microbiota lactobacilar.

Por biología molecular recientemente se descubrió que en las pacientes con VC hay poblaciones de *Lactobacillus* spp. menos diversa y compleja en la vagina, en comparación con mujeres sanas, y el vaginotipo predominante es *L. crispatus*, más prevalente que en mujeres sin VC. 51

Tratamiento. El objetivo del tratamiento de la VC y de LB es disminuir la acidez y elevar el pH del medio vaginal, reduciendo el número de lactobacilos mediante el uso de duchas vaginales o baños de asiento con una solución alcalina bicarbonato de sodio, que proporciona alivio y mejoría de los síntomas.[49] Hasta la fecha no está claro cuál sería el mejor esquema y durante cuánto tiempo.

Habitualmente utilizamos un esquema de lavados vaginales (interno) durante 7 días con una solución elaborada con una cucharada sopera de bicarbonato de sodio (aproximadamente 30 g) en un litro de agua tibia. Cabe aclarar que esta solución debe realizarse todos los días durante ese período. Algunos autores sugieren un tratamiento inicial con la misma solución, pero durante un período de 2 semanas. En los casos recurrentes se puede repetir el esquema en varias oportunidades. Las pacientes tratadas con estas medidas obtienen alivio en los síntomas. Aunque algunos autores consideran que podría indicarse un tratamiento antimicrobiano en casos refractarios, no está claro cuál es el mejor esquema ni durante cuánto tiempo.

En conclusión, la vaginosis citolítica y/o lactobacilosis es una patología poco conocida que produce un cuadro clínico similar a la CVV, que requiere un alto índice de sospecha clínica y el apoyo del laboratorio de microbiología para su adecuado diagnóstico y tratamiento. Cabe aclarar que en la gran mayoría de los casos el ginecólogo debe sospechar de estas entidades en una paciente con probable CVV que no responde al tratamiento antimicótico convencional y los estudios microbiológicos revelan microbiota vaginal habitual. Lamentablemente son muy pocos los centros de diagnóstico microbiológico que informan estas entidades.

Leptothrix

Es una entidad menos conocida que VC, y que desde el punto de vista de la sintomatología suele parecerse.[49] *Leptothrix* son lactobacilos muy alargados, que no suelen encontrarse tan comúnmente en la microscopía en fresco. Rara vez suelen producir sintomatología y al igual que VC, si es sintomática, es difícil distinguirla de una CVV. Algunos autores se refieren a esta afección como **lactobacilosis**, mientras que otros utilizan este concepto para casos de un mayor número de lactobacilos en **ausencia de citólisis**. En las mujeres asintomáticas, los lactobacilos vaginales suelen medir entre 5 y 15 µm de longitud, mientras que en pacientes con *leptothrix* son cadenas de lactobacilos largas y segmentadas, que varían entre 40 y 75 µm de longitud.50

La prevalencia de esta condición se desconoce. En un estudio reciente se informó que era del 2,8% (2,4% en mujeres con síntomas de vaginitis y 3,2% en la población general).

El orígen de estos lactobacilos alargados aún se debate, que van desde una especie específica o se trataría de un lactobacilo con una morfología extraña como resultado de factores externos, por ejemplo, uso antibiótico, antifúngicos o probióticos.

Leptothrix se ha asociado a diabetes mellitus no controlada, vulvodinia, VIH y uso abusivo de antimicóticos de la venta libre.

El diagnóstico se establece mediante el examen microscópico. El pH vaginal suele ser normal.

El tratamiento no está aún establecido, aunque se propone el uso de antimicrobianos como las aminopenicilinas + IBL o en casos de alergia a betalactámicos la doxiciclina.

Leptothrix rara vez es sintomático y el tratamiento sólo debe prescribirse en ausencia de otra explicación para los síntomas.

2. INFECCIONES EXÓGENAS

A. TRICHOMONAS VAGINALIS

Es la ITS no viral más extendida a nivel global, con una incidencia de 156 millones de casos por año en todo el mundo en hombres y mujeres, aunque podría haber un subregistro ya que no es de notificación obligatoria.[22]

Etiología. El agente etiológico es el protozoo *Trichomonas vaginalis*, transmitido casi siempre por contacto sexual. Tres especies de trichomonas 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.[26]

La mayor probabilidad de persistencia en el tracto genital femenino se ha relacionado con la disponibilidad de hierro (requisito de crecimiento) que aumenta durante la menstruación.

El parásito invade la mucosa genital y tiene preferencia por localizarse 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 balano-prepucial, las glándulas prepuciales, la uretra prostática y las vesículas seminales. Aunque la detección del ADN de *T. vaginalis* ocurre ocasionalmente en ubicaciones extragenitales (oral, rectal), no se recomiendan pruebas de detección en estos sitios anatómicos. El período de incubación oscila entre 4 y 28 días.

Transmisión y patogenia. *T. vaginalis* es un patógeno parásito que infecta principalmente las células epiteliales escamosas del tracto genital humano y causa daño a estas células. Infecta el tracto genital inferior femenino (vagina, uretra y endocérvix) y la uretra y próstata masculinas.

Los seres humanos son su único huésped natural conocido. Si bien se ha informado ocasionalmente de transmisión por fómites, la transmisión ocurre principalmente durante las relaciones sexuales.

La infección es más común en mujeres quizás debido a la anatomía del tracto genital femenino.

Varios estudios han evidenciado, incluso después de varios meses sin tratamiento, la persistencia del parásito en el TGI.

Epidemiología. Predomina en mujeres en edad fértil, con un pico de incidencia bimodal, el primero entre los 16 y 35 años, el segundo cercano a la menopausia. La infección por tricomonas está asociada con resultados adversos para la salud, como mayor transmisión del VIH, parto prematuro, infecciones neonatales, rotura prematura de membranas, mayor incidencia de EPI e infertilidad. Últimamente, se ha propuesto esta infección como cofactor para el desarrollo de cáncer cervicouterino asociado al VPH, ya sea de manera directa o por presentarse simultáneamente con disbiosis. Algunos autores consideran que la prevalencia de la infección por *T. vaginalis* en las mujeres es aproximadamente 10 veces mayor que en los hombres. En los EE.UU., la prevalencia de *T. vaginalis* por prueba de amplificación (NAAT) en orina en un estudio poblacional reciente fue del 1,8% en mujeres y del 0,5% en hombres.

En un estudio de 2016 se reportó que la prevalencia global de *T. vaginalis* entre mujeres (5,3%) es mayor que la de clamidia (3,8%), gonorrea (0,9%) y sífilis (0,5%) combinados.

Manifestaciones clínicas. Se presenta con flujo abundante, espumoso, fétido y de color amarillo verdoso. Puede estar asociado a adenitis inguinal, uretritis, vaginitis, cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) e infertilidad tubárica. 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.

Implicancias clínicas. Las complicaciones asociadas con la infección por *T. vaginalis* entre las mujeres incluye resultados adversos en el embarazo, riesgo de transmisión de VIH y otras ITS, EPI, infertilidad y cáncer de cuello uterino.

En un meta-análisis de 19 estudios, se encontraron asociaciones significativas entre *T. vaginalis* y el PP, RPM y bajo peso al nacer.[52] Esta asociación estaría relacionada con una respuesta inflamatoria inmune materna al parásito, que involucran niveles elevados de interleuquina-8 cervical (IL-8) y defensina vaginal.

La mayor susceptibilidad al VIH entre los individuos infectados por *T. vaginalis* podría deberse a que podría:

a. Alterar las membranas celulares epiteliales del huésped que actúan como barrera estructural contra el VIH

b. Estimular la respuesta inmune promoviendo un mayor número de células presentadoras de antígeno del VIH en la mucosa genital

c. Alterar la MV normal facilitando la disbiosis

Un metanálisis de 17 estudios encontró que las mujeres infectadas por *T. vaginalis* tenían un mayor riesgo de neoplasia cervical (OR 2,06, IC 95 %: 1,77–2,39), y la coinfección por VPH desempeñaba un papel importante.[53]

Diagnóstico. Se cuenta con las siguientes herramientas: [50]

- Especuloscopia, medición de pH y test de aminas (es de aproximación diagnóstica).

- Examen microscópico directo en fresco (con solución fisiológica): Realizar idealmente en las primeras dos horas de obtenida la muestra, se puede observar la morfología y los movimientos característicos del parásito.

- Pruebas rápidas: OSOM de Trichomonas (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA, USA) aporta el resultado 30 minutos, disponible sólo en algunos países.

- Cultivo específico: Sensibilidad de 75% a 96% y una especificidad de hasta el 100%. No está ampliamente disponible.

Detección molecular: Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos ofrecen la mayor sensibilidad (88-97%) con una especificidad muy alta (98–99%). Deben ser la prueba de elección donde los recursos lo permiten, pero es un método con grandes limitaciones debido a su alto costo.

Tratamiento. Los antimicrobianos de elección son los nitroimidazoles y, debido a las altas tasas de infección de la uretra y las glándulas parauretrales, se deben administrar por vía sistémica para lograr la cura. Las recomendaciones de tratamiento actuales en la mujer sugieren un esquema de 7 días con metronidazol por su mayor eficacia en comparación con la monodosis.[54] Sin embargo, persiste la recomendación de utilizar la monodosis para el tratamiento en el hombre.

REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA *TRICHOMONIASIS*[14]
Metronidazol 500 mg (VO) cada 12 hs durante 7 días
o
Tinidazol 2 g (VO) monodosis

Es importante recordarle al paciente que no ingiera alcohol desde el comienzo del tratamiento hasta después de 24 horas de haberlo finalizado, porque se puede presentar el efecto antabus.

En personas con VIH se recomienda el esquema de metronidazol durante 7 días debido a su mayor efectividad.

En personas gestantes *T. vaginalis* predispone a la ruptura prematura de membranas, parto pretérmino y bajo peso al nacer. Durante el parto, pueden transmitir el parásito verticalmente al recién nacido, produciéndole una infección genitourinaria o una neumonía neonatal. Se recomienda el mismo esquema que en no gestantes, excepto el tinidazol (Clase C, FDA).

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

Manejo de la pareja sexual. Las parejas sexuales actuales deben someterse a una prueba de detección de ITS y ser tratadas para TV, independientemente de los resultados de su prueba. Se debe instruir a los pacientes para que eviten las relaciones sexuales hasta que la paciente y/o sus parejas curen.

B. Chlamydia trachomatis

Etiología. *Chlamydia trachomatis* (CT) es una bacteria gramnegativa intracelular obligada que causa la ITS bacteriana más prevalente en todo el mundo. Es un patógeno exclusivamente humano con tropismo sobre el epitelio conjuntival y urogenital.[55] Para complementar este tema sugerimos referirse al capítulo "Infecciones por Clamidia".

Epidemiología. *C. trachomatis* es la causa más frecuentemente identificada en mujeres con cervicitis, con una frecuencia de aislamiento que varía del 10 al 50%, dependiendo de la población estudiada, los criterios empleados en la definición de caso y de los métodos utilizados para el diagnóstico. No obstante, únicamente del 10 al 20% de los casos de infección por *C. trachomatis* se asocia con signos clínicos de cervicitis, lo que podría ser debido tanto a diferencias en la susceptibilidad del huésped, como a variabilidad en la patogenicidad de las cepas.

En 2020, la OMS estimó 129 millones de casos nuevos de clamidia. En los Estados Unidos, el CDC informó una incidencia de 552,8 casos por 100.000 personas en 2019.[14] La infección en las mujeres es más frecuente que en hombres, lo que probablemente refleja tasas de detección más altas en las mujeres. La prevalencia de la infección por clamidia es mayor en jóvenes de 14 a 24 años. La incidencia y la prevalencia varían según la raza, el origen étnico, región geográfica así como nivel socioeconómico.

Manifestaciones clínicas. Habitualmente cursa de forma asintomática, aunque puede presentarse con flujo vaginal anormal proveniente de endocérvix, sinusorragia, dispareunia, disuria, enfermedad inflamatoria pélvica y/o síntomas sistémicos.[55] A menudo también puede expresarse durante el examen ginecológico con friabilidad del epitelio cervical (cervicitis). A largo plazo puede provocar dolor pelviano crónico, aumento de la tasa de embarazos ectópicos o infertilidad. El período de incubación varía de 5 a 14 días después de la exposición.

En el siguiente cuadro se resume el espectro de manifestaciones clínicas de *C. trachomatis*.

Infección del tracto genitourinario	El cuello uterino es el sitio infectado con mayor frecuencia (generando cervicitis). La mayoría de las mujeres son asintomáticas. En mujeres de alto riesgo, sólo entre el 6% y el 14% presentan síntomas, estos incluyen flujo genital, metrorragia y sinusorragia. Algunos también pueden tener infección uretral (uretritis). Sin tratamiento, la infección cervical puede causar EPI, cuyas complicaciones son el dolor pelviano crónico, aumento del riesgo de embarazo ectópico e infertilidad. La presencia de ectropión cervical se asocia con un mayor riesgo de infección por clamidia. Parece haber un vínculo entre infección por clamidia y riesgo posterior de CIN (neoplasia intraepitelial cervical).
Enfermedad inflamatoria pélvica	El ascenso al tracto reproductivo superior puede generar EPI. Se estima que una infección por CT tratada en forma ineficaz con antibióticos puede generar hasta un 30% de EPI. Paradójicamente, otros estudios no muestran ningún caso de EPI detectada clínicamente después de un año sin tratamiento para la infección por CT. Desafortunadamente, la EPI a menudo no se diagnostica hasta que aparecen secuelas como la infertilidad de origen tubárico.

Otras manifestaciones clínicas serán detalladas en el capítulo correspondiente a "Infección por Clamidia".

Diagnóstico. La prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) es el método de elección para la detección de CT 14,55. El método consiste en amplificar secuencias de ADN o ARN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Las muestras para mujeres pueden ser:

- Vaginal (puede ser por autotoma)
- Endocervical
- Primer chorro de orina.

Las muestras en hombres pueden ser:

- Uretral (puede ser por autotoma o por el profesional)
- Primer chorro de orina.

Otros sitios: rectal, conjuntival o faríngeo.

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 en nuestro país debido a su costo y disponibilidad de la prueba.

Los Centros para el Control de Infecciones de los Estados Unidos (CDC) recomiendan la pesquisa de CT en personas asintomáticas en las siguientes situaciones:[14]

- ☐ Mujeres sexualmente activas <25 años (gestantes o no gestantes)
- ☐ Mujeres sexualmente activas ≥25 años si tienen mayor riesgo de ITS (gestantes o no gestantes)
- ☐ Hombres transgénero (gestantes o no gestantes)

Tratamiento

A continuación se detallan los tratamientos propuestos para la infección cervical debida a CT.

REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA *C.trachomatis* [14]
Doxiciclina 100 mg (VO) cada 12 hs durante 7 días*
Azitromicina 1 g (VO) monodosis ó Levofloxacina 500 mg (VO) 1 vez al día durante 7 días

*El esquema anteriormente utilizado y recomendado como de elección con azitromicina 1 g en monodosis está actualmente indicado como alternativa ya que en un estudio comparativo con doxiciclina durante 7 días, esta última mostró superioridad en eficacia.[56]

No se recomienda el control post tratamiento a menos que se sospeche de re-infección, persistencia o no adherencia al mismo. Además, no se recomienda la utilización de una prueba biomolecular para control post tratamiento antes de las 4 semanas, ya que puede haber presencia de derivados bacterianos no viables y conducir a falsos positivos.

Las parejas sexuales deben someterse a una prueba de detección para CT y otras ITS prevalentes, y ser tratadas independientemente de los resultados de sus pruebas.

La primera línea de tratamiento en el embarazo es la azitromicina 1 gramo en monodosis y, como régimen alternativo, amoxicilina 500 mg cada 8 hs durante 7 días. Es importante recordar que la doxiciclina se encuentra contraindicada durante el embarazo. Sería adecuado realizar un test de cura (PCR) debido a las complicaciones severas que podrían ocurrir en el neonato y la madre si la infección persiste. (Ver capitulo ITS en personas gestantes)

En personas con VIH se recomienda el mismo manejo que en VIH negativos.

C. Neisseria gonhorroeae

Se trata de una infección generalmente aguda (gonococcia o blenorragia) cuyo agente etiológico es la *Neisseria gonorrhoeae* (NG), un diplococo Gram negativo que tiene predilección por superficies mucosas.

La resistencia a los antibióticos de NG es una preocupación mundial. Los esfuerzos de vigilancia demuestran una mayor resistencia en todo el mundo a múltiples clases de antibióticos.[57] Específicamente, la resistencia a los AMC, en especial a las cefalosporinas sugiere la posibilidad de que se produzca NG intratable en el corto plazo.

Al igual que la CT, la NG es un organismo intracelular. La infección gonocócica se inicia cuando la bacteria se adhiere a la superficie celular de la mucosa, luego invade, crece y causa una respuesta inflamatoria local o diseminación sistémica.

Puede provocar cervicitis, uretritis, bartolinitis, proctitis y faringitis (dependiendo de la práctica sexual). La infección cervical cuando no es tratada puede progresar a endometritis y/o salpingitis. Las

complicaciones por diseminación sanguínea no son frecuentes: septicemia, endocarditis y meningitis. NG también es causa de oftalmía purulenta por autoinoculación en el adulto o contagio en el canal de parto en el recién nacido. [14]

Epidemiología. En 2020, la OMS estimó que existen 82,4 millones de casos nuevos de gonorrea entre adultos y adolescentes (de 15 a 49 años) anualmente.[55]

Manifestaciones clínicas. Por lo general produce exudados purulentos en el sitio de afectación, pero en muchas ocasiones los signos y síntomas pueden faltar, especialmente cuando se trata de infecciones a nivel de nasofaringe, cérvix o recto.

En el siguiente cuadro se resumen las manifestaciones clínicas.[49]

Cervicitis	El cuello uterino es el sitio de infección más común a nivel mucosas. Al menos el 70% son asintomáticas. En caso de síntomas puede presentarse con secreción vaginal purulenta, metrorragia, prurito, dispareunia, sinusorragia. Especuloscopia: cuello sano en formas asintomáticas o puede presentar friabilidad del epitelio cervical. En formas sintomáticas se puede visualizar flujo purulento proveniente de OCE.
Uretritis	Al menos el 90% de las pacientes con cervicitis gonocócica tienen uretritis concurrente. En mujeres con antecedente histerectomía, la uretra es el sitio principal de infección gonocócica.
Enfermedad inflamatoria pélvica	La literatura actual sugiere que hasta el 50% de los casos de EPI se atribuyen a clamidia o gonococo.
Bartolinitis	Causa poco común de infecciones gonocócicas.

Diagnóstico. Se puede realizar mediante cultivo o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) y, en algunos casos, la microscopía con tinción de Gram puede ser de utilidad sobre todo en uretritis en varones, sin embargo este método es poco sensible a nivel cervical.[14]

Actualmente, en algunos centros se realiza la auto-toma de la muestra para la investigación de NG. La vigilancia de la sensibilidad de los antimicrobianos de NG se realiza como parte del estudio cultural y es indispensable frente a la emergencia de la resistencia cada vez más amenazante a la salud pública mundial.

Se recomienda el tamizaje de NG en personas asintomáticas en la misma población propuesta para CT (ver apartado de CT).

Tratamiento

Actualmente existe una creciente preocupación por la administración de AM y el potencial impacto de la terapia dual en organismos comensales y patógenos concurrentes, junto a la baja incidencia de resistencia a ceftriaxona y la mayor incidencia de resistencia a azitromicina, lo que ha motivado a reevaluar la recomendación de la terapia dual (ver capítulo de "Infecciones por gonococo").

En el siguiente cuadro se resumen el tratamiento recomendado [14]

Regímenes recomendados para el tratamiento de gonococia no complicada de cervix, uretra y recto
Primera línea Ceftriaxona 500 mg (IM) dosis única (>150 kgs 1g) *
Alternativa (si no hay disponibilidad de ceftriaxona o en caso de alergia a cefalosporinas) Gentamicina 240 mg (IM) dosis única + Azitromicina 1 g (VO) dosis única ó (si no hay disponibilidad de ceftriaxona) Cefixima 800 mg (VO) dosis única * (*Agregar doxiciclina 100 mg cada 12 hs durante 7 días en caso de no poder descartar co-infección con *C. trachomatis*)

En gonococia urogenital no complicada no se recomienda el test de cura si la paciente recibió cualquiera de los esquemas propuestos, aunque en aquellos casos en los cuales persistan los síntomas podría realizarse una evaluación mediante toma de cultivos (con o sin PCR) para evaluar la susceptibilidad a los antimicrobianos.

Las parejas sexuales deben someterse a una prueba de detección para NG y otras ITS prevalentes, y ser tratadas independientemente de los resultados de sus pruebas.

En personas gestantes se recomienda el mismo manejo que en no gestantes. Tener en cuenta que la doxiciclina se encuentra contraindicada en el embarazo, y que la gentamicina potencialmente podría generar efectos ototóxicos y nefrotóxicos fetales.

En personas con VIH se recomienda el mismo manejo.

D. Mycoplasma genitalium

Dentro de las especies de micoplasmas que pueden presentarse dentro del tracto genital inferior *M. genitalium* es el único, hasta la fecha, que no es un microorganismo colonizante del mismo, sino que se trata de un verdadero patógeno de transmisión sexual. Debemos señalar que otros micoplasmas que habitualmente colonizan el tracto genital inferior como *M. hominis*, *U. urealyticum* y *U.parvum* no deberían considerarse como agentes patógenos.[58]

El *Micoplasma genitalium* se aisló por primera vez en 1980, y en mujeres se ha demostrado su asociación con uretritis, cervicitis, endometritis y EPI.

La frecuencia de *M. genitalium* como patógeno causante de ITS no es todavía bien conocida debido sobre todo a la dificultad de su detección, aunque se estima que es uno de los microorganismos más frecuentemente asociados con infecciones del tracto genital, con una prevalencia en hombres con uretritis de hasta el 30-40%. En clínicas de ITS se estima una prevalencia de infección cervical asintomática entre el 40 y el 75%. Su transmisión es por contacto sexual.[59]

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.

Diagnóstico. Los únicos métodos útiles para el diagnóstico son las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos.[14] Si bien es posible cultivarlo, su desarrollo es muy lento, difícil y poco sensible. No se recomienda el tamizaje de mujeres y hombres asintomáticos, ni las pruebas extragenitales para investigar MG.

Cabe aclarar que en nuestro país solo en algunos centros de diagnóstico se dispone de técnicas biomoleculares para la detección de este patógeno.

Tratamiento

Micoplasma genitalium carece de pared celular y por lo tanto los AM que actúan sobre la biosíntesis de la misma son ineficaces contra este microorganismo.[58]

Se recomienda para el tratamiento un enfoque basado en la resistencia. Debido a la alta tasa de resistencia a los macrólidos, con fracasos terapéuticos, no se debe utilizar una dosis única de 1 gr de azitromicina.

A continuación se detallan los esquemas propuestos por el CDC (en sus recomendaciones del 2021)[14]. Ha habido muchos cambios en los esquemas propuestos debido a la emergencia de resistencia, inclusive intra-tratamiento.

Regímenes de tratamiento para *M. genitalium* (con disponibilidad de test de resistencia a macrólidos)
Con sensibilidad a macrólidos Doxiciclina 100 mg cada 12 hs durante 7 días, seguido de azitromicina 1 g (VO) y luego 500 mg (VO) por día durante 3 días más (2.5 g en total)
Con resistencia a macrólidos Doxiciclina 100 mg cada 12 hs durante 7 días, seguido de moxifloxacina 400 mg (VO) 1 vez al día durante 7 días

Régimen de tratamiento para *M. genitalium* (sin disponibilidad de test de resistencia a macrólidos)
Doxiciclina 100 mg cada 12 hs durante 7 días, seguido de moxifloxacina 400 mg (VO) 1 vez al día durante 7 días

Al día de la fecha, las guías de manejo de MG no recomiendan test de cura.

Las parejas sexuales deben someterse a una prueba de detección para MG y otras ITS prevalentes, y ser tratadas independientemente de los resultados de sus pruebas.

No está claro cuál sería el mejor esquema para las personas gestantes, sin embargo debiera tenerse en cuenta que tanto la doxiciclina como la moxifloxacina están contraindicados.

En personas con VIH se recomiendan las mismas conductas diagnósticas y terapéuticas

BIBLIOGRAFÍA

1. Eschenbach, D.A.; Thwin, S. S.; Patton, D. L.; Hooton, T. M.; Stapleton, A. E.; Agnew, K.; Winter, C.; Meier, A.; Stamm, W. E., Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis* 2000, 30, (6), 901-7.

2. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopía (2023). Manual de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopía. Buenos Aires. Ediciones Journal.

3. Moncla, B. J.; Chappell, C. A.; Debo, B. M.; Meyn, L. A., The Effects of Hormones and Vaginal Microflora on the Glycome of the Female Genital Tract: Cervical-Vaginal Fluid. *PLoS One* 2016, 11, (7), e0158687.

4. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. Nature. 2012 Jun 13;486(7402):215-21.

5.Veira-Baptista P, Stckdale CK, Sobel J (eds.) International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023.

6. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7.

7. France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, Waetjen LE, Brotman RM, Ravel J. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. Microbiome. 2020 Nov 23;8(1):166.

8. Lebeer S et al. The Isala project's empowered new insights into the vaginal microbiome and women's health. Nat Microbiol. 2023 Nov;8(11):1946-1947.

9. Taylor Robinson D. Res Microbiol 2017 ;168(9-10):875-881

10. Horner P, et al. Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Nov;32(11):1845-1851.

11. Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.

12. Tilli M, Arias AL. Tratamiento de las infecciones endógenas del tracto genital inferior. Revista Colposcopia. 2020; 30(2): 20-33.

13. Fredricks DN, et al . PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. Clin Microbiol 2007; 45: 3270-6.

14. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23; 70(4):1-187.

15. Kahwati LC, Clark R, Berkman N, et al. Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescents and Women to Prevent Preterm Delivery: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2020; 323(13):1293–1309.

16. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. Obstet Gynecol. 2017 Apr; 129(4):643-654.

17. Soper DE. Bacterial vaginosis and surgical site infections. Am J Obstet Gynecol. 2020 Mar;222(3):219-223.

18. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol. 2021 Mar; 224(3):251-257.

19. 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.

20. Pedro Vieira-Baptista, Colleen K. Stockdale, Jack Sobel. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. 2023.

21. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. Hum Reprod Update. 2016 Jan-Feb;22(1):116-33.

22. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. Obstet Gynecol. 2020;135(1):e1-e17.

23. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74: 14-22.

24. 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.

25. 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

26. 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.

27. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC, Peipert J, Soper D, Ohmit SE, Hillier SL. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2006 May;194(5):1283-9.

28. Krasnopolsky VN, Prilepskaya VN, Polatti F, Zarochentseva NV, Bayramova GR, Caserini M, Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Med Res. 2013 Aug;5(4):309-15.

29. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, Morris S, Newmann S, Reno H, Green L, Miller S, Powell J, Parks T, Hemmerling A. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1906-1915.

30. Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, Veresniuk N, Zubrytska L, Quintens J, Richir K, Gerasymov S. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. J Low Genit Tract Dis. 2020 Jul;24(3):284-289.

31. Ma D, Chen Y, Chen T. Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial vaginosis: a conceptual analysis. FEMS Microbiol Lett. 2019 Feb 1;366(4):fnz025.

32. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2018 Nov;18(11):e339-e347.

33. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. Microorganisms. 2020 Jan 21;8(2):144.

34. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jan; 214(1):15-21.

35. Jackie Sherrard, Janet Wilson, Gilbert Donders, et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018 Nov;29(13):1258-1272.

36. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Actualizado 2016. Prog Obstet Ginecol. 2016;59:350-362

37. Pedro Vieira-Baptista, Colleen K. Stockdale, Jack Sobel. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. 2023

38. Martens MG, Maximos B, Degenhardt T, Person K, Curelop S, Ghannoum M, Flynt A, Brand SR. Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections. Am J Obstet Gynecol. 2022 Dec;227(6):880.e1-880.e11.

39. Jallow S, Govender NP. Ibrexafungerp: A First-in-Class Oral Triterpenoid Glucan Synthase Inhibitor. J Fungi (Basel). 2021 Feb 25;7(3):163.

40. Donders GG, 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.

41. Sobel JD, Reichman O, Misra D, et al. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. Obstet Gynecol 2011; 117(4):850–5.

42. Ma X, Wu M, Wang C, et al. The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. Reprod Health 2022;19(1):21.

43. Donders GG, 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.

44. Vieira-Baptista P, Grincevi□ien□ Š, Oliveira C, et al. The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. J Low Genit Tract Dis 2021; 25(2):172–80.

45 Dong M, Wang C, Li H, Yan Y, Ma X, Li H, Li X, Wang H, Zhang Y, Qi W, Meng K, Tian W, Wang Y, Fan A, Han C, Donders GGG, Xue F. Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. Diagnostics (Basel). 2022 Jan 13;12(1):185.

46. Vieira-Baptista P, Ventolini G, et al, Glob. libr. women's med. Gynecology - V12 - Infections in gynecology. 2023.

47. Kraut R, Carvallo FD, Golonka R, et al. Scoping review of cytolytic vaginosis literature. PLoS One 2023;18(1):e0280954.

48. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1991;165(4 Pt 2):1245–9.

49. Vieira-Baptista P, Ventolini G, et al, Glob. libr. women's med. Gynecology - V12 - Infections in gynecology - Chapter - Other Forms of Vaginitis. 2023.

51. Yang S, Liu Y, Wang J, et al. Variation of the Vaginal Lactobacillus Microbiome in Cytolytic Vaginosis. J Low Genit Tract Dis 2020;24(4):417–20.

52 Van Gerwen OT, Craig-Kuhn MC, Jones AT, Schroeder JA, Deaver J, Buekens P, Kissinger PJ, Muzny CA. Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2021 Nov;128(12):1907-1915.

53 Yang S, Zhao W, Wang H, et al. Trichomonas vaginalis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2018;228:166–73.

54 Howe K, Kissinger PJ. Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. Sex Transm Dis 2017;44(1):29–34.

55. Vieira-Baptista P, Ventolini G, et al, Glob. libr. women's med. Gynecology - V12 - Infections in gynecology - Chapter - Chlamydia and Gonorrhea. 2023.

56. Páez-Canro C, Alzate JP, González LM, Rubio-Romero JA, Lethaby A, Gaitán HG. Antibiotics for treating urogenital *Chlamydia trachomatis* infection in men and non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD010871. PMID:30682211.

57. Unemo M, Lahra MM, Escher M, et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance (GASP/GLASS) for Neisseria gonorrhoeae 2017–2018: a retrospective observational study. Lancet Microbe 2021;2:e627–36.

58. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 May;36(5):641-650.

59. Gaydos C, Maldeis NE, Hardick A, Hardick J, Quinn TC. *Mycoplasma genitalium* as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics. Sex Transm Dis 2009;36:598–606.

Capítulo 6

ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA

Autores:
Ana Laura Arias, Adriana Fernández Lausi, Héctor Laplumé, Miguel Tilli.

sadi

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. Su importancia 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 laparoscopía 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, y numerosas guías actuales internacionales de consenso en ITS recomiendan esta estrategia en mujeres de alto riesgo. [6, 7]

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] De acuerdo a la evolución clínica se reconocen distintos agentes etiológicos asociados a este cuadro clínico, aunque siempre se debería considerar una etiología polimicrobiana.

EPI aguda (< 30 días de duración):

- Patógenos cervicales (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis y M. genitalium*)
- Patógenos de vaginosis bacteriana (VB): *Peptoestreptococcus spp, Bacteroides spp*, especies de *Fannyhessea vaginae* (antes *Atopobium), Leptotrichia spp, M. hominis, Ureaplasma urealyticum, Clostridiodes spp*.
- Patógenos respiratorios: *H. influenzae, S. pneumoniae*, *Strepococcus pyogenes* y *S. aureus*.
- Patógenos entéricos: *E. coli, B. fragilis*, *Streptococcus agalactiae*, y *Campylobacter spp.*

EPI subclínica:

- *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

EPI crónica (> 30 días de duración):

- *M. tuberculosis* y especies de *Actinomyces*

NG y CT son responsables de aproximadamente el 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. [1,4,7,12,14]

Cerca de 15% de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* no tratadas progresan a EPI, y el riesgo probablemente sea mayor luego de una infección gonocóccica. El coito y la menstruación retrógrada pueden ser factores importantes en el ascenso de bacterias al tracto genital superior. [1,4,14,17]

La EPI puede ser producida por gérmenes no relacionados con ITS, como los resultantes 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.[15]

En toda mujer en la que se realiza el diagnóstico de EPI, se debe investigar la infección por CT, NG y VIH, así como otras ITS. [1,7]

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. [7,15]

a) Relacionados a factores socioeconómicos y demográficos

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

b) 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

c) 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.

d) Relacionado a hábitos personales

- Duchas o lavados vaginales
- Tabaquismo
- Drogodependencia

e) Relacionados a maniobras instrumentales

- Inserción de DIU (riesgo mayor en las primeras semanas luego del procedimiento)
- Histerosalpingografía o histeroscopia
- Punción-aspiración de ovocitos en fertilización asistida

Un estudio reciente propone los siguientes factores de riesgo con un nivel de evidencia II, 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

DIAGNÓSTICO:

A pesar de los avances tecnológicos, el diagnóstico de esta entidad continúa basándose en aspectos clínicos. El CDC propone los siguientes criterios mínimos (nivel de evidencia III, grado de recomendación C): [7,15,17,18]

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

Se sugiere que con estos criterios mínimos se inicie la terapia empírica para EPI, ya que el retraso en el tratamiento aumenta el riesgo de secuelas a largo plazo (embarazo ectópico, trastornos en la fertilidad o dolor pelviano crónico).

El agregado de los criterios adicionales aumenta la especificidad diagnóstica: [7]

- Temperatura > 38,3°C.
- Flujo anormal mucopurulento cervical o vaginal.

• Respuesta inflamatoria positiva (abundantes polimorfonucleares en muestra en fresco de vagina o endocérvix): tiene un buen valor predictivo negativo (95%) para un diagnóstico de EPI, pero su presencia es inespecífica (pobre valor predictivo positivo: 17%) [19]

• Eritrosedimentación (VSG) 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/o *N. gonorrhoeae:* un resultado positivo apoya el diagnóstico de EPI. Sin embargo, la ausencia de infección no excluye el diagnóstico. [21-23]

• Aunque las Guías Europeas lo recomiendan en nuestro país no se recomienda realizar estudios moleculares para detección de *Mycoplasma genitalum* debido al costo de los mismos y los escasos lugares en nuestro país que disponen de dicha tecnología. [22]

Otras herramientas diagnósticas:

• Laparoscopia: puede apoyar fuertemente un diagnóstico de EPI, pero no se justifica realizar rutinariamente debido a la morbilidad asociada, costo y la dificultad potencial en la identificación de inflamación leve intratubárica o endometritis. [21-23]

• 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.

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de EPI leve, y algunos seleccionados de EPI moderada, podrían manejarse de forma ambulatoria por ello se describen a continuación los criterios de hospitalización, cuyo objetivo será completar la metodología diagnóstica, realizar el tratamiento médico más apropiado y/o contemplar una posible intervención quirúrgica (nivel de evidencia III, Grado de recomendación C): [7,13, 22,24]

• Diagnóstico incierto

• Falta de respuesta al tratamiento ambulatorio por vía oral

• Imposibilidad, intolerancia o dificultad para recibir medicación oral (incluídos factores socioeconómicos)

• Paciente con enfermedad severa, fiebre ≥ 38.5°C, náuseas y vómitos

• Presencia de absceso tubo-ovárico

• Embarazo (esta asociación es muy poco frecuente)

a. Tratamiento antimicrobiano

Los esquemas antimicrobianos deben tener en cuenta los patrones de resistencia en diferentes regiones. [28-29]

El esquema antimicrobiano (AMC) 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 muestran eficacia y seguridad de los esquemas terapéuticos basados en quinolonas, últimamente se prefiere no utilizarlas debido al incremento de la tasa de resistencia de NG a estos AMC en Argentina (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 exista disponibilidad.

El tratamiento AMC 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] Por esto último y por la falta de un criterio diagnóstico definitivo, se recomienda el 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. [1,4,5,7]

Una revisión sistemática de Cochrane que incluyó 37 estudios clínicos randomizados, concluyó que no hay evidencias respecto a que un régimen AMC 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. Aunque los regímenes con monodosis de azitromicina presentan mayor adherencia, se estima que la doxiciclina tiene mayor actividad frente a CT y de hecho, en las últimas pautas del CDC del 2021 la azitromicina ha sido reemplazada por la doxiciclina en el tratamiento de primera línea para cervicitis por CT.

Los tratamientos recomendados se listan en las tablas 1 y 2. Como ya se mencionó, se recomienda el tratamiento AMC ambulatorio para la EPI leve y en algunas formas clínicas moderadas.

Recordemos la clasificación evolutiva más antigua que describe a la EPI en estadios clínicos:

- 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.

Muchos investigadores actualmente la clasifican según la gravedad en formas clínicas leves, moderadas o severas, correspondiendo el estadio I a la forma clínica leve, el II a la moderada y el III y IV a la severa.

Tabla 1a: Tratamiento ambulatorio

Antimicrobiano, dosis, vía y duración	Cita	Evidencia
Ceftriaxona 500 mg* IM monodosis **+** Doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 14 días **+** Metronidazol 500 mg VO cada 12 hs por 14 días	5, 7, 28,29,30,34,37	(AI)

*Se recomienda 1 g para personas con un peso corporal ≥ 150 kgs

Tabla 1b: Esquemas alternativos para tratamiento ambulatorio

Antimicrobiano, dosis, vía y duración	Cita	Evidencia
Otras cefalosporinas de 3° generación (ej. cefotaxima) + Doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 14 días + Metronidazol 500 mg VO cada 12 hs por 14 días ó Ceftriaxona 500 mg* IM monodosis + Aminopenicilina + IBL (Amoxicilina o ampicilina + ácido clavulánico o sulbactam, según opción disponible) VO por 14 días + Doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 14 días	14 7, 15, 26, 27	**(CIII)** **(CIII)**

*Se recomienda 1 g para personas con un peso corporal ≥ 150 kgs

Tabla 1c: Esquema alternativo para tratamiento ambulatorio en alergia a cefalosporinas

Antimicrobiano, dosis, vía y duración	Cita	Evidencia
Levofloxacina 500 mg/día VO por 14 días + Metronidazol 500 mg VO cada 12 hs por 14 días ó Moxifloxacina 400 mg VO cada 6 hs por 14 días	14 25	(AI) (AI)

Comentarios:

a) Los esquemas que incluyen las quinolonas fluoradas (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina) deberían utilizarse en nuestro medio con la advertencia de que existe un alto porcentaje de resistencia de *N. gonorrhoeae* a estos antimicrobianos (ver capitulo Gonococo).[28,29] Debería considerarse el agregado de ceftriaxona en monodosis 500 mg, si la prevalencia en la comunidad fuera alta o paciente tuviera alto riesgo de ITS.

b) En caso de utilizarse un esquema combinado de quinolona fluorada siempre debería estar asociada a un derivado imidazólico (metronidazol u ornidazol), salvo con el uso de moxifloxacina que también posee cobertura para anaerobios.

c) 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 o amoxicilina/ácido clavulánico). Considerar en estos casos el agregado de ceftriaxona 500 mg IM monodosis.

Tabla 2a: Tratamiento en la internación

Antimicrobiano, dosis, vía y duración	Cita	Evidencia
Ceftriaxona 1 g IV cada 24 hs hasta transición a la VO + Doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 14 días + Metronidazol 500 mg IV cada 12 hs hasta transición a la VO ó Cefoxitina 2 g IV cada 6 hs hasta transición a la VO + Doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 14 días	5, 7, 8 25	(AI) (AI)

Tabla 2b: Esquemas alternativos para tratamiento en la internación

Antimicrobiano, dosis, vía y duración	Cita	Evidencia
Clindamicina 900 mg IV cada 8 hs hasta transición a la VO **+** Gentamicina 3 a 5 mg/kg IV o IM cada 24 hasta transición a la VO ó Ampicilina-sulbactam 3 g IV cada 6 hs hasta transición a la VO **+** Doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 14 días	5, 40 7, 34	(AI) (AI)

Comentarios:

a) El esquema de clindamicina asociado a un aminoglucósido podría facilitar la selección de *Enterococcus sp*. La cobertura de clindamicina para *C. trachomatis* es relativa, al igual que la de gentamicina para *N. gonorrhoeae*. La administración prolongada de metronidazol puede provocar la selección de enterococos vancomicina resistentes.

b) Los esquemas que sugieren el uso de quinolonas fluoradas (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina) no debieran utilizarse en nuestro medio debido al alto porcentaje de resistencia de *N. gonorrhoeae* a estos antimicrobianos. [28, 29]

c) Los países con disponibilidad de doxiciclina por vía parenteral la utilizan para el tratamiento inicial asociado a otras drogas.

d) 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]

Transición a la terapia oral [14]

Se indica la transición a vía oral entre 24 a 48 hs después de la mejoría clínica (resolución de fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal intenso, si inicialmente estaban presentes) y completar un ciclo de 14 días de:

Doxiciclina (100 mg cada 12 hs) + metronidazol (500 mg cada 12 hs). **(AI)**

En caso de intolerancia a doxiciclina, la alternativa es:

Azitromicina 1 gramo inicial seguido de 250 mg hasta completar siete días. El trabajo citado expresa que la utilización de azitromicina sola o con asociación a metronidazol provee una corta y simple opción de tratamiento para un buen manejo de EPI **(AI).**[35]

Y para pacientes con intolerancia al metronidazol la alternativa es:

Clindamicina (450 mg por vía oral cada 6 horas) **(AI).**[7,36]

Alternativa:

Aminopenicilina + IBL (VO) + Doxiciclina (100 mg cada 12 hs)[26] (IIIC)

La dosis y posología va a depender de la aminopenicilina (ampicilina o amoxicilina) utilizada como así también del IBL elegido (sulbactam o ácido clavulánico).

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.

El drenaje guiado por método de imágenes actualmente constituye una alternativa a la cirugía convencional y han sido informadas tasas de éxito entre el 70 al 100%, particularmente en lesiones uniloculares.[14] Además, en

mujeres con tratamiento antibiótico parenteral fallido en el abordaje inicial, esta herramienta también podría ser considerada en pacientes premenopáusicas hemodinámicamente estables con alto riesgo quirúrgico y un absceso tubo-ovárico menor a 70 mm.

El enfoque depende de la experiencia del médico, la tecnología disponible y la ubicación anatómica del absceso.

c. Otras medidas. [15,37]

Se recomienda reposo en aquellas pacientes con enfermedad severa **(CIII).**

Realizar estudio de subunidad beta de la gonadotrofina coriónica humana (□-hCG) en aquellas pacientes que tengan posibilidad de embarazo **(CIII).**

Indicar analgésicos de ser necesario **(CIII).**

Evitar las relaciones sexuales sin protección hasta que la paciente y su pareja hayan recibido el alta médica **(CIII).**

Se debe ofrecer a todas las pacientes estudios de pesquisa de ITS, incluyendo serología para VIH, sífilis (VDRL, TPHA), hepatitis B y hepatitis C **(CIII).**

d. Conducta frente a la/s pareja/s sexual/es

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 clínica y búsqueda de *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* **(CIII).**

Si no hay disponibilidad de pruebas de tamizaje para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* se deberían indicar antibióticos específicos para dichos patógenos como ceftriaxona 500 mg IM monodosis + doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 7 dias (excepto en personas gestantes que debe cambiarse la doxiciclina por azitromicina 1 gr vo monodosis) (CIII).[34]

e. Seguimiento

Se recomienda realizar un control a las 72 Hs del alta médica, especialmente en aquellos casos moderados o severos **(CIII).**[7]

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 **(AI).** [22]

Se debería considerar su remoción en caso de evolución desfavorable o vencimiento del mismo por tiempo de uso.[7]

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 HIV negativas **(BIII)**.[40]

PREVENCIÓN

Todas las medidas de asesoramiento para prevención de ITS son útiles para prevenir la EPI. Asimismo, la eubiosis es uno de los mecanismos principales de protección para evitar el establecimiento de una infección cervicovaginal con potencial ascenso al tracto genital superior. Además, la Task Force recomienda la pesquisa de CT en personas asintomáticas en las siguientes situaciones [43]:

- Mujeres sexualmente activas <25 años (gestantes o no gestantes)
- Mujeres sexualmente activas ≥25 años si tienen mayor riesgo de ITS (gestantes o no gestantes)
- Hombres transgénero (gestantes o no gestantes)

CONCLUSIONES FINALES

• La EPI es una patología frecuente en mujeres jóvenes con manifestaciones clínicas muy variadas.

• Aunque la etiología es polimicrobiana, los patógenos más prevalentes 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.

• Doxiciclina resulta más eficaz que azitromicina **(AI)**.[44]

• Considerar la alta resistencia de NG a azitromicina.[45,46]

• 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Crossman ST. The Challenge of Pelvic Inflammatory Disease. American Family Physician 2006;73(5):859-64.
2. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol 2010;116:419-28.
3. Kiviat NB, Wølner-Hanssen P, Eschen- bach 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. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187.

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, Osser 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, Osser 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. Cavaco-Gomes J, Fernandes AS et al. Pelvic inflammatory disease. Glob.libr.women´s med. 2024. ISSN:1756-2228, DOI 10-3843/GLOWM.420013

15. Ross J, et al. 2017 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. Int J STD AIDS. 2017; 0(0):1-7.

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, Sjoberg 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. Curry A, Williams T and PennyM. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management and Prevention. American Family Physician, 2019;100(6):358-64

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 a jour des recommandations pour la pratique clinique – texte court. Gynécologie Obstétrique Fertilité and Sénologie. 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.

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. 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.(PMID:12635534)

36. Walters MD, Gibbs RS. A randomized comparison of gentamicin-clindamycin and cefoxitin-doxycycline in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol 1990;75:867-72. (PMID:2183112)

37. 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.

38. 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.

39. Irwin KL, Moorman AC, O'Sullivan MJ, et al. Influence of HIV infection on pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol 2000;95(4):525-534.

40. Anschuetz GL, Asbel L, Spain CV, et al. Association between enhanced screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae and reductions in sequelea among women. J Adolesc Health 2012;51:80-5.

41. Ross JD, Hughes G. Why is the incidence of pelvic inflammatory disease falling? BMJ 2014;348:g1538.

42. Low N, et al. Screening for genital chlamydia infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9.

43. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Krist AH, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Chlamydia and Gonorrhea: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021 Sep 14;326(10):949-956.

44. Peuchant O, Lhome E, Martinet P et al. CHLAZIDOXY Study Group. Doxycycline versus azithromycin for the treatment of anorectal Chlamydia trachomatis infection in women concurrent with vaginal infection (CHLAZIDOXY study): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. Lancet Infec Dis 2022;22:1227-30

45. Mlynarczyc-Bonikowska B, Majewska A, Malejzyk et al. Multiresistant Neisseria gonohoeae: a new threat in second decade the XXI century. Medical Microbiology and immunology. Medical Microbiology and immunology 2020; 209:95-108.

46. Gianecini R, Golparian D, Zittermann S et al. Genome-based epidemiology and antimicrobial resistance determinants of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility and resistance to extended-cephalosporins in Argentina in 2011-16. J Antimicrob Chemoter 2019:1551-1559..

Capítulo 7

SÍFILIS ADQUIRIDA

Autores:
José A. E. Barletta, Ezequiel Córdova,
Marcela Ortiz de Zárate.

sadi

1. CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS Y DESDE UNA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA Y PREVENCIÓN COMBINADA

La sífilis es una infección producida por la espiroqueta *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* (*Tp*). La transmisión por vía sexual (durante prácticas vaginales, orales, anales o de cualquier otro tipo que implique contacto directo con las lesiones) y en menor medida perinatal (durante el embarazo o parto) son las más frecuentes. La posibilidad de transmisión se reduce, pero no se elimina con el uso de métodos de barrera como el preservativo peneano o vaginal.

Aunque se trata de una patología prevenible, fácilmente curable y de reservorio humano exclusivo, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los últimos años su incidencia aumentó significativamente en todo el mundo, alcanzando más de 8 millones de casos en 2022. Estos indicadores están lejos del objetivo de menos de 5,7 millones de casos para 2025 asumido como parte de los Objetivos de Desarrollo Sostenible en el marco de la Agenda 2030. En particular, la región de las Américas concentra el 42% del total de nuevos casos y con 6,5 episodios de sífilis por cada 1000 habitantes presenta la mayor incidencia de la enfermedad en todo el mundo.[1] La situación en Argentina es similar a la observada en la región y en el mundo: la positividad de pruebas de tamizaje en personas gestantes aumentó desde un 2,3% en 2015 a un 6% en 2023, y la positividad en población general creció de un 5,4% a un 7% entre 2018 y 2023, llegando a 8.26% en el grupo de 15 a 24 años [2,4]

La sífilis produce un impacto significativo sobre la salud tanto a nivel individual como a escala poblacional: es un problema serio para la salud sexual y reproductiva de las personas; y la transmisión materno infantil de la sífilis produce con frecuencia aborto, muerte fetal, infección congénita y otros resultados obstétricos adversos y potencialmente catastróficos. Adicionalmente, la infección por sífilis aumenta exponencialmente el riesgo de transmisión del VIH y otras ITS[5]; y la infección no tratada se asocia a complicaciones serias.[3] Las poblaciones clave como los hombres que tienen sexo con hombres son desproporcionadamente afectados por la sífilis, con una incidencia que supera a la observada en la población general en todo el mundo.[6] Asimismo, en Argentina, la tasa de notificación en 2023 fue de 69.2 por cada 100.000 habitantes, 1.2 mujeres por cada hombre (75.4 por cada 100 habitantes en mujeres y 62.8 en hombres) para ambos el grupo etario más afectado es el de 20 a 24 años con una tasa que llega a 272.4 por cada 100.000 habitantes en mujeres y 167.2 por cada 100.000 habitantes en hombres, con una gran heterogeneidad geográfica.[4]

El aumento en los casos de sífilis (y de las ITS en general), debe ser entendido como un fenómeno multicausal. Algunos de los factores que inciden en esta epidemia incluyen a la falta de información y concientización sobre la sífilis en la población general (o la idea errónea de que se trata de "una enfermedad del pasado"); los cambios en las prácticas sexuales; las disparidades en el acceso a servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento; las restricciones al financiamiento de programas de VIH e ITS; la falta de dispositivos de notificación asistida a parejas sexuales; la escasa integración de las comunidades afectadas y en riesgo los procesos de toma de decisiones y el persistente estigma en torno a las infecciones de transmisión sexual.[1]

Una respuesta integral e intersectorial a la problemática de la sífilis y de las ITS en general requiere de una perspectiva centrada en los derechos de las personas, y de la integración de los servicios para el diagnóstico y tratamiento de las ITS con servicios de prevención combinada.[1,7,10]

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sífilis tiene un período de incubación promedio de 2 a 3 semanas, con un rango entre 10 y 90 días; y se clasifica en estadíos, según el tiempo estimado desde la infección y la presencia y tipo de síntomas presentes (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la sífilis según estadios
Sífilis temprana (adquisición dentro del último año) • Sífilis Primaria • Sífilis Secundaria • Sífilis Latente temprana
Sífilis tardía (más de un año desde la adquisición • Sífilis Latente tardía • Sífilis tardía

La infección se transmite fundamentalmente por contacto sexual. La tasa de transmisión es mayor en los estadíos primario y secundario (hasta un 50-75%), disminuyendo gradualmente con el paso del tiempo.[11,13] Aun así, en sus etapas tardías (latente tardía y terciaria) debe ser tratada para evitar la progresión de la enfermedad y prevenir complicaciones. En las personas con capacidad de gestar, existe riesgo de transmisión intrauterina y periparto por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno de la sífilis en las personas gestantes es prioritario y debería realizarse en el mismo momento y lugar de la atención.[14,15]

Es importante diferenciar entre una sífilis temprana y tardía ya que tiene implicancias tanto en la transmisión como en el tratamiento.

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

- **Sífilis primaria**: se caracteriza por una erosión habitualmente única, infiltrada, limpia, indurada e indolora en el sitio de inoculación del *T. pallidum* denominado chancro primario o chancro duro.[12] Si bien esta es la presentación clásica, los chancros pueden ser múltiples, dolorosos; y coexistir con lesiones típicamente observadas durante la etapa secundaria.[16]

  Las lesiones primarias se localizan más frecuentemente en la región genital, pero su ubicación tiene gran variabilidad en función de las prácticas sexuales. Son frecuentes lesiones en la zona perianal y oral entre otras. Cuando se presentan múltiples chancros y/o en localizaciones atípicas, suele dificultar la sospecha diagnóstica, con la consiguiente demora en el diagnóstico. El chancro suele autolimitarse en 3-6 semanas, y en ocasiones puede cabalgar con los síntomas de la etapa secundaria. Típicamente, a la semana de aparecer el chancro, se presentan los ganglios regionales.[12,16]

  Aproximadamente el 25%-30% de las personas no tratadas en esta etapa primaria presentarán síntomas de sífilis secundaria, otras permanecerán en forma asintomática (sífilis latente) y sólo serán diagnosticadas a través de pruebas de laboratorio.[17]

- **Sífilis secundaria**: en la mayoría de los casos, los primeros síntomas aparecen dentro de los 4-10 semanas luego la adquisición de 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 extendido que afecta frecuentemente palmas y plantas. Ocasionalmente, las personas no tratadas experimentan episodios adicionales de sífilis secundaria (brotes), que pueden ocurrir hasta cinco años después del episodio inicial, pero la mayoría (90%) ocurre dentro del primer año.[12,18] Las lesiones húmedas (mucosas o cutáneas) son los elementos contagiosos en esta etapa, debido a la presencia de treponemas en su superficie.[19] Esta presentación suele acompañarse de adenopatías generalizadas y menos frecuentemente de otras manifestaciones sistémicas como fiebre, cefalea, pérdida de peso, mialgias y/o artralgias.

- **Sífilis latente temprana:** es una infección asintomática, detectada por pruebas de laboratorio dentro del primer año de adquirida la misma. Se considera que las personas con sífilis latente temprana pueden transmitir la infección mediante lesiones que estuvieron activas recientemente pero ya no están presentes, o lesiones activas no detectadas en la evaluación clínica.[12]

2.2 Sífilis tardía: transcurre pasado un año de adquirida la infección. La transmisión por vía sexual es muy infrecuente o nula en etapas tardías, pero puede ser una forma importante de transmisión perinatal.[20] Abarca la forma latente tardía y el estadío terciario.

- **Sífilis 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 las personas no tratadas en esta etapa pueden desarrollar sífilis terciaria luego de un largo período de latencia variable (habitualmente años a décadas).

- **Sífilis terciaria:** esta etapa degenerativa es infrecuente en la actualidad. Se manifiesta con inflamación y destrucción del tejido, observándose vasculitis y formación de gomas sifilíticos (tumores con tendencia a la licuefacción) en la piel, las mucosas, huesos u otros tejidos. 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 paralítica o parálisis general progresiva y la 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 sifilíticas secundarias, siempre dejan una cicatriz en la piel.

2.3 Neurosífilis

T. pallidum se disemina al SNC, pudiendo ser identificado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) muy tempranamente en el curso de la infección. En muchos casos esta neuroinvasión es asintomática y autolimitada; mientras que aproximadamente un 15% de las personas presentarán síntomas de compromiso neurológico.

La neurosífilis se clasifica en formas tempranas y tardías. Las formas tempranas afectan al LCR, meninges y vasculatura, mientras que las tardías afectan el parénquima cerebral y la médula espinal.[12]

2.3.1 Neurosífilis temprana

- **Neurosífilis asintomática:** Durante el curso de la sífilis primaria o secundaria pueden existir alteraciones en el líquido cefalorraquídeo sin clínica neurológica.[21] Se diagnostica por anormalidades en el LCR como pleocitosis linfocítica (<100 células/µL), proteínas elevadas (<100 mg/dL) y VDRL reactivo en LCR. [21,22]

- **Meningitis sintomática:** Ocurre generalmente dentro del primer año de la infección. Los síntomas incluyen cefalea, confusión, náuseas, rigidez de nuca, y posibles déficit visuales y auditivos. La meningitis puede causar hidrocefalia, isquemia o infarto cerebral. Las anormalidades del LCR incluyen pleocitosis linfocítica (200-400 células/µL) y proteínas elevadas (100-200 mg/dL).[23,24]

- **Sífilis ocular y otosífilis:** la sífilis ocular puede producir retinitis, uveítis posterior y panuveítis, presentando disminución de la agudeza visual. La otosífilis se manifiesta como pérdida auditiva, con o sin tinnitus. [25,26]

- **Meningosífilis vascular:** endarteritis de los vasos del sistema nervioso central (más frecuentemente arteria cerebral media o sus ramas), resultando en trombosis e infarto. Puede presentarse como accidente cerebro vascular isquémico en personas jóvenes.[24]

2.3.2 Neurosífilis tardía:

Incluye paresia general y tabes dorsal. La paresia general es una enfermedad demenciante progresiva que se desarrolla de 10 a 25 años después de la infección primaria.[27,28] La tabes dorsal por su parte afecta los cordones posteriores de la médula espinal y raíces dorsales, con síntomas como ataxia sensorial y dolores lancinantes. En general tiene un período de latencia de 20 años, pero en ocasiones puede aparecer más tempranamente luego de la infección primaria. Otros síntomas son disfunción vesical y pupilas de Argyll-Robertson. El LCR puede ser normal o mostrar pleocitosis linfocítica leve y proteinorraquia.[22]

3. DIAGNÓSTICO DE LA SÍFILIS

3.1 A quiénes testear

Dada la situación epidemiológica actual es recomendable que el tamizaje para sífilis sea incorporado como parte de los controles habituales de todas las personas sexualmente activas. La frecuencia del testeo debería individualizarse en función de las prácticas sexuales, la epidemiología local y la valoración del riesgo.[4,13,29]

En el año 2022 el 9,6% de los nuevos diagnósticos de VIH notificados en Argentina presentaron coinfección con sífilis [30] lo que refuerza la importancia de ofrecer el test de VIH junto con el de sífilis.

La evaluación sistemática de las gestantes, y la solicitud de pruebas a sus parejas sexuales es una de las principales estrategias para la disminución de la sífilis congénita (Ver capítulo: Recomendaciones de infecciones de transmisión sexual en el embarazo). Hasta un tercio de los individuos con exposición sexual a la lúes, desarrollarán la infección en los próximos meses.[19,31] Por tal motivo es prioritario el testeo de estos grupos de riesgo aún en ausencia de clínica compatible.

3.2 Técnicas diagnósticas.

El *Treponema pallidum* es una bacteria no cultivable en medios artificiales habituales, ya que no tiene capacidad de sobrevivir fuera de las células del huésped.[31] Existen dos tipos de ensayos para el diagnóstico:

Pruebas directas: microscopía de campo oscuro (CO), amplificación en cadena de la polimerasa (PCR) e inmunofluorescencia directa. Estas pruebas proveen un diagnóstico de certeza inmediato, incluso antes de la seroconversión, en estadios muy tempranos de la infección, pero un resultado negativo no descarta la enfermedad. Sin embargo, actualmente su utilización no es accesible en la mayoría de los laboratorios.

Se debe tener en cuenta que el CO 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.

Pruebas indirectas (serológicas): Esta metodología incluye técnicas de tamizaje y técnicas confirmatorias. La situación ideal para la confirmación diagnóstica de sífilis, es la utilización de ambos métodos (directos e indirectos).

- 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 de partículas de carbón y lectura macroscópica). En Argentina, el antígeno más utilizado es el de la USR, aunque es comúnmente llamado VDRL. Todas las pruebas no treponémicas reactivas deben titularse.

  Estas técnicas pueden tardar hasta 6 semanas en tornarse positivas desde el momento de la infección, alcanzan su pico entre 1-2 años; en ausencia de tratamiento pueden persistir en títulos bajos o aún negativizar con el paso de los años sin que esto implique resolución espontánea de la infección.[32]

  Se considera respuesta adecuada al tratamiento, el descenso de cuatro títulos o dos diluciones desde los valores de PNT de preferencia, evaluadas al finalizar el tratamiento. Cuanto más temprana sea la etapa de detección e inicio del tratamiento, más factible será la negativización de las PNT.

  Una cuadruplicación de los títulos o aumento de dos diluciones (ej. 8 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 una posible exposición respectivamente.

  Las curvas serológicas postratamiento 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 algunas personas se mantienen positivas, habitualmente en títulos bajos (menor a 8 diluciones) durante toda la vida.

- Pruebas treponémicas (PT): detectan anticuerpos específicos dirigidos contra proteínas del *Treponema pallidum* (son pruebas confirmatorias). Incluyen: la TP-PA (aglutinación de partículas para Treponema pallidum), MHA-TP o HA-TP (microhemaglutinación o hemaglutinación), FTA-abs (inmunofluorescencia).

  En los últimos años se han incorporado: EIA o ELISA (enzimoinmunoensayo) y CMIA (inmunoensayos quimioluminiscentes), métodos automatizados o semiautomatizados que permiten el tamizaje de múltiples muestras, y técnicas rápidas (inmunocromatografía de flujo lateral) para utilizar en los puntos de atención (PRS); esto permitió generar nuevos algoritmos diagnóstico (reversos) para implementar en centros con alta demanda de estudios y en puntos de atención de baja complejidad.[11]

  Es importante recordar que estas técnicas persistirán positivas toda la vida en pacientes tratados y no tratados, por lo cual no son útiles para el seguimiento clínico de las personas.

  Si bien hay más de 20 test para la realización de las PRS, con almacenamiento adecuado y respetando las indicaciones del fabricante, la sensibilidad (S) para diagnóstico de sífilis, varía entre 85-98% y la especificidad (E) entre 93-98%.[12]

  En los casos en que la prueba rápida utilizada sea de diagnóstico dual (VIH y sífilis), las sensibilidades varían: VIH S: 100% y E: 99,5% y para lúes: S:87% y E: 99,5%.[13]

La tabla 2 muestra el desempeño de las distintas técnicas para el diagnóstico de sífilis en los distintos estadios clínicos.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de pruebas para diagnóstico de sífilis según estadío clínico

Técnica	% Sensibilidad según estadio				% Especificidad
	Sífilis primaria	Sífilis secundaria	Sífilis latente	Sífilis latente tardía	
Pruebas no treponémicas					
VDRL	74-87	100	88-100	34-94	96-99
USR	72-88	100	88-100	Sin datos	99
RPR	77-99	100	95-100	73	93-99
Pruebas treponémicas					
FTA-Abs	70-100	100	100	96	94-100
HA-TP	69-90	100	100	97-100	98-100
TP-PA	86-100	100	100	Sin datos	100
IgG ELISA[36]	100	100	100	Sin datos	100
IgM ELISA[37]	93	85	64	No aplica	No aplica
CIA[38]	98	100	100	100	99

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia-Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS-Malbrán. Adaptado de: Larsen SA, Pope V, Johnson RE, Kennedy EJ Jr (editors). A Manual of Tests for Syphilis. Washington DC: American Public Health Association; 1998.

3.3 Cómo testear

Al momento de definir el estadio de la sífilis es importante recabar los siguientes datos:[32]

- Historia de síntomas previos y actuales
- Historia clínica sexual (ver capítulo: Abordaje integral de las ITS).

- Disponibilidad de estudios y tratamientos previos
- Examen físico actual

Escenario 1 - Inicio con prueba no treponémica (Figura 1): inicia con la solicitud de PNT, la cual requiere de la confirmación con PT.

Ante sospecha clínica y PNT positiva se sugiere iniciar el tratamiento, aún en espera de la prueba confirmatoria.

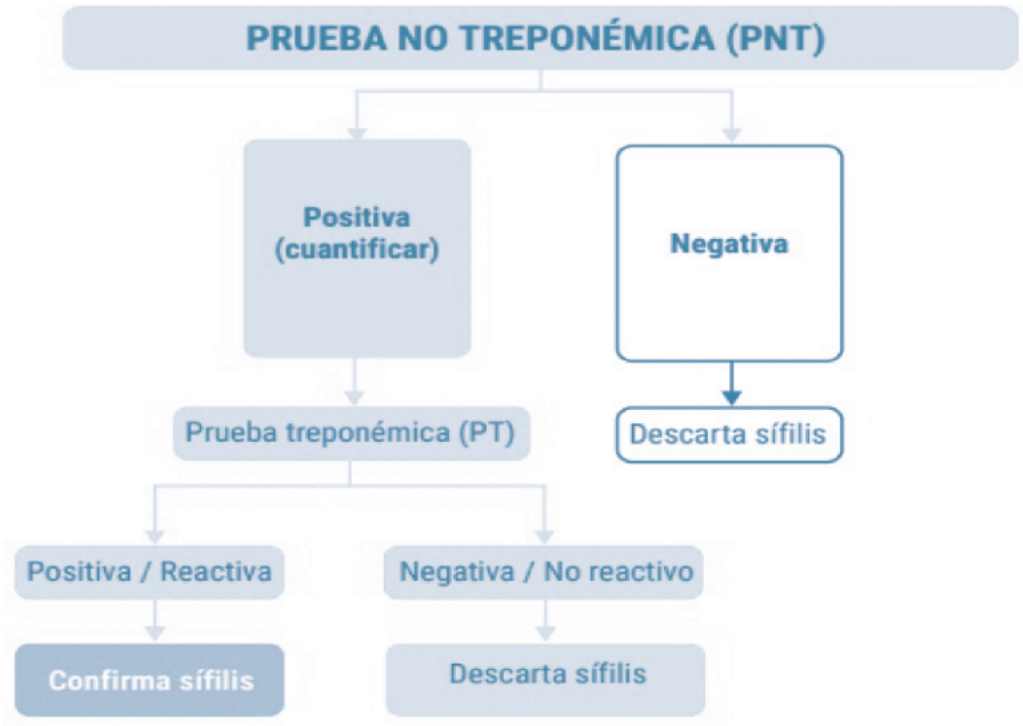
Un escenario particular es la gestación, en la cual, aún en ausencia de síntomas, la recepción de un resultado positivo, es indicación absoluta de iniciar tratamiento, precoz, dadas las implicancias que la demora en el tratamiento conlleva en la salud neonatal.

Escenario 2 - Inicio con prueba treponémica (Figura 2): Inicia con PT (QMIA, EIA o PRS) Esta modalidad **es** ideal para procesar en forma rápida grandes volúmenes de muestras debido a que son equipos automatizados. Los PRS, por el contrario, permiten su utilización en puntos de atención de baja complejidad.[33]

- Resultado negativo descarta sífilis: En presencia de clínica compatible con sífilis primaria se sugiere iniciar tratamiento y repetir la prueba en 2-3 semanas.
- Resultado positivo: se deberá realizar PNT (VDRL cuantitativa), la cual permitirá evaluar posteriormente la respuesta al tratamiento.

Dado que los EIA/CMIA no tienen buena especificidad y presentan la posibilidad de falsos positivos; si la PNT (VDRL) es negativa debe ser confirmado con una PT diferente, de preferencia (TPPA o FTA abs).

Figura 1. Escenario 1 - Inicio con prueba no treponémica



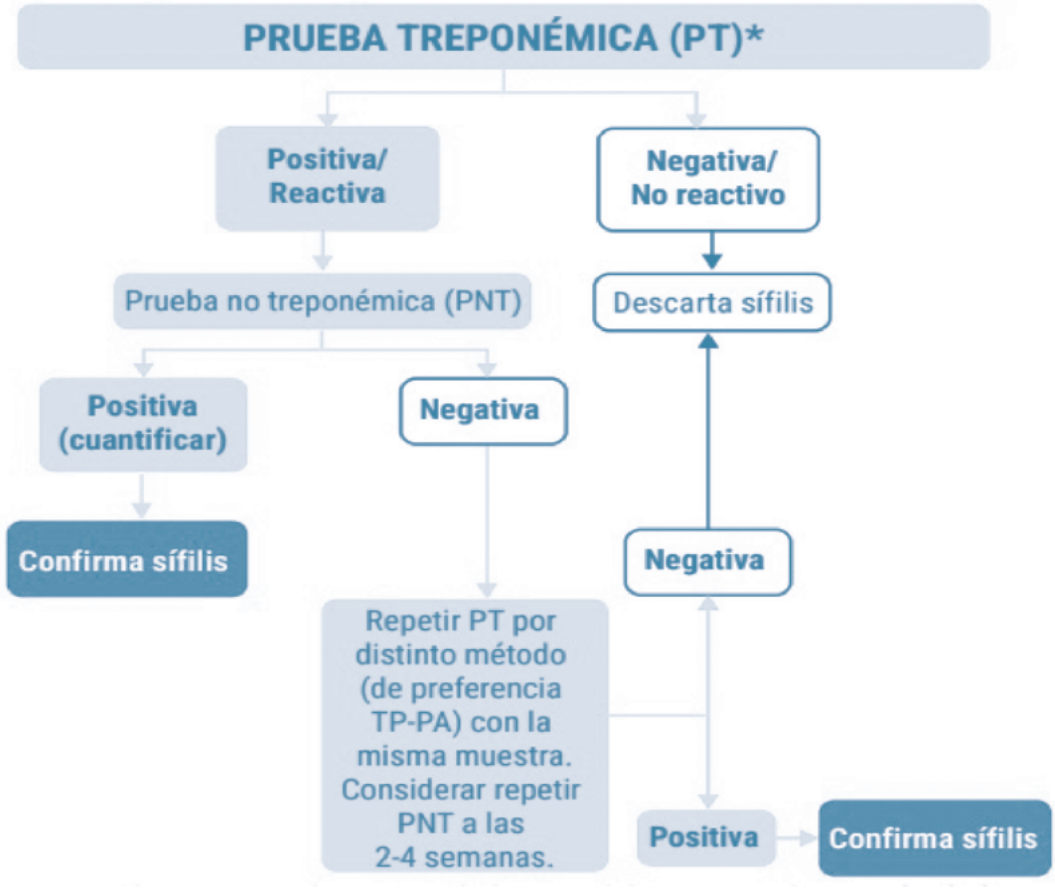
Notas: Algoritmo recomendado para laboratorios de baja complejidad y/o bajo número de muestras. Posee riesgo de falsos positivos en la PNT.

Fuente: Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. *Abordaje de La Sífilis En Personas Adolescentes y Adultas - Recomendaciones Clínicas Para Equipos de Salud*. Ministerio de Salud de la Nación; 2022. Accessed June 24, 2023. https://bancos.salud.gob.ar/recurso/abordaje-de-la-sifilis-en-personas-adolescentes-y-adultas

Debe tenerse en cuenta que 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 con PNT es la que indicará, de acuerdo a lo referido en párrafos superiores, si estamos frente a una reinfección o no.

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 y antecedente de tratamiento previo).

Figura 2. Escenario 2 - Inicio con prueba treponémica



Notas: Este algoritmo está recomendado para laboratorios de complejidad media o alta y/o alto número de muestras, cuando la PT de inicio es FTA-abs, LIA, EIA y CIA. Ventajas del algoritmo reverso: más sensible en la detección de sífilis recientemente adquirida y se evitan falsos negativos por el fenómeno de prozona. Desventaja del algoritmo reverso: tiene mayor costo y presenta falsos positivos principalmente en poblaciones de baja prevalencia.

Fuente: Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. *Abordaje de La Sífilis En Personas Adolescentes y Adultas - Recomendaciones Clínicas Para Equipos de Salud*. Ministerio de Salud de la Nación; 2022. Accessed June 24, 2023.

3.4 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 anormalidades en el análisis físico químico del LCR (neurosífilis asintomática).[39] La sospecha clínica y el examen del líquido cefalorraquídeo son clave para el diagnóstico de la neurosífilis.

Se indicará el estudio de LCR en presencia de signos y síntomas de neurosífilis (ej. disfunción de nervios craneales, meningitis, ictus, alteración aguda o crónica del estado mental o pérdida del sentido de la vibración).

Las personas con síntomas oculares y serología reactiva para sífilis, se debe realizar un examen ocular completo, incluyendo la evaluación de los nervios craneales. Si se detecta disfunción de los nervios craneales II, III, IV, V y VI o evidencia de otra enfermedad neurológica se recomienda evaluar el LCR. Para aquellos con

compromiso oftalmológico (por ejemplo uveítis, iritis, neuroretinitis o neuritis óptica) sin afectación de pares craneales no es necesario realizar un examen del LCR antes de iniciar el tratamiento. El análisis del LCR puede ser útil en personas con síntomas visuales y serología reactiva que no presentan hallazgos oculares ni disfunción de los nervios craneales en el examen oftalmológico. En personas con anomalías auditivas aisladas y serología reactiva, la evaluación del LCR generalmente no es necesaria antes del tratamiento.[23]

Además, se debe considerar realizar un examen de LCR si los títulos serológicos muestran un aumento sostenido de 2 diluciones (verificado aproximadamente 2 semanas después de la prueba inicial) después de un tratamiento adecuado para el estadío en ausencia de reinfección, o si hay falta de respuesta serológica tras un tratamiento adecuado (ver más adelante). Por último se recomienda realizar un examen de LCR si hay evidencia de sífilis terciaria (ver recuadro).

No se recomienda el estudio de LCR en personas con sífilis primaria o secundaria que no presentan síntomas neurológicos (independientemente de la presencia o no de coinfección con VIH) ya que el examen del LCR no se ha asociado con una mejora en los resultados clínicos en ausencia de signos y síntomas neurológicos.

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%). Si bien hay menos datos con el ensayo de aglutinación de partículas *T. pallidum* (TP-PA) la sensibilidad sería similar a FTA-abs.[40]

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

- *Neurosífilis confirmada:* VDRL reactiva en LCR, independientemente del estadío.
- *Neurosífilis probable:* VDRL no reactiva, con o sin síntomas neurológicos y alteraciones del estudio fisicoquímico del LCR:>5 células/mm3 y proteínas >50 mg/dL (parámetro poco específico). 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).[41,42]

RECOMENDACIONES ACTUALES PARA EL ESTUDIO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS

Signos o síntomas neurológicos.

- Compromiso oftálmico con disfunción de pares craneales.
- Síntomas visuales sin hallazgos en el examen oftalmológico ni disfunción de pares craneales.
- Sífilis terciaria
- Aumento sostenido de 2 diluciones (verificado aproximadamente 2 semanas después de la prueba inicial) después de un tratamiento adecuado para el estadío en ausencia de reinfección.
- Fracaso de respuesta serológica luego del tratamiento con dosis adecuadas de penicilina benzatínica según estadío (ver más adelante)
- En caso de requerir tratamiento alternativo (tetraciclinas) durante una sífilis tardía.

Las personas viviendo con VIH sin bien tienen un mayor riesgo de neurosífilis, en general, ese riesgo sigue siendo bajo particularmente en personas con tratamiento antirretroviral. Por lo tanto, se recomienda únicamente realizar un examen del LCR para estudio de neurosífilis siguiendo las mismas pautas que para la población general sin VIH.[43]

En personas con diagnóstico de VIH, especialmente aquellas sin TARV efectivo, el recuento de leucocitos en

el LCR puede estar elevado (>5 leucocitos/mm³) por el propio VIH.[44] Por lo tanto se recomienda utilizar un límite superior (>20 leucocitos/mm³) para mejorar la especificidad del diagnóstico de neurosífilis en esta población.[41,45] Se debe interpretar con precaución una elevación de proteínas en el LCR sin ninguna otra anormalidad.[43]

4. TRATAMIENTO

La penicilina continúa siendo el tratamiento de elección para la sífilis en todos los estadios, y no existe resistencia documentada del *Tp* a los betalactámicos. La resistencia a macrólidos es prácticamente universal en ciertos escenarios,[46,48] y existe preocupación por el potencial impacto del uso de profilaxis post-exposición con doxiciclina en la resistencia a tetraciclinas en *Tp* y otros patógenos.[49,50]

En personas con siliconas o implantes glúteos, se aplicará de la misma manera en músculos distantes (ej: deltoides).

4.1 Sífilis primaria, secundaria y latente temprana:

De elección:

- Penicilina G benzatínica 2.400.000 UI, IM dosis única

Es de buena práctica informar a la persona la posibilidad de un fenómeno o reacción de Jarisch-Herxheimer (ver más adelante) dentro de las 24 horas de aplicada la primera dosis.

Alternativos (para personas con alergia a betalactámicos o tratamiento parenteral contraindicado):

- Doxiciclina 100mg cada 12 Hs.VO durante 14 días

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. La posibilidad de reacción cruzada en pacientes con alergia a penicilina es baja, pero no debería utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad no mediadas por IgE (ver sección: Evaluación y manejo de la alergia a penicilina).

El uso de macrólidos no se recomienda para tratamiento de la sífilis dado los reportes de creciente resistencia en *T. pallidum* y fallos en el tratamiento.[46,48]

Cuando no pueda utilizarse el esquema de elección con penicilina, es especialmente importante el seguimiento serológico post-tratamiento.

Se sugiere que las personas con sífilis primaria o secundaria se abstengan de mantener relaciones sexuales hasta la resolución de las lesiones o hasta 2 semanas de completado el tratamiento.[32]

En personas gestantes, la penicilina es la única droga con eficacia documentada para el tratamiento de la sífilis y prevención de la sífilis congénita; se indicará en las dosis habituales y en caso de alergia a la droga se debe realizar la desensibilización previa.

4.2 Sífilis latente tardía o indeterminada

De elección:

- Penicilina G benzatínica 2.400.000 UI 1 dosis IM semanal, 3 semanas

Alternativos (para personas con alergia a betalactámicos o tratamiento parenteral contraindicado):

- Doxiciclina 100mg cada 12 Hs VO, por 28 días

En caso de dosis perdidas, en población general puede tolerarse un intervalo máximo de 10 a 14 días entre dosis. En personas gestantes, el máximo intervalo interdosis aceptable son nueve días. En caso de que se exceda este plazo, es necesario reiniciar el tratamiento.[42]

El uso de macrólidos no se recomienda para tratamiento de la sífilis dado los reportes de creciente resistencia en *T. pallidum* y fallos en el tratamiento.[46–48]

4.3 Neurosífilis

Con diagnóstico confirmado de neurosífilis, sífilis oftálmica, u otosífilis el tratamiento de elección es:

- Penicilina G sódica 18-24 millones de UI/día, administradas 3-4 millones de UI IV c/4 Hs o en infusión continua durante 10-14 días.

Dado que la duración de este esquema es más corto que el empleado en la sífilis latente, algunas guías recomiendan administrar una dosis semanal de penicilina benzatínica IM durante 3 semanas una vez finalizado el tratamiento.[8] Es importante destacar que esta recomendación carece de datos clínicos, experimentales u observacionales que la respalden. En el caso de indicarse, una dosis única sería suficiente para alcanzar concentraciones séricas treponemicidas durante el tiempo recomendado para tratar la sífilis latente tardía.[51]

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

- **Ceftriaxona 2g/día IM o IV por 10-14 días.**[41]

La posibilidad de reacción cruzada en pacientes con alergia a penicilina es baja, pero no debería utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad no mediadas por IgE (ver sección: Evaluación y manejo de la alergia a penicilina).

No se recomienda el uso de doxiciclina oral para el tratamiento de neurosífilis. Doxiciclina oral a alta dosis de 200 mg dos veces al día durante 28 días podría ser considerada como alternativa basada en estudios limitados y no definitivos.[52] Sin embargo, se requieren ensayos controlados más grandes para validar su eficacia. Se podría considerar el uso de doxiciclina oral en altas dosis en casos donde haya contraindicación absoluta para recibir penicilina o ceftriaxona, y no sea posible realizar una desensibilización, siempre con pleno conocimiento de la falta de datos definitivos sobre su eficacia.

4.4 Consideraciones para el uso de doxiciclina como Profilaxis Post-Exposición de la sífilis

Los resultados de distintos ensayos clínicos muestran que en hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero con episodios de ITS recurrentes, el uso de profilaxis post-exposición con doxiciclina o doxi-PEP (200mg de doxiciclina comprimidos idealmente dentro de las 24 horas y no más de 72 horas luego de la exposición) es altamente efectivo para reducir el riesgo de ITS bacterianas, incluyendo una reducción en el riesgo relativo de nuevos episodios de sífilis de entre 73% y un 87%, tanto en personas con VIH como en personas VIH negativas usuarias de PrEP.[53,54]

En relación a la seguridad, una revisión sistemática de 67 estudios mostró que las discontinuaciones por eventos adversos son infrecuentes incluso en el uso durante más de 8 semanas, y que los efectos adversos más frecuentes (mayormente intolerancia gastrointestinal y rash) no difieren de los ya conocidos asociados al uso de doxiciclina para otras indicaciones.[55] Aunque no se encontró un aumento en la frecuencia de colonización por gérmenes multirresistentes como el *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente y *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en usuarios doxi-PEP en comparación con la rama placebo,[53] la información sobre el potencial impacto de esta estrategia en la escala poblacional y en el uso individual a largo plazo es incierta.[49]

Desde la perspectiva programática, la información disponible sobre la implementación de Doxy-PEP en

escenarios de la vida real muestran que se asocia a una reducción de la incidencia de sífilis temprana y clamidia sin cambios en la incidencia de gonorrea.[56,57] Sin embargo, deberían interpretarse con cautela considerando el tiempo limitado de seguimiento y el hecho de que provienen exclusivamente de centros especializados en países de altos ingreso; por lo que es necesaria mayor información sobre su aplicabilidad y sostenibilidad en escenarios de recursos limitados, así como del impacto de la expansión de su uso sobre la resistencia a antimicrobianos en gérmenes productores y no productores de ITS en la escala poblacional.

En la práctica, se sugiere discutir los potenciales beneficios y riesgos asociados al uso de DoxyPEP con las personas elegibles; específicamente HSH y mujeres transgénero con al menos un episodio de ITS bacteriana (sífilis, gonorrea o clamidia) durante el último año. Si se decide prescribir doxi-PEP, se recomienda el uso de doxiciclina 200 mg comprimidos vía oral lo antes posible (idealmente dentro de las 24 horas) y no más de 72 horas después de exposiciones sexuales, sin exceder los 200 mg cada 24 horas; reevaluando la indicación al menos cada 3-6 meses.[49]

En todos los casos, si se emplea doxi-PEP para prevención de la sífilis debe implementarse en el marco de servicios de prevención combinada del VIH y las ITS que incluyen la provisión de PrEP y tratamiento antirretroviral para personas con VIH, inmunizaciones y el tamizaje de al menos sífilis, clamidia y gonorrea cada 3-6 meses.

5. SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO

• 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:

- Sífilis primaria, secundaria y latente temprana: 6 y 12 meses.[58]
- Sífilis latente tardía, latente indeterminada o terciaria: 6, 12 y 24 meses. [58]

Alrededor del 15 % de las personas con sífilis temprana tardan más de 6 meses en descender 2 títulos.[32] Con antecedentes de sífilis previa, se necesita más tiempo para disminuir los valores.

Las pruebas treponémicas no tienen utilidad en el seguimiento de personas con sífilis ya que no permiten diferenciar reinfección en personas con antecedente de infección previa. Sólo 15 % de los individuos tratados, las negativizan varios años después de finalizado el mismo.

Fallo terapéutico: en estadíos tempranos se considera fallo terapéutico a la falta 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 nuevamente Penicilina G benzatínica 2.400.000 UI IM, 3 dosis, con espaciado semanal.

5.1 Seguimiento postratamiento de una neurosífilis

No se recomienda repetir rutinariamente el examen del LCR en individuos con respuesta clínica y serológica adecuadas, a menos que sean personas viviendo con VIH y no estén recibiendo tratamiento antirretroviral**.** Esta recomendación se basa en que en personas inmunocompetentes y en personas con infección por VIH con TARV efectivo, la normalización de los títulos serológicos predice la normalización de los parámetros anormales del LCR después del tratamiento de la neurosífilis.[59,60]

En caso de tratamiento de neurosífilis en personas con VIH con inmunosupresión avanzada y sin TARV se recomienda repetir la PL cada 6 meses hasta normalización de los parámetros del LCR 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. No hay recomendaciones sobre cómo seguir a personas que hayan recibido tratamiento de la neurosífilis y hayan iniciado en forma simultánea o posteriormente el TARV. En esa situación evaluar caso por caso la necesidad de realizar estudios de LCR control.

5.2 Reacción de Jarish-Herxheimer

Es una reacción sistémica aguda que cursa con fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, empeoramiento transitorio de las lesiones cutáneas y que puede tener lugar dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento de la sífilis, como consecuencia de la reacción inflamatoria contra los antígenos liberados por la destrucción de los treponemas. Aunque su incidencia es baja, suele ser más frecuente en la sífilis secundaria. Es un cuadro benigno y autolimitado; los antiinflamatorios no esteroides pueden emplearse para manejo sintomático aunque no tienen rol probado en su prevención.

Es importante discutir la posibilidad de la aparición de la reacción de Jarish-Herxheimer al iniciar el tratamiento, sobre la naturaleza benigna y autolimitada del cuadro; y particularmente aclarar que no se trata de una reacción alérgica y que su aparición no contraindica el uso de penicilina en el futuro. Además, debe reforzarse la necesidad de consultar de inmediato en caso de síntomas persistentes u otros que puedan plantear como diagnóstico diferencial complicaciones infecciosas relacionadas al sitio de inyección o reacciones de hipersensibilidad retardada (dificultad respiratoria, lesiones nuevas que comprometen las mucosas, hipotensión, etcétera).

6. MANEJO DE PAREJAS SEXUALES

El rastreo, diagnóstico y tratamiento de las parejas sexuales de las personas con sífilis tiene un rol clave para evitar reinfecciones a nivel individual, y para reducir la posibilidad de transmisión secundaria y la incidencia a escala poblacional: se estima que entre el 40 y el 60% de las parejas sexuales de personas con sífilis primaria o secundaria también tienen la infección.[19]

Es fundamental discutir con las personas la importancia de notificar a la/s pareja/s sexuales sobre el diagnóstico de sífilis durante las consultas. Recordar que en el caso de personas con múltiples parejas sexuales casuales y/o anónimas, la notificación puede simplemente no ser factible.

La discusión sobre el rastreo de parejas sexuales debe hacerse evitando el uso de expresiones estigmatizantes, moralizantes o culpabilizadoras: mantener la confidencialidad y un abordaje centrado en las personas y respetuoso de la autonomía y la diversidad son objetivos de mínima. Los dispositivos de notificación asistida requieren de esfuerzos significativos por parte de los equipos de salud, pero pueden ser considerados cuando sean una opción aceptable y factible que no implique un riesgo para la confidencialidad y la autonomía de las personas.[13,61]

La tabla 3 resume los escenarios más frecuentes y la conducta recomendada para el manejo de pareja/s sexual/es.

Tabla 3. Escenarios más frecuentes y conducta recomendada para el manejo de parejas sexuales	
Personas con sífilis	
Personas con sífilis primaria, secundaria, latente temprana	Recomendar notificación a parejas sexuales de los 90 días previos
Personas con sífilis latente tardía o indeterminada	Recomendar notificación a pareja/s estable/s o de largo plazo. No se considera necesario recomendar la notificación a pareja/s ocasional/es de los 90 días previos excepto que exista otra razón justificada (por ejemplo, diagnóstico de otra ITS, embarazo, etcétera).
Parejas sexuales de personas con sífilis	
Contactos sexuales sintomáticos de personas con sífilis en cualquier estadio.	Realizar evaluación y estadificación clínica. Ofrecer testeo para sífilis, VIH y otras ITS. **Iniciar tratamiento empírico con penicilina G benzatínica a la espera de resultados (ver: tratamiento).**
Contactos sexuales asintomáticos de personas con sífilis primaria, secundaria o latente temprana.	Ofrecer testeo para sífilis, VIH y otras ITS. **Iniciar tratamiento empírico con penicilina G benzatínica a la espera de resultados (ver: tratamiento).** Si no se realiza tratamiento empírico y el testeo inicial para sífilis es negativo, retestear a las 12 semanas.
Contactos sexuales asintomáticos de personas con sífilis latente indeterminada o latente tardía.	Ofrecer testeo para sífilis, VIH y otras ITS. **En personas gestantes o si existen dudas sobre la posibilidad de un seguimiento apropiado, iniciar tratamiento empírico con penicilina G benzatínica a la espera de resultados (ver: tratamiento).**
Adaptado de: Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Abordaje de La Sífilis En Personas Adolescentes y Adultas - Recomendaciones Clínicas Para Equipos de Salud. Ministerio de Salud de la Nación; 2022. Consultado: 1 de junio 2024. https://bancos.salud.gob.ar/recurso/abordaje-de-la-sifilis-en-personas-adolescentes-y-adultas	

7. EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA ALERGIA A PENICILINA

Dado que la penicilina es la droga de elección para el tratamiento de la sífilis en todos sus estadios y la única opción que previene la sífilis congénita, una valoración adecuada frente al antecedente referido de posible alergia a la penicilina es fundamental para no retrasar el inicio de tratamiento. Adicionalmente y más allá de la sífilis, etiquetar a una persona como erróneamente alérgica a la penicilina tiene consecuencias que incluyen mayores costos, mayor toxicidad, la potencial emergencia de resistencia a los antimicrobianos y una mayor tasa de fracasos terapéuticos cuando se emplean esquemas alternativos a los betalactámicos para tratar otras patologías infecciosas.[62]

Figura 3. Valoración del riesgo de anafilaxia en personas con antecedente referido de alergia a betalactámicos

Severidad: ¿Se requirió hospitalización o tratamiento específico para la reacción?

Temporalidad: ¿Cuánto tiempo después de la exposición ocurrió la reacción? ¿Cuánto tiempo atrás ocurrió la reacción?

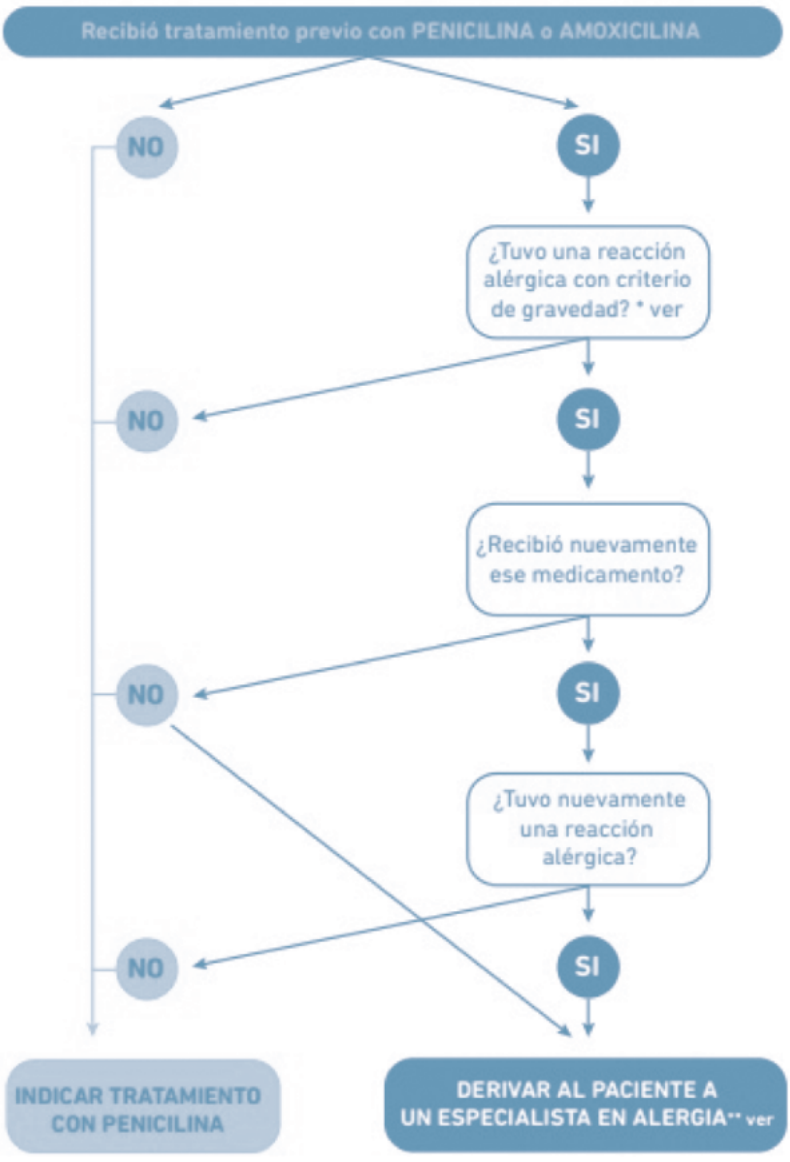
Tolerancia: ¿Hubo nueva exposición a penicilina o derivados luego de la reacción sin que esta se repita?

La frecuencia de alergia a betalactámicos es mucho más baja que lo percibido por la población y los servicios de salud: aunque no existen datos sobre la prevalencia real de alergia a penicilina en Argentina o la región, estudios de países de altos ingresos muestran que sólo el 10% de las personas que reportan alergia tienen pruebas de hipersensibilidad positivas.[63,64] Adicionalmente, la incidencia de anafilaxia asociada al uso de penicilina parenteral para tratamiento de la sífilis se estima en menos de 3 eventos por cada 100.000 personas tratadas.

El uso de cuestionarios y flujogramas sistematizados puede simplificar la valoración del riesgo de alergia (Figura 3) y de anafilaxia en caso de reexposición (Figura 4) personas con antecedente referido de alergia a penicilina.[65]

Como regla general, las personas con antecedente de reacciones graves no mediadas por IgE (nefritis intersticial, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson) asociadas al uso de betalactámicos tienen contraindicado el uso de penicilina y sus derivados de por vida, y no deben ser sometidas a pruebas de hipersensibilidad.

Figura 4. Evaluación de los factores de riesgo de alergia a penicilina y derivados



Cuando la consulta con un/a especialista en alergia no estuviera disponible dentro de las 72 horas, iniciar desensibilización (ver más adelante).

Fuente: Ceriotto, Mariana. 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; 2017. Consultado: 1 de junio de 2024. Disponible en: https://www.paho.org/es/file/96438/download?token=Z5N6l-tu

En personas con antecedente de alergia a penicilina CON algún factor de riesgo para desarrollo de anafilaxia (Figura 5), se recomienda indicar tratamiento alternativo sin penicilina, evaluación por especialista en alergia e inmunología o programar desensibilización en un centro de tercer nivel lo antes posible y como máximo dentro de las 72 horas si no son candidatas a tratamientos alternativos (ej: personas gestantes, neurosífilis, sífilis ocular) y la consulta con un especialista no está disponible.

En personas con antecedente de alergia a penicilina SIN factores de riesgo para desarrollo de anafilaxia (Figura 5), se recomienda prueba oral de amoxicilina (amoxicilina 250 mg oral única dosis) en un centro de tercer nivel y bajo supervisión médica. En caso de que no aparezcan reacciones adversas a los 60 minutos de observación luego de administrar amoxicilina, indicar penicilina.[66,67]

Figura 5. Valoración de riesgo de reacciones graves en caso de reexposición en personas con antecedente de alergia a penicilina y derivados.

Presenta riesgo elevado de reacción anafiláctica con 1 o más de los siguientes criterios:

• La reacción se asoció a dificultad respiratoria, hipotensión brusca, náuseas o vómitos, angioedema y/o pérdida del conocimiento dentro de los 60 minutos de administrado el fármaco.

• La reacción requirió hospitalización.

• La persona tiene antecedentes de patologías por las cuales haya necesitado utilizar penicilina o derivados por períodos de tiempo prolongados como úlceras, infecciones en la piel, profilaxis de fiebre reumática.

Adaptado de: Ceriotto, Mariana. 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; 2017. Consultado: 1 de junio de 2024. Disponible en: https://www.paho.org/es/file/96438/download?token=Z5N6l-tu

7.1 Desensibilización a penicilina

Está indicada en el caso de personas con alergia a penicilina sin antecedente de reacciones graves no mediadas por IgE que no puedan recibir tratamientos alternativos (ej: personas gestantes, neurosífilis). En caso de necesitar administrar penicilina nuevamente en el futuro, es necesario volver a realizar la desensibilización.

La desensibilización es un procedimiento sencillo que lleva alrededor de 4 horas, debe realizarse bajo supervisión médica en un centro de tercer nivel y en un entorno con capacidad para responder ante la eventualidad de una reacción anafiláctica. Por seguridad, se recomienda la desensibilización utilizando penicilina oral y no parenteral. Antes de iniciarla, debe asegurarse la disponibilidad de acceso venoso y del control de los signos vitales.[13,65]

La tabla 4 muestra la dosis creciente a administrar en intervalos de 15 minutos. En Argentina, la penicilina V potásica en suspensión oral está disponible en presentaciones de 60.000 UI/mL. Deben transcurrir 30 minutos de observación entre la última dosis oral y el inicio del tratamiento parenteral.

Tabla 4. Esquema oral recomendado para desensibilización a la penicilina

Tiempo (HH:MM)	Penicilina V suspensión Dosis número	Dosis (UI/mL)	mL	UI	Dosis acumulada
00:00	1	1,000	0.1	100	100
00:15	2	1,000	0.2	200	300
00:30	3	1,000	0.4	400	700
00:45	4	1,000	0.8	800	1,500
1:00	5	1,000	1.6	1,600	3,100
1:15	6	1,000	3.2	3,200	6,300
1:30	7	1,000	6.4	6,400	12,700
1:45	8	10,000	1.2	12,000	24,700
2:00	9	10,000	2.4	24,000	48,700
2:15	10	10,000	4.8	48,000	96,700
2:30	11	80,000	1.0	80,000	176,700
2:45	12	80,000	2.0	160,000	336,700
3:00	13	80,000	4.0	320,000	656,700
3:15	14	80,000	8.0	640,000	1,296,700
3:15-3:45	Observación de 30 minutos previo a la administración de penicilina parenteral.				

Adaptado de: Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5;64(RR-03):1–137.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Implementing the Global Health Sector Strategies on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2022–2030: Report on Progress and Gaps 2024.; 2024. Accessed June 1, 2024. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376814/9789240094925-eng.pdf?sequence=1

2. Tao Y, Chen MY, Tucker JD, et al. A Nationwide Spatiotemporal Analysis of Syphilis Over 21 Years and Implications for Prevention and Control in China. Clin Infect Dis. 2020;70(1):136-139. doi:10.1093/cid/ciz331

3. Ghanem Khalil G., Ram Sanjay, Rice Peter A. The Modern Epidemic of Syphilis. New England Journal of Medicine. 2020;382(9):845-854. doi:10.1056/NEJMra1901593

4. Boletín N° 41. Respuesta al VIH y Las ITS En La Argentina. Vol Año XXVII. Ministerio de Salud de la Nación; 2024

5. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. Lancet. 1998;351 Suppl 3:S5-S7.

6. Tsuboi M, Evans J, Davies EP, et al. Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. Lancet Glob Health. 2021;9(8):e1110-e1118. doi:10.1016/S2214-109X(21)00221-7

7. VIH, hepatitis virales, otras infecciones de transmisión sexual y tuberculosis - Ley 27.675. Argentina.gob.ar. Published July 25, 2022. Accessed July 28, 2023. https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/salud/vih-hepatitis-virales-otras-infecciones-de-transmision-sexual

8. Panamerican Health Organization. Syphilis cases increase in the Americas. Published May 22, 2024. Accessed June 1, 2024. https://www.paho.org/en/news/22-5-2024-syphilis-cases-increase-americas

9. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. Lancet Infect Dis. 2017;17(8):e235-e279. doi:10.1016/S1473-3099(17)30310-9

10. Chen XS. Challenges in responses to syphilis epidemic. The Lancet Infectious Diseases. 2017;17(8):793-794. doi:10.1016/S1473-3099(17)30327-4

11. Peeling RW, Mabey D, Chen XS, Garcia PJ. Syphilis. Lancet. 2023;402(10398):336-346. doi:10.1016/S0140-6736(22)02348-0

12. Sparling PF, Swartz M, Musher D, Healy B. Natural history of syphilis. In: Sexually Transmitted Diseases, Fourth Edition. McGraw Hill Professional; 2007.

13. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Abordaje de La Sífilis En Personas Adolescentes y Adultas - Recomendaciones Clínicas Para Equipos de Salud. Ministerio de Salud de la Nación; 2022. Accessed June 24, 2023. https://bancos.salud.gob.ar/recurso/abordaje-de-la-sifilis-en-personas-adolescentes-y-adultas

14. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, Hepatitis B y Chagas. Iniciativa ETMI-PLUS. Published online 2022. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-06/Algoritmos_d_diag_y_trat_IP_VIH_Sifilis_VHB_y_Chagas_en_pliego.pdf

15. Organización Panamericana de la Salud. ETMI Plus. Marco para la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas. Published online 2017. Accessed August 27, 2023. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34306/OPSCHA17009-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y

16. Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med. 1992;326(16):1060-1069. doi:10.1056/NEJM199204163261606

17. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA. 2003;290(11):1510-1514. doi:10.1001/jama.290.11.1510

18. Gurney Clark E, Danbolt N. The Oslo Study of the Natural Course of Untreated Syphilis: An Epidemiologic Investigation Based on a Re-study of the Boeck-Bruusgaard Material. Medical Clinics of North America. 1964;48(3):613-623. doi:10.1016/S0025-7125(16)33445-9

19. Schober PC, Gabriel G, White P, Felton WF, Thin RN. How infectious is syphilis? Br J Vener Dis. 1983;59(4):217-219.

20. Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: a review of the current evidence. Sex Health. 2015;12(2):103-109. doi:10.1071/SH14174

21. Keidel A, Moore, JE. Studies in asymptomatic neurosyphilis I: A tentative classification of early asymptomatic neurosyphilis. Arch NeurPsych. 1921;6(3):286-291. doi:10.1001/archneurpsyc.1921.02190030033004

22. Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis: Int J STD AIDS. Published online June 25, 2016. doi:10.1258/0956462001915750

23. Merritt HH. The Early Clinical and Laboratory Manifestations of Syphilis of the Central Nervous System. New England Journal of Medicine. 1940;223(12):446-450. doi:10.1056/NEJM194009192231204

24. Danielsen, AG, Weismann, K, Jorgensen, BB, Heidenheim, M, Fugleholm, AM. Incidence, clinical presentation and treatment of neurosyphilis in Denmark 1980-1997. Acta Dermato-Venereologica. 2004;84(6):459-462. doi:10.1080/00015550410017308

25. Vadboncoeur J, Labbé AC, Fortin C, et al. Ocular syphilis: case series (2000-2015) from 2 tertiary care centres in Montreal, Canada. Can J Ophthalmol. 2020;55(1):30-37. doi:10.1016/j.jcjo.2019.05.009

26. Yimtae K, Srirompotong S, Lertsukprasert K. Otosyphilis: a review of 85 cases. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;136(1):67-71. doi:10.1016/j.otohns.2006.08.026

27. Zheng D, Zhou D, Zhao Z, et al. The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011;23(3):300-307. doi:10.1176/jnp.23.3.jnp300

28. Lee JW, Wilck M, Venna N. Dementia due to neurosyphilis with persistently negative CSF VDRL. Neurology. 2005;65(11):1838. doi:10.1212/01.wnl.0000187082.92497.95

29. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención Combinada del VIH y las ITS - Recomendaciones para la implementación. Edición 2022. Published online 2022. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-08/Prevencion_combinada_del_VIH_y_las_ITS.pdf

30. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N° 40. Respuesta al VIH y Las ITS En La Argentina. Vol Año XXVI. Ministerio de Salud de la Nación; 2023. Accessed December 1, 2023. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-11/boletin-ndeg-40-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina.pdf

31. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev. 2006;19(1):29-49. doi:10.1128/CMR.19.1.29-49.2006

32. Kingston M, French P, Higgins S, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. Int J STD AIDS. 2016;27(6):421-446. doi:10.1177/0956462415624059

33. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC - Ministerio de Salud de la Nación. Guía para la utilización de pruebas rápidas de sífilis. Published online 2019. Accessed July 10, 2020. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001566cnt-2019-09_guia-para-la-utilizacion-de-pruebas-rapidas-de-sifilis.pdf

34. Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative & UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical DiseasesSexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative & UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. El uso de las pruebas rápidas para sífilis. Published online 2007. https://iris.who.int/handle/10665/43711

35. Organización Panamericana de la Salud. Nota informativa de la OMS sobre el uso de la prueba doble de diagnóstico rápido del VIH y la sífilis. Published online 2017. https://www.paho.org/es/documentos/nota-informativa-oms-sobre-uso-prueba-doble-diagnostico-rapido-vih-sifilis-2017

36. Castro R, Prieto ES, Santo I, Azevedo J, Exposto F da L. Evaluation of an Enzyme Immunoassay Technique for Detection of Antibodies against Treponema pallidum. J Clin Microbiol. 2003;41(1):250-253. doi:10.1128/JCM.41.1.250-253.2003

37. Lefevre JC, Bertrand MA, Bauriaud R. Evaluation of the Captia enzyme immunoassays for detection of immunoglobulins G and M to Treponema pallidum in syphilis. J Clin Microbiol. 1990;28(8):1704-1707.

38. Young H, Pryde J, Duncan L, Dave J. The Architect Syphilis assay for antibodies to Treponema pallidum: an automated screening assay with high sensitivity in primary syphilis. Sex Transm Infect. 2009;85(1):19-23. doi:10.1136/sti.2008.031872

39. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med. 1988;109(11):855-862. doi:10.7326/0003-4819-109-11-855

40. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. Sex Transm Dis. 2012;39(4):291-297. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824c0e62

41. Marra CM. Update on neurosyphilis. Curr Infect Dis Rep. 2009;11(2):127-134. doi:10.1007/s11908-009-0019-1

42. Hazra A, Collison MW, Davis AM. CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. JAMA. 2022;327(9):870-871. doi:10.1001/jama.2022.1246

43. Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis. Clinical Infectious Diseases. 2024;78(5):e57-e68. doi:10.1093/cid/ciad437

44. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, Robertson KR, Imrie A. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. BMC Infectious Diseases. 2007;7(1):37. doi:10.1186/1471-2334-7-37

45. Ho EL, Spudich SS. Neurosyphilis and the impact of HIV infection. Sex Health. 2015;12(2):148-154. doi:10.1071/SH14195

46. SANCHEZ A, MAYSLICH C, MALET I, et al. Surveillance of Antibiotic Resistance Genes in Treponema Pallidum Subspecies Pallidum from Patients with Early Syphilis in France. Acta Derm Venereol. 2020;100(14):5838. doi:10.2340/00015555-3589

47. Lieberman Nicole A.P., Reid Tara B., Cannon Chase A., et al. Near-Universal Resistance to Macrolides of Treponema pallidum in North America. New England Journal of Medicine. 2024;390(22):2127-2128. doi:10.1056/NEJMc2314441

48. Chen XS, Yin YP, Wei WH, et al. High prevalence of azithromycin resistance to Treponema pallidum in geographically different areas in China. Clinical Microbiology and Infection. 2013;19(10):975-979. doi:10.1111/1469-0691.12098

49. Bachmann LH. CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024. MMWR Recomm Rep. 2024;73. doi:10.15585/mmwr.rr7302a1

50. Kong FYS, Kenyon C, Unemo M. Important considerations regarding the widespread use of doxycycline chemoprophylaxis against sexually transmitted infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2023;78(7):1561-1568. doi:10.1093/jac/dkad129

51. Collart P, Poitevin M, Milovanovic A, Herlin A, Durel J. Kinetic study of serum penicillin concentrations after single doses of benzathine and benethamine penicillins in young and old people. Br J Vener Dis. 1980;56(6):355-362. doi:10.1136/sti.56.6.355

52. Ring K, Shiva F. Comment on: Clinical and serological outcomes in patients treated with oral doxycycline for early neurosyphilis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2021;76(11):3067-3068. doi:10.1093/jac/dkab290

53. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):308-317. doi:10.1016/S1473-3099(17)30725-9

54. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. New England Journal of Medicine. 2023;388(14):1296-1306. doi:10.1056/NEJMoa2211934

55. Chan PA, Le Brazidec DL, Becasen JS, et al. Safety of Longer-Term Doxycycline Use: A Systematic Review and Meta-Analysis With Implications for Bacterial Sexually Transmitted Infection Chemoprophylaxis. Sexually Transmitted Diseases. 2023;50(11):701. doi:10.1097/OLQ.0000000000001865

56. Scott, Hyman, Roman, Jorge, Spinelli, Matthew A., Bena, Jason, Torres, Thiago S., Buchbinder, Susan P. Doxycycline PEP: High Uptake and Significant Decline in STIs After Clinical Implementation. In: Vol Abstract 126. ; 2024. Accessed June 1, 2024. https://www.croiconference.org/abstract/doxycycline-pep-high-uptake-and-significant-decline-in-stis-after-clinical-implementation/

57. Sankaran, Madeline, Glidden, David V., Kohn, Robert P., et al. Doxy-PEP Associated With Declines in Chlamydia and Syphilis in MSM and Trans Women in San Francisco. In: Vol Abstract 127. ; 2024. Accessed June 1, 2024. https://www.croiconference.org/abstract/doxy-pep-associated-with-declines-in-chlamydia-and-syphilis-in-msm-and-trans-women-in-san-francisco/

58. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1

59. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. Clin Infect Dis. 2008;47(7):893-899. doi:10.1086/591534

60. Xiao Y, Tong ML, Lin LR, et al. Serological Response Predicts Normalization of Cerebrospinal Fluid Abnormalities at Six Months after Treatment in HIV-Negative Neurosyphilis Patients. Sci Rep. 2017;7(1):9911. doi:10.1038/s41598-017-10387-x

61. Chauhan M, Serisha B, Sankar KN, Pattman RS, Schmid ML. Audit of the use of benzathine penicillin, post-treatment syphilis serology and partner notification of patients with early infectious syphilis. Int J STD AIDS. 2006;17(3):200-202. doi:10.1258/095646206775809231

62. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. Allergy. 2020;75(2):273-288. doi:10.1111/all.13848

63. Guzmán M MA, Salinas L J, Toche P P, Afani S A. Allergy to betalactams. Revista chilena de infectología. 2004;21(4):285-298. doi:10.4067/S0716-10182004000400002

64. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. JAMA. 2019;321(2):188-199. doi:10.1001/jama.2018.19283

65. Ceriotto, Mariana. 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; 2017. Accessed June 1, 2024. https://www.paho.org/es/file/96438/download?token=Z5N6I-tu

66. Krishna MT, Misbah SA. Is direct oral amoxicillin challenge a viable approach for "low-risk" patients labelled with penicillin allergy? J Antimicrob Chemother. 2019;74(9):2475-2479. doi:10.1093/jac/dkz229

67. Kuruvilla M, Shih J, Patel K, Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. Allergy Asthma Proc. 2019;40(1):57-61. doi:10.2500/aap.2019.40.4184

Capítulo 8

HERPES GENITAL

Autores:
Federico Detarsio, Flavio Rotryng,
Viviana Leiro, Juan Manuel Poggio,
Teresita Puentes

sadi

La infección por el virus Herpes simplex tipo 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2) se encuentra ampliamente diseminada en la población mundial. De acuerdo a la OMS, se estima que en 2016 491,5 millones de personas vivían con infección por HSV-2, lo que equivale al 13,2% de la población mundial de entre 15 y 49 años. Se calcula que 3752 millones de personas (95% UI: 3555,5 millones-3854,6 millones) tenían infección por HSV-1 en cualquier sitio, lo que equivale a una prevalencia global del 66,6% en personas de 0 a 49 años. Se observaron patrones diferentes por edad, sexo y región geográfica, siendo la prevalencia del HSV-2 más alta entre las mujeres y en la Región de África.[1]

Estos virus replican en epitelio y establecen latencia en las neuronas sensoriales que lo inervan, desde donde se reactivan periódicamente determinando lesiones localizadas recurrentes. También pueden causar enfermedad severa como queratitis recurrente con potencial pérdida de la visión, encefalitis, hepatitis y enfermedad sistémica en neonatos y pacientes inmunosuprimidos.[2]

Si bien los dos tipos de virus herpes simplex pueden causar herpes genital (HG) la mayoría de los casos recurrentes son producidos por HSV-2. Sin embargo, una proporción cada vez mayor de infecciones herpéticas anogenitales se ha atribuido al HSV-1, que es especialmente frecuente entre las mujeres jóvenes y los hombres que tiene sexo con hombres (HSH).[3,5]

El HSV es transmitido frecuentemente por individuos que desconocen su infección o durante períodos de diseminación asintomática excretando el virus en las superficies mucocutáneas. La tasa de excreción es mayor en los primeros años de la primoinfección y en personas inmunosuprimidas.[6,7]

El diagnóstico oportuno permite tratar y aconsejar a los pacientes, previniendo la transmisión y sus consecuencias. El HG por HSV-2 aumenta hasta tres veces el riesgo de contraer el VIH, por lo tanto se aconseja efectuar la prueba para VIH a todas las personas con esta afección. Por otro lado, las reactivaciones de HSV-2 son más frecuentes en personas VIH positivas aumentando los niveles de ARN VIH en sangre y secreciones genitales.[8,9]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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 forma asintomática o subclínica es la más frecuente. La infección primaria puede ser leve a moderada en casos de enfermedad limitada (acorde extensión de las lesiones, severidad de los síntomas y ausencia de diseminación extragenital) o puede ser severa (casos que requieran internación por la severidad y/o extensión de las lesiones o diseminación extra genital como en casos de neumonitis, hepatitis o complicaciones del SNC como meningitis o encefalitis), esta última no es frecuente y puede presentarse en pacientes inmunocomprometidos. Los episodios recurrentes suelen ser más leves y de menor duración.

El período de incubación del HG primario suele ser de 3 a 7 días luego del contacto sexual (rango de 1 día a 3 semanas). Se caracteriza por la presencia de vesículas (que se ulceran a las 48 hs) o erosiones dolorosas agrupadas en ramillete. Mayormente se acompaña de adenopatías regionales aflegmásicas y dolorosas. En un 30% pueden presentar compromiso del estado general con fiebre, astenia, mialgias, parestesias sacras y cefalea. El HG representa actualmente la causa más frecuente de úlcera genital (80%), le siguen en frecuencia el chancro sifilítico (4-5%) y con menor frecuencia el chancro blando, el linfogranuloma venéreo y el granuloma inguinal.[2]

Hasta un 10% de los pacientes diagnosticados como infección primaria por clínica tienen 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 del diagnóstico, el 90 % de los pacientes con infección primaria por HSV-2 tendrá una recurrencia. Las recurrencias y la diseminación subclínica son mucho más frecuentes en la infección por HSV-2 que en la infección por HSV-1. Por lo tanto, el pronóstico y el asesoramiento dependen del tipo de HSV. Independientemente del tipo viral, la frecuencia de las recurrencias disminuyen al cabo de 1 año.[10-12]

CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

Los HSV 1 y 2 son virus DNA envueltos que pertenecen a la subfamilia *alphaherpesvirinae* 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

Se recomienda, siempre que sea posible, la confirmación de laboratorio en todos los pacientes con sospecha de herpes genital, utilizando métodos que demuestren directamente la presencia del virus en muestras genitales; por lo general, se deben tomar hisopados de la base de la lesión.

Se recomienda tipificar el HSV en HSV-1 y HSV-2 en todos los pacientes con un primer episodio de herpes genital para guiar el asesoramiento y el tratamiento dado su distinto comportamiento.

1- Con lesiones presentes _

- Clínico: El diagnóstico clínico del herpes genital puede ser difícil porque las lesiones vesiculares o ulcerativas suelen estar ausentes en el momento de la evaluación clínica o pueden ser poco características.[12]

- Citológico (técnica de Tzanck): La detección citológica de cambios celulares asociados con la infección por HSV es un método insensible e inespecífico para diagnosticar lesiones genitales y por lo tanto no está aconsejado.[13]

- Virológico (DNA) 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. Las lesiones ulcerativas o las biopsias son las muestras con mayor rendimiento en el diagnóstico de infecciones herpéticas de origen genital. No se recomienda PCR en sangre periférica excepto que se sospeche infección diseminada.[14, 15]

Antígeno

Si no se dispone de PCR o cultivos, se podría emplear la detección de antígenos. Pero siempre la determinación del tipo de HSV es importante.[16]
-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.[16]

Cultivos virales

El aislamiento viral en cultivo de células permite recuperar hasta el 90% de las cepas provenientes de lesiones herpéticas. El cultivo rápido ("Shell Vial") identifica la presencia de HSV dentro de las 24-48 horas mientras que el cultivo clásico identifica la cepa viral entre los 5-7 días (dependiendo de la calidad y tipo de muestra, el transporte y las condiciones del mismo como ya se mencionó). El hisopado de una lesión ulcerativa es la mejor muestra para el aislamiento viral. El cultivo viral es un método costoso y poco disponible, con menor sensibilidad que las técnicas de PCR. En términos generales se debe considerar que la ausencia de detección de HSV por biología molecular o cultivo, especialmente en presencia de lesiones antiguas o ausencia de lesiones activas, no indica que no haya infección, porque la excreción viral es intermitente.

2- Sin lesiones presentes

Ensayos serológicos

Se debe desalentar la detección generalizada de anticuerpos contra el HSV. Sólo debe utilizarse serología de tipo específico (HSV 2) para:

*Detectar individuos asintomáticos en quienes se sospeche la infección

*Primer episodio de herpes genital, donde la diferenciación entre infección primaria e infección establecida guía el asesoramiento y el tratamiento.

*Mujeres embarazadas con riesgo de contraer infección por HSV cerca del parto,

*Parejas sexuales de pacientes con herpes genital, donde se plantean preocupaciones sobre la transmisión.

*Lesiones genitales recurrentes o atípicas con PCR o cultivo negativo

Se debe tener cuidado al interpretar los resultados negativos, ya que es posible que los anticuerpos contra HSV-1 y 2 no se formen o se pierdan con el tiempo. Por lo tanto 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.[16]

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.

Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes sin historia de herpes genital pero con serología positiva para HSV-2 tienen excreción viral.[7] En casos de infecciones recientes por HSV-2 los anticuerpos pueden ser negativos, por lo tanto ante la sospecha clínica se sugiere repetir a las 12 semanas. No se recomienda el dosaje de IgM para el diagnóstico de infección aguda ya que los ensayos no son serotipo específicos (HSV1 vs HSV2) y además pueden ser positivos durante las recurrencias tanto de herpes genital como oral.[17] Las pruebas serológicas pueden realizarse por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) o por Inmunoensayo (IE). Están disponibles ensayos comerciales que permiten serotipificar, sin embargo estos ensayos tienen un bajo valor predictivo positivo.

La determinación de anticuerpos específicos contra HSV-1 posee menor sensibilidad (70.2%) y no discrimina infección orolabial versus genital y su positividad no previene infecciones contra HSV-2. Por el contrario, la presencia de anticuerpos HSV-2 específicos tienen alta sensibilidad (92%) e implican infección anogenital, reciente o pasada. [18, 19]

Por todo lo especificado anteriormente, no se recomienda realizar hisopados genitales aleatorios en ausencia de lesiones, porque la sensibilidad es baja y un resultado negativo no excluye la presencia de infección, ni tampoco realizar *screening* serológico en población general.

TRATAMIENTO

Puede indicarse para tratar los episodios sintomáticos o prevenir las recurrencias mejorando así la calidad de vida y reduciendo el riesgo de transmisión al disminuir la excreción viral. Las drogas antivirales reducen parcialmente la sintomatología y la duración del episodio, ya sea primoinfección o recurrencia. Se debe aclarar al paciente que no eliminan el estado de portación y que una vez suspendido el tratamiento el riesgo, la frecuencia y la severidad de las recurrencias no se ven afectadas.

El inicio del tratamiento dentro de un período de 24 horas se asocia con una resolución más rápida de las lesiones cutáneas y los síntomas clínicos en comparación con el tratamiento que se inicia más tarde en el curso de la enfermedad.[20]

La terapia antiviral para el herpes genital recurrente se puede administrar como terapia supresora para reducir la frecuencia de las recurrencias o de forma episódica para mejorar o acortar la duración de las lesiones. La terapia supresora, indicada cuando hay más de 6 episodios por año, tiene la ventaja adicional de disminuir el riesgo de transmitir el herpes genital HSV-2 a parejas susceptibles.[21]

El tratamiento supresivo puede disminuir las recurrencias en un 70-80% y su continuidad debe evaluarse anualmente ya que su eficacia superado este período no está demostrada. Este tratamiento está recomendado para pacientes con recurrencias severas o frecuentes (si bien no está definida la frecuencia de las recurrencias, un estudio randomizado doble ciego mostró beneficios para pacientes con 6 o más recurrencias anuales). En relación al uso de antivirales como tratamiento supresivo no requieren de monitoreo de laboratorio al paciente y la emergencia de resistencia es infrecuente. Los pacientes seropositivos para HSV-2 sin antecedentes de infección sintomática tienen un riesgo de excreción viral asintomática un 50% menor en comparación con aquellos con aquellos con antecedentes de episodios sintomáticos, por lo tanto el tratamiento supresivo no está indicado para reducir el riesgo de transmisión en parejas serodiscordantes para HSV-2 sin antecedentes de lesiones sintomáticas.[22] Las recurrencias por HSV-1 son menos frecuentes al igual que la excreción viral fundamentalmente luego de un año del primer episodio, y no hay datos sobre la eficacia del tratamiento supresivo en cuanto a reducción de recurrencias y riesgo de transmisión, aunque podría considerarse en pacientes con alta frecuencia de recurrencias.[23-25]

Las formas localmente graves son infrecuentes en el herpes genital, pero pueden presentarse en pacientes inmunocomprometidos y requerir internación. El tratamiento de las formas graves se realizará con aciclovir EV. Por otro lado, pueden presentarse complicaciones que afecten otros órganos o sistemas, en estos casos el tratamiento deberá adecuarse a la complicación que se presente (hepatitis, encefalitis meningitis, etc.)

Primoinfección

Aciclovir 400 mg vía oral 3 veces por día por 7 a 10 días(AII).

Valaciclovir 1 gr vía oral 2 veces por día por 7 a 10 días (AII).

Duración: El tratamiento se puede prolongar si la curación no es completa después de 10 días de terapia.

Recurrencias

1- Tratamiento de los episodios

Aciclovir 800 mg vía oral 2 veces por día por 5 días

Aciclovir 800 mg vía oral 3 veces por día por 2 días

Valaciclovir 500 mg vía oral 2 veces por día por 3 días

Valaciclovir 1 gr vía oral 1 vez por día por 5 días

2- Tratamiento supresivo

Aciclovir 400 mg vía oral 2 veces por día

Valaciclovir 1 gr oral 1 vez por día

Valaciclovir 500 mg una vez al día (podría ser menos eficaz para personas que tienen 10 o más episodios al año)

Duración: 1 año

Formas graves

Aciclovir intravenoso 5 a 10 mg/kg cada 8 horas (AII).

Duración mínimo 7 días (AII).

Resistencia a aciclovir

Si las lesiones persisten o recurren en un paciente que está recibiendo aciclovir se debe sospechar resistencia al mismo y obtener un cultivo viral para pruebas de sensibilidad fenotípica. Todas las cepas resistentes a aciclovir son resistentes a valaciclovir, por lo tanto en estos casos la indicación es: Foscarnet 40-80 mg/kg intravenoso cada 8 hs, hasta la curación de las lesiones.[26]

PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

La infección por HSV es frecuente entre las personas con infección por HIV. Las lesiones genitales y perianales que presenten pueden ser dolorosas, extensas y atípicas, esto dependerá del grado de inmunocompromiso.[27] Se puede considerar realizar pruebas serológicas específicas del tipo HSV-2 durante la evaluación inicial a personas con infección por VIH, con antecedentes de síntomas genitales propensas a desarrollar síndrome de reconstitución inmune (CD4<200) ya que los síntomas de herpes genital pueden empeorar con el inicio del TARV. Contar con este antecedente es importante porque pueden beneficiarse con tratamiento supresivo de 6 meses de duración.[28] El manejo del primer episodio es igual al de la población general, aunque las lesiones pueden tardar más tiempo en resolver y requerir tratamientos más prolongados.

Primoinfección

Aciclovir 400 mg vía oral 3 veces por día por 7 a 10 días(AII).

Valaciclovir 1 gr vía oral 2 veces por día por 7 a 10 días (AII).

Duración: El tratamiento se puede prolongar si la curación no es completa después de 10 días de terapia.

Recurrencias

1- Tratamiento de los episodios

Aciclovir 400 mg vía oral 3 veces por día por 5–10 días

Valaciclovir 1 gr vía oral 2 veces por día por 5–10 días

2- Tratamiento supresivo

Aciclovir 400-800 mg vía oral 2-3 veces por día

Valaciclovir 500 mg vía oral 2 veces por día

Formas graves

Aciclovir intravenoso 5 a 10 mg/kg cada 8 horas

EMBARAZO

Ver capítulo ITS en embarazo.

PREVENCIÓN

- Informar sobre el riesgo de transmisión durante la excreción viral asintomática.
- Aconsejar que comparta su estatus 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.[29]
- La terapia supresora con valaciclovir una vez al día reduce significativamente el riesgo de transmisión de herpes genital entre parejas heterosexuales discordantes con HSV-2.[30-31]

Los ensayos clínicos aleatorios han demostrado que la PrEP con TDF/FTC oral diario reduce el riesgo de contraer HSV-2 en un 30% en parejas heterosexuales. El gel pericoital intravaginal de tenofovir al 1% también disminuye el riesgo de adquisición de HSV-2 entre mujeres heterosexuales. Entre los HSH y las mujeres transgénero, el TDF/FTC oral diario disminuye el riesgo de úlceras graves con infección genital sintomática por HSV-2, pero no de adquisición de HSV-2. No existe evidencia suficiente de que el uso de TDF/FTC entre aquellos que no están en riesgo de contraer el VIH prevenga la infección por HSV-2, y no debe usarse con ese único propósito. El TDF oral no previene la adquisición del HSV-2 entre personas con infección por VIH que toman TDF como parte de su régimen de TARV .[32, 37]

No hay evidencia que la estrategia de PrEP con aciclovir o valaciclovir en pacientes HVS2 negativos sea efectiva para evitar la adquisición.

VACUNAS

El HSV establece infección latente y se reactiva periódicamente causando infecciones recurrentes por lo cual se proponen vacunas profilácticas y terapéuticas.[33-34]

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 deleción de la glicoproteína D2 (gD2ΔTMR) 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.[35]

Aún no se han identificado correlatos inmunes de la actividad antiviral. No hay disponibles vacunas comerciales al momento de publicación de este documento.

Una vacuna ideal prevendrá tanto las lesiones genitales como la infección subclínica asintomática para reducir el riesgo de transmisión inadvertida a las parejas, será eficaz contra el herpes genital causado por el virus del

herpes simple tipos 1 y 2 (HSV-1, HSV-2) y protegerá contra el herpes neonatal. En los últimos 20 años se han realizado tres ensayos de fase 3 en humanos en los que se utilizaron glicoproteínas del HSV-2 esenciales para la entrada del virus como inmunógenos. Ninguno logró su objetivo primario, aunque cada uno tuvo un éxito parcial en retrasar el inicio de la infección o proteger a un subconjunto de sujetos femeninos que no estaban infectados con el HSV-1 y el HSV-2 contra la infección genital por el HSV-1. Se están desarrollando muchas vacunas candidatas, incluídas las vacunas de ADN, ARNm modificado, subunidades de proteínas, virus muertos y virus vivos atenuados.[36]

BIBLIOGRAFÍA

1. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2020 May 1;98(5):315-329.

2. Kimberlin D W, Rouse DJ. Genital Herpes. N Engl J Med 2004; 350: 1970-1977.

3. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, et al. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. Sex Transm Dis 2003;30:174–7.

4. Ryder N, Jin F, McNulty AM, 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, 1992–2006. Sex Transm Infect 2009;85:416–9.

5. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. Sex Transm Dis 2003;30:797–800.

6. Wald A, Zeh J, Selke S, et al. Reactivation herpes simplex virus type 2 infection in asyntomatic seropositive persons. N Engl J Med 2000; 342:844-850.

7. Tronstein E, Johnston C, Huang ML, et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. JAMA 2011;305:1441–9.

8. Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, et al. Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. J Infect Dis. 2008;198(2):241-249.

9. Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. F1000Res. 2018 Oct 31;7:F1000 Faculty Rev-1726.

10. Johnston C. Diagnosis and Management of Genital Herpes: Key Questions and Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Clin Infect Dis. 2022;74(S2):S134–43.

11. Groves M J. Genital herpes: a review. Rev. American Family Physician 2016; 93(11):928-934.

12. Johnston C, Magaret A, Stern M, et al. Natural history of genital and oral herpes simplex virus-1 (HSV-1) shedding after first episode genital HSV-1 infection. Sex Transm Infect 2019;95:A42.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Disponible https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf

14. Wald A., Huang M. L., Carrel D., Selke S. et al. Polymerasa 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.

15. Ramaswamy M, Smith M, Geretti AM. Detection and typing of herpes simplex DNA in genital swabs by real-time polymerase chain reaction. J Virol Methods 2005; 126:203-206.

16. Patel R, Kennedy O , Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. Int J STD AIDS.2017 Dec;28(14):1366-1379.

17. Ashley R L. Performance and use of HSV type specific serology test kETS. Herpes 2002; 9: 38-45.

18. Wald A., Ashley –Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus HSV -1 and HSV-2 infection. Clin Infect Dis.2002; 35: S173-S182.

19. Agyemang E, Le QA, Warren T, et al. Performance of commercial enzyme-linked immunoassays for diagnosis of herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 infection in a clinical setting. Sex Transm Dis 2017; 44:763–7.

20. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. Sex Transm Dis 1997; 24: 481–486.

21. Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. A controlled trial. JAMA. 1984;251(16):2103.

22. Mattison HR, Reichman RC, Benedetti J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral acyclovir therapy for management of recurrent genital herpes. Am J Med. 1988;85(2A):20

23. Reitano M, Tyring S, Lang W et al. International Valaciclovir HSV Study Group. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. J Infect Dis 1998;178:603–10

24. Wald A, Carrell D, Remington M, et al. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. Clin Infect Dis 2002; 34: 944–948.

25. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. Clin Infect Dis 2002; 34: 958–962.

26. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004;39(Suppl 5):S248–57.

27. Tandon S, Singh J, Sinha S, et al. Recalcitrant hypertrophic herpes genitalis in HIV-infected patient successfully treated with topical imiquimod. Dermatol Ther (Heidelb) 2017;30:e12479.

28. Mujugira A, Magaret AS, Celum C, et al.; Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfected persons: a randomized controlled trial. J Infect Dis 2013;208:1366–74.

29. 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.

30. 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.

31. Corey L., Ashley R.; Prevention of herpes simplex virus type 2 transmission with antiviral therapy. Herpes 2004; 11 Suppl 3.170a-174a.

32. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187.

33. Bernstein DI, Wald A, Warren T, 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.

34. Cohen JI. Vaccination to reduce reactivation of herpes simplex virus 2. J Infect Dis 2017; 215:844-6.

35. 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.

36. Egan K, Hook LM, LaTourette P, et al. Vaccines to prevent genital herpes. Trans Res. 2020; 220:138–152.

37. Marcus JL, Glidden DV, McMahan V, et al. Profilaxis previa a la exposición con emtricitabina/tenofovir oral diaria y virus del herpes simple tipo 2 entre hombres que tienen sexo con hombres. PLoS One 2014; 9 :e91513. 10.1371/journal.pone.0091513

Capítulo 9

LINFOGRANULOMA VENÉREO

Autores:
Luciana La Rosa, Laura Svidler López, Iael Altclas, Jorge Víctor Martínez, Natalia A. Diaz.

sadi

INTRODUCCIÓN

El linfogranuloma venéreo (LGV) o enfermedad de Durand-Nicolas-Favre es una entidad provocada por los serotipos L1, L2 o L3 de *Chlamydia trachomatis* (CT), una bacteria intracelular obligada. Estos, a diferencia de los serogrupos A - K que comprometen únicamente las membranas mucosas, invaden el tejido conectivo y los linfáticos e inducen una marcada respuesta inflamatoria con mayor morbilidad.[1,2] El LGV es una enfermedad ulcerativa, transmitida por prácticas sexuales genitales, anales u orales sin métodos de barrera. Las formas leves de proctitis suelen estar dadas por el biovar TRIC y las de mayor gravedad que se manifiestan por urgencia evacuatoria, tenesmo, proctalgia, mucorrea y proctorragia habitualmente por el biovar LGV[3–5].

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. Otra forma de presentación emergió en los centros urbanos de occidente hace más de dos décadas, afectando principalmente el recto de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con VIH[6,7]; más recientemente, se ha observado un aumento en HSH sin VIH probablemente asociado al uso extendido de la PrEP (profilaxis pre-exposición) y testeos de ITS más frecuentes (sobretodo en sintomáticos), en el contexto de la estrategia en el marco de la Prevención Combinada.[8]

En Holanda, en 2004, se reportó un brote de LGV en 13 HSH, hallando una proctitis ulcerativa en 9 de los 13 casos con aislamiento de serovares compatibles con LGV. Once de los 13 casos fueron positivos para VIH y 6 tuvieron una ITS concomitante.[9] A este brote inicial le siguieron muchos otros en distintas ciudades de Europa y EEUU.

En el año 2019, en el contexto de una pesquisa sistemática de la infección rectal sintomática por *Chlamydias* en centros públicos y privados de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en hombres que tenían sexo anal receptivo, se tomaron 34 muestras de las cuales 16 resultaron positivas para *Chlamydia trachomatis*. De estas, 11 fueron identificadas como genotipo LGV. Así, se observó una alta prevalencia de infección por *Chlamydia* en el grupo estudiado (47%), siendo el biovar más frecuente el LGV (68.8%). Es importante destacar que 7 de los 11 pacientes con diagnóstico molecular de LGV presentaban signos y síntomas leves o moderados de proctitis.[10]

Posteriormente, en el año 2024 se publicó un estudio final que analizó 239 hisopados anorrectales obtenidos de personas (9 mujeres cisgénero, 8 mujeres trans y 222 hombres cisgénero) con síntomas compatibles con proctitis entre septiembre 2017 y agosto 2019 en Buenos Aires, Argentina. Todas las personas reportaban prácticas sexuales sin métodos de barrera y el 63% de las personas tenían diagnóstico de VIH. *C. trachomatis* fue detectada en 107 muestras (45%) del total de personas, la mayoría de los positivos fueron HSH (n=104). De los 107 positivos, 88 fueron LGV de los cuales 97 eran HSH (86% tenían diagnóstico de VIH). En este sentido, se concluyó que los serovares de LGV eran los más frecuentes cuando se detectaba *Chlamydia trachomatis* en muestras rectales de pacientes sintomáticos. La clínica más florida era en quienes tenían diagnóstico de este serovar. En este estudio, se ha demostrado también la emergencia de nuevas variantes del genotipo L2 únicas en Argentina, así como cepas tipo L1 ausentes en las bases de datos mundiales.[11] Su aparición en nuestra región señala la importancia de la vigilancia genómica y epidemiológica continua. Falta aún definir la traducción clínica de estos hallazgos.

PARTICULARIDADES DE LA ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN POR LGV

Los **factores de riesgo** para contraer LGV son similares a los de cualquier otra infección de transmisión sexual (múltiples parejas sexuales, presencia o antecedentes de otras ITS, no utilización de métodos de barrera), pero se suman algunas particularidades [12]:

- Se reporta más frecuentemente en HSH y se cree que es porque su transmisión es mayormente anogenital.
- Prácticas sexuales grupales

- Uso de saliva como lubricante en prácticas ano-receptivas
- Prácticas sexuales con persona con VIH
- Contacto oro-anal
- Uso de PrEP [13]

CUADRO CLÍNICO:

El periodo de incubación oscila entre una a tres semanas. Dependiendo del sitio a través del cual se produce la adquisición, se desarrolla un síndrome inguinal o anorrectal. El primero corresponde a la forma clásica de presentación de linfogranuloma venéreo, endémica en países tropicales y subtropicales (África Subsahariana, India, Papúa Nueva Guinea e islas del Caribe) [14].

Antiguamente se marcaba su evolución en tres estadios: comienzo con una úlcera genital que cura espontáneamente a los pocos días; un segundo estadío donde aparecen linfadenopatías inguinales dolorosas, que pueden fistulizar a la piel; algunos pacientes desarrollan el "signo del surco", caracterizado por la presencia de adenomegalias a un lado y otro del ligamento inguinal; y una última y tercera etapa que se manifiesta con complicaciones graves como abscesos y fístulas anogenitales. Debido al desarrollo de fibrosis de los tejidos afectados, con el correr del tiempo, puede generar incluso estenosis rectal.[14]

Actualmente, se reconoce la **forma anorrectal como la más frecuente en nuestro medio** y es la que ha emergido en las últimas décadas en los centros urbanos, con predominio en HSH con diagnóstico de VIH. Puede provocar una enfermedad anal, rectal o mixta con adenopatías regionales (inguinales o mesorrectales, dependiendo de la zona afectada)[4].

El síndrome rectal consiste en mucorrea, proctorragia, pujos, tenesmo y dolor anorrectal. Dependiendo de la gravedad y la extensión de la proctitis, puede asociarse a dolor cólico en hemiabdomen inferior.

Aunque menos frecuentemente, *C. trachomatis* puede generar lesiones peri o endoanales (úlcera, absceso, fístula, anitis, tumor inflamatorio); la mayoría producidas por el biovar LGV.[15]

Si bien la mayoría de las proctitis graves son consecuencia de la infección por el biovar LGV, ambos biovares pueden producir proctitis leves a graves. Otros síntomas pueden ser alteración del ritmo evacuatorio habitual, constipación o diarrea; la estenosis rectal puede ser temprana, pudiendo observarse dentro del primer año del inicio de los síntomas.[16] Raramente, puede manifestarse como síndrome febril prolongado o formas atípicas como lesiones tumorales.[17,18] La proctitis por LGV puede ser asintomática en aproximadamente 25% de los casos u oligosintomática.[19]

Esto enfatiza que la apariencia endoscópica de la proctitis por sí sola es insuficiente para determinar el biovar involucrado.

Las **formas graves** pueden evolucionar a fibrosis y estenosis rectal. Las formas tumorales pueden ser confundidas con neoplasias malignas anales o rectales.[20,21]

En pacientes con síndrome rectal, son predictores de linfogranuloma venéreo anorrectal:

- infección por VIH
- prácticas sexuales oroanales
- proctorragia
- constipación
- tenesmo.

DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico de la infección por LGV debe estar enmarcada dentro de la prevención combinada del VIH y otras ITS. En este sentido, resulta mandatorio realizar serologías para otras ITS y VIH, acompañadas de la valoración de riesgo correspondiente.

Se debe sospechar LGV en cualquier persona que presente:[22]

- Proctitis
- Linfadenopatía inguinal o femoral
- Bubón o úlceras genitales, anales o rectales (en el caso de que se hayan descartado sífilis y herpes genital)
- Contacto sexual con un caso probable o confirmado de LGV hasta 60 días previos al inicio de los síntomas
- Síntomas de proctitis en personas con prácticas sexuales anales receptivas sin métodos de barrera.

LGV puede coexistir particularmente con la infección por sífilis. Además, se ha observado una relación directa entre la presencia de proctitis por CT y coinfección con gonorrea rectal.[23]

En algunos casos, es necesario el diagnóstico diferencial con las enfermedades inflamatorias intestinales.

Actualmente, el diagnóstico se basa en la detección de CT mediante métodos 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.

Tipos de muestras

Siendo el síndrome rectal la forma de presentación más frecuente, se recomienda la toma de muestra a través del hisopado rectal. Debido a su practicidad y a que presenta un rédito diagnóstico similar a la muestra tomada por un/a profesional de la salud, la autotoma es uno de los métodos de elección en particular para el tamizaje de personas asintomáticas. Sin embargo, requiere de cierto entrenamiento mínimo y puede no ser una opción apropiada en personas sintomáticas.[24]

En todos los casos, el hisopado requiere de la adecuada inserción dentro del recto y, en particular para *C. trachomatis*, el raspado sobre la cara anterior del recto que es la más accesible. Si el hisopo se contamina excesivamente con materia fecal, desecharlo y obtener una nueva muestra.

Otros tipos de muestras:

- Hisopado de lesión
- Aspirado del bubón
- Hisopado faríngeo
- Hisopado uretral, cervical y/o vaginal
- Primer chorro de orina (personas con pene)

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 (gen que codifica la Proteína mayor de la membrana externa -MOMP) para confirmar la detección y obtener productos de amplificación para la genotipificación y RFLP para asignar biovar (TRIC o LGV). Existen en la actualidad diferentes kits que permiten la determinación de CT serovariedad LGV y otras ITS.[25]

• **Indirectos:** no se recomiendan en la actualidad

Testeo en personas asintomáticas

Hay consenso en que el test diagnóstico para LGV debe realizarse en todas las personas con cuadro clínico compatible. Por el contrario, la toma de muestra y su posterior análisis en personas asintomáticas es controvertida y solo debe realizarse en contextos de individualización del riesgo de cada persona a la adquisición de la infección teniendo en cuenta las variables previamente mencionadas.

El diagnóstico a través de métodos moleculares para identificar el biovar LGV no siempre se encuentra disponible en los diferentes centros de atención. En este sentido, cabe recalcar la posibilidad de armar circuitos de derivación de muestras a laboratorios nacionales de referencia para mejorar el diagnóstico y obtener datos acerca de su prevalencia e incidencia.

En caso de imposibilidad de identificar genotipo de CT, si hay alta sospecha clínica en el contexto actual de aumento de casos por LGV en HSH con diagnóstico de VIH, se indica realizar tratamiento empírico para esta infección.[26]

La infección por LGV es de notificación obligatoria como evento dentro del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA).

TRATAMIENTO

Tratamiento de elección	**Duración**	**Comentarios**
Doxiciclina 100 mg. VO cada 12 hs [27,28]	21 días	Idealmente debe iniciarse el tratamiento en el sitio de atención Si existiesen bubones: drenaje por punción (evitar incisión quirúrgica por mayor riesgo de fístula) No prolongar el tratamiento en caso de fibrosis o fístulas No se recomienda prolongar la duración del tratamiento en personas con VIH. Informar a la persona sobre fotosensibilidad como efecto adverso evitando la exposición solar por el tiempo que dure el tratamiento.
Tratamiento alternativo	**Duración**	
Azitromicina 1g VO por semana [29]	3 semanas (formas rectales)[27,29]	La intolerancia gastrointestinal es frecuente
Azitromicina 1 g	Única dosis	
Eritromicina 500 mg c/ 6 hs*	21 días	
Levofloxacina 500 mg/día [30]*	7 días	

Tratamiento durante embarazo y lactancia	Duración	Comentarios
Azitromicina 1 gr [31] *	Dosis única	
Tratamientoalternativo		
Amoxicilina 500 mg cada 8 hs[32] *	7 días	

*Realizar Test de cura en tratamientos alternativos

En el caso de embarazo, no se recomienda eritromicina debido a la frecuente aparición de efectos adversos, sobre todo gastrointestinales, que comprometen la adherencia al tratamiento.[33] En algunos casos puede requerirse la realización de cesárea debido a fibrosis que produce estrechez del canal del parto[34]. (Ver capítulo ITS en embarazo).

En personas cursando embarazo debe realizarse test de cura con NAAT a las 4 semanas, independientemente del tratamiento realizado.[35]

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. Si la pareja más reciente fue más allá de los 60 días del inicio de los síntomas del caso índice, también se sugiere testeo y tratamiento.

A pesar de no haber consenso, se recomienda tratamiento con doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 7 días de la/s pareja/s sexuales de las personas con diagnóstico de LGV o Azitromicina 1g VO por única vez. Se recomienda utilizar métodos de barrera hasta 7 días posteriores a finalizado el tratamiento.

CONCLUSIONES

- El síndrome rectal es la manifestación clínica más frecuente de infección por LGV en nuestro medio
- Es importante realizar su diagnóstico y tratamiento de manera adecuada para evitar complicaciones graves que generan diferentes grados de morbilidad.
- La infección por LGV puede ser leve o manifestarse de manera asintomática, aunque es en la minoría de los casos
- El armado de circuitos de derivación a laboratorios nacionales de referencia resulta fundamental para mejorar el diagnóstico de infección por LGV y obtener datos acerca de su prevalencia e incidencia.
- Frente a la imposibilidad de identificar el genotipo de CT y alta sospecha clínica, realizar tratamiento para LGV.
- El abordaje de todas las proctitis debe ser enmarcado en la estrategia de prevención del VIH y las ITS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin-Iguacel, R. *et al.* Lymphogranuloma venereum proctocolitis: A silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **29**, 917–925 (2010).

2. Kendall, B. A., Tardif, K. D. & Schlaberg, R. Chlamydia trachomatis l serovars and dominance of novel L2b ompA variants, USA. *Sexually Transmitted Infections* vol. 90 336 Preprint at https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-051478 (2014).

3. Pallawela, S. N. S. *et al.* Clinical predictors of rectal lymphogranuloma venereum infection: results from a multicentre case–control study in the UK. *Sex Transm Infect* **90**, 269–274 (2014).

4. Stoner, B. P. & Cohen, S. E. Lymphogranuloma Venereum 2015: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Infectious Diseases* **61**, S865–S873 (2015).

5. De Vries, H. J. C., Zingoni, A., Kreuter, A., Moi, H. & White, J. A. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* vol. 29 1–6 Preprint at https://doi.org/10.1111/jdv.12461 (2015).

6. Ndeikoundam Ngangro, N. *et al.* Bacterial sexually transmitted infections in France: recent trends and patients' characteristics in 2016. *Eurosurveillance* **24**, (2019).

7. Pathela, P. *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* **46**, e14–e17 (2019).

8. Peuchant, O. *et al.* Anorectal lymphogranuloma venereum among men who have sex with men: a 3-year nationwide survey, France, 2020 to 2022. *Eurosurveillance* **29**, (2024).

9. Nieuwenhuis, R. F. *et al.* Resurgence of Lymphogranuloma Venereum in Western Europe: An Outbreak of *Chlamydia trachomatis* Serovar L_2 Proctitis in The Netherlands among Men Who Have Sex with Men. *Clinical Infectious Diseases* **39**, 996–1003 (2004).

10. López, L. S. *et al.* Rectal Lymphogranuloma Venereum, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* **25**, 598–599 (2019).

11. Büttner, K. A. *et al.* ompA Sequencing and Multilocus Sequence Typing of Lymphogranuloma Venereum Cases in Buenos Aires Reveal New Chlamydia trachomatis Genotypes. *Microorganisms* **12**, 587 (2024).

12. de Vries, H. J. C. *et al.* Lymphogranuloma Venereum Proctitis in Men Who Have Sex With Men Is Associated With Anal Enema Use and High-Risk Behavior. *Sex Transm Dis* **35**, 203–208 (2008).

13. Gupta, A. K. *et al.* The Resurgence of Lymphogranuloma Venereum: Changing Presentation of Lymphogranuloma Venereum in the Era of HIV Preexposure Prophylaxis, 2004 to 2022. *Sex Transm Dis* **51**, 233–238 (2024).

14. de Vrieze, N. H. N. & de Vries, H. J. C. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther* **12**, 697–704 (2014).

15. La Rosa, L. & Svidler López, L. Infecciones transmisibles sexualmente que afectan colon, recto y ano. *Revista Argentina de Coloproctología* **33**, (2022).

16. La Rosa, L. *et al.* Polimorfismo Clínico de Linfogranuloma Venéreo Anorrectal en la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* **78**, 207–210 (2018).

17. Atkinson, K., Bradshaw, D. M. & Nwokolo, N. A patient with rectal discharge and fever. *BMJ* **343**, d5981–d5981 (2011).

18. Antonik, M., Ovens, K. J., Labib, P. L. & Briggs, C. D. Chlamydia (lymphogranuloma venereum) peritonitis in a male patient. *BMJ Case Rep* **14**, e240526 (2021).

19. Saxon, C., Hughes, G. & Ison, C. Asymptomatic Lymphogranuloma Venereum in Men who Have Sex with Men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* **22**, 112–116 (2016).

20. Pimentel, R. *et al.* Lymphogranuloma Venereum-Associated Proctitis Mimicking a Malignant Rectal Neoplasia: Searching for Diagnosis. *GE Port J Gastroenterol* **29**, 267–272 (2022).

21. Soliman, S., Dogbey, P. & Pan, S. Lymphogranuloma Venereum Mimicking Locally Metastatic Rectal Cancer in an HIV-Negative Man. *Cureus* (2021) doi:10.7759/cureus.20216.

22. Ministerio de Salud. *Casos de Linfogranuloma Venéreo (LGV) En Argentina*. https://www.argentina. gob.ar/sites/default/files/alerta_linfogranuloma_venereo_se332018.pdf (2018).

23. Tsai, C.-S. *et al.* Characteristics of rectal chlamydia among men who have sex with men in southern Taiwan, 2020–2022: An emerging threat of rectal lymphogranuloma venereum L2b. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* **56**, 408–415 (2023).

24. Lunny, C. *et al.* Self-Collected versus Clinician-Collected Sampling for Chlamydia and Gonorrhea Screening: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **10**, e0132776 (2015).

25. Touati, A., Bébéar, C. & Peuchant, O. Update on the availability of commercialized real-time PCR assays for the diagnosis of Lymphogranuloma venereum. *Clinical Microbiology and Infection* **29**, 548–549 (2023).

26. Hocking, J. S., Kong, F. Y. S., Timms, P., Huston, W. M. & Tabrizi, S. N. Treatment of rectal chlamydia infection may be more complicated than we originally thought. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **70**, 961–964 (2015).

27. Dombrowski, J. C. *et al.* Doxycycline Versus Azithromycin for the Treatment of Rectal Chlamydia in Men Who Have Sex With Men: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* **73**, 824–831 (2021).

28. Peuchant, O. *et al.* Doxycycline versus azithromycin for the treatment of anorectal Chlamydia trachomatis infection in women concurrent with vaginal infection (CHLAZIDOXY study): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis* **22**, 1221–1230 (2022).

29. Blanco, J. L. *et al.* Effective Treatment of Lymphogranuloma venereum Proctitis With Azithromycin. *Clinical Infectious Diseases* **73**, 614–620 (2021).

30. Workowski, K. A. *et al.* Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR. Recommendations and Reports* **70**, 1–187 (2021).

31. Rahangdale, L. *et al.* An Observational Cohort Study of Chlamydia trachomatis Treatment in Pregnancy. *Sex Transm Dis* **33**, 106–110 (2006).

32. Jacobson, G. F., Autry, A. M., Kirby, R. S., Liverman, E. M. & Motley, R. U. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **184**, 1352–1356 (2001).

33. Pitsouni, E., Iavazzo, C., Athanasiou, S. & Falagas, M. E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* **30**, 213–221 (2007).

34. Costa, M. C. *et al.* Sexually transmitted diseases during pregnancy: a synthesis of particularities. *An Bras Dermatol* **85**, 767–785 (2010).

35. Lazenby, G. B., Korte, J. E., Tillman, S., Brown, F. K. & Soper, D. E. A recommendation for timing of repeat Chlamydia trachomatis test following infection and treatment in pregnant and nonpregnant women. *Int J STD AIDS* **28**, 902–909 (2017).

Capítulo 10

CHANCRO BLANDO

Autores:
Jorge Martínez, Stella Oliva.

sadi

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%. [1,18]

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. Es una causa frecuente de lesiones cutáneas ulceradas. En nuestro país tampoco se conocen datos debido a que no es una enfermedad de notificación obligatoria y a la dificultad para el diagnóstico microbiológico. 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 viaje.[2, 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 autoinoculación. En el hombre, se ubican con mayor frecuencia en el prepucio, surco balanoprepucial y frenillo, y en la mujer, en los labios mayores de la vagina, con menor frecuencia puede aparecer en el cuello uterino.[10] Pueden observarse úlceras perianales, en aquellas personas que tienen sexo anal. Estas lesiones tienen una tasa de transmisión estimada en aproximadamente el 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 VIH sin TARV y con enfermedad avanzada, pueden observarse mayor número de úlceras y en muchos casos úlceras atípicas y de lenta resolución.

Se han observado casos de úlceras crónicas en miembros inferiores en niños de islas del pacífico (Samoa y Vanuatu)[11, 12] y un estudio reciente realizado en Camerún demostró que el 30% de los casos de úlceras cutáneas correspondía a infecciones por HD,así como infección en modelos experimentales mediante *Musca domestica* como vector o inoculación directa en piel.[13-15.]

Diagnóstico:

Habitualmente el diagnóstico es clínico (presencia de una o más úlceras genitales dolorosas) estimándose una sensibilidad utilizando signosintomatología clínica de alrededor del 70%, con una especificidad de alrededor del 50%.[16]

El diagnóstico bacteriológico habitualmente no se utiliza. 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.

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 VIH).

La presencia de una lesión ulcerada en genitales masculinos incrementa en 10 a 50 veces el riesgo de transmitir VIH, mientras que en genitales femeninos aumenta de 50 a 300 veces.[17]

Teniendo en cuenta estas dificultades para el diagnóstico etiológico se propone, con el objetivo de orientar el manejo clínico, incluir los casos probables identificados con los siguientes criterio:[18]

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)

Debe considerarse que los pacientes con úlceras grandes y aquellos no circuncidados pueden tener un periodo de cicatrización más prolongado.

TRATAMIENTO

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

Esto toma especial relevancia en la población de personas incluídas 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. [19, 20.]

Tratamientos recomendados [21-23.]

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

Si bien no existen diferencias en eficacia entre los distintos tratamiento recomendados, se sugiere la

utilización de azitromicina o ceftriaxona por sus ventajas en la administración (monodosis) que evitaría problemas de adherencia con eventual fallo del tratamiento.

En úlceras grandes, puede requerir 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.

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. Incumplimiento del tratamiento
4. Resistencia del *H. ducreyi* al tratamiento antibiótico prescrito (se han descrito reportes de resistencia a ciprofloxacina o eritromicina).[18]

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.[18, 20-23.]

MANEJO EN LA PERSONA GESTANTE

Ver capítulo de ITS en embarazo

INFECCIÓN POR VIH

Los pacientes viviendo con VIH sin tratamiento ARV, sin recuperación inmunológica, deben tener un seguimiento más estrecho debido a la posibilidad de lenta resolución y fallo terapéutico. Si bien algunos autores recomiendan extender la duración del tratamiento ya sea con ceftriaxona o azitromicina, esto no está establecido. Por lo mencionado previamente, se recomienda realizar seguimiento semanal hasta que se logre verificar la mejoría de las lesiones genitales e inguinales.

Conceptos principales

- El chancro blando o chancroide es una infección de transmisión sexual producida por *Haemophilus ducreyi*, que se caracteriza por la presencia de una ulceración dolorosa genital y adenopatía inflamatoria inguinal.
- En nuestro país, la construcción de indicadores epidemiológicos se ve obstaculizada por la dificultad del diagnóstico microbiológico y por no ser una enfermedad de notificación obligatoria.

- 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.
- En personas viviendo con VIH que presentan chancroide, el tiempo requerido para la resolución de las lesiones puede ser más prolongado.
- Criterios de diagnóstico:

  Presencia de una o más úlceras genitales, dolorosas, con signos característicos de úlcera por chancroide, con adenopatía regional.

  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

  Ausencia de infección por HSV mediante técnicas disponibles (preferentemente moleculares o inmunofluorescencia).
- El tratamiento de elección es azitromicina 1 gr monodosis o ceftriaxona 250 mg monodosis, y debe iniciarse ante la sospecha clínica.
- Las parejas sexuales de los pacientes con chancroide deben ser examinadas y tratadas, siempre que hayan tenido contacto sexual con el paciente durante los 10 días previos del inicio de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfa M. The laboratory diagnosis of Haemophilus ducreyi. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 Jan;16(1):31-4
2. Lewis DA. Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of Haemophilus ducreyi - a disappearing pathogen? Expert Rev Anti Infect Ther. 2014 Jun;12(6):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 Jan;45(1):61-68.
4. González-Beiras C, Marks M, Chen CY, Roberts S, Mitjà O. Epidemiology of Haemophilus ducreyi Infections. Emerg Infect Dis. 2016 Jan;22(1):1-8.
5. Korzeniewski K, Juszczak D. Travel-related sexually transmitted infections. Int Marit Health. 2015;66(4):238-46.
6. Copeland NK, Decker CF. Other sexually transmitted diseases chancroid and donovanosis. Dis Mon. 2016 Aug;62(8):306-13.
7. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RC, 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. Lancet HIV. 2019 Jul;6(7):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. Infección por chancroide. En: Cabral Soto JJ. Atlas de ITS, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Modulo II. ITS de origen bacteriano; Capítulo V;;2006; 43-451.

11. Ussher JE, Wilson E, Campanella S, et al. *Haemophilus ducreyi* Causing Chronic Skin Ulceration in Children Visiting Samoa *Clin Infect Dis* 2007; 44:e85-e87

12. McBride WJ, Hannah RC, Le Cornec GM, et al. Cutaneous chancroid in a visitor from Vanuatu *Australas J Dermatol*. 2008; 49:98-9.

13. Ndzomo P, Tchatchouang S, Tabah EN, et al. Prevalence and risk factors associated with *Haemophilus ducreyi* cutaneous ulcers in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis* 2023 ;17(12):e0011553.

14. Stabile HD, McCandless K, Gaston JR, et al. Transmission of viable *Haemophilus ducreyi* by *Musca domestica PLoS Negl Trop Dis*. 2024 May; 18(5): e0012194.

15. Al-Tawfiq JA, Harezlak J, Katz BP, et al. Cumulative experience with Haemophilus ducreyi 35000 in the human model of experimental infection. *Sex Transm Dis*. 2000;27:111-4.

16. Loh AJ , Ting L , Wi TE. The Diagnostic Accuracy of Syndromic Management for Genital Ulcer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis Front Med (Lausanne) 2022;8:806605.

17. 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 Feb;98(1):1-8.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6403.pdf. Acceso 28 de junio de 2024.

19. Annan NT, Lewis DA. Treatment of chancroid in resource-poor countries. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3:295-306

20. The Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, 2006 edition. Disponible en: https://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/pdf/whatsnew-quoineuf_e.pdf. Acceso 28 de junio de 2024.

21. European guideline for the management of chancroid. Int J STD AIDS. 2017 Mar;28(4):324-329. Disponible en: https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/chancroid.pdf. Acceso 28 de junio de 2024.

22. 2023 Korean sexually transmitted infections guidelines for non-gonococcal bacterial infection (chlamydia, syphilis, etc.) by the Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. Investig Clin Urol. 2024 Mar;65(2):115-123. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10925736/pdf/icu-65-115.pdf. Acceso 28 de junio de 2024.

23. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/rr/rr7004a1.htm. Acceso 28 de junio de 2024.

Capítulo 11

GRANULOMA INGUINAL

Autores:
Patricia Galarza, Viviana Leiro,
David Gimenez Pared.

sadi

INTRODUCCIÓN

El granuloma inguinal, también conocido como 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]

Esta enfermedad es endémica en regiones tropicales y subtropicales, aunque se ha descripto en otras latitudes, se considera actualmente una infección en extinción. Afecta con mayor frecuencia a hombres, con 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 provenientes de África, con niveles socioeconómicos bajos y escasa higiene. De estos, un 19% presentaban coinfección con VIH.[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 previamente se habían observado casos.[7] En Estados Unidos, la enfermedad se ha observado raramente. 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 los casos índice varía ampliamente, pudiendo alcanzar al 50%.

FORMAS CLÍNICAS

No se conoce con exactitud el período de incubación. Según un modelo de inoculación experimental, se calcula que podría ser de 50 días, variando entre 1 y 360 días.[8] Luego del período de incubación, aparece una pápula de superficie eritematosa y consistencia elástica o un nódulo subcutáneo, que se ulcera al cabo de unos días. 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 región anal en 5 a 10% de los casos, y afectación de otras áreas en 1 a 6%.[10,11]

Las características distintivas que nos deben hacer sospechar esta entidad son la presencia de una úlcera ovalada indolora o poco sensible al tacto, sobreelevada "en platillo", de 1 a 4 cm de diámetro, bien limitada, rojiza, granulomatosa, fácilmente sangrante, de consistencia renitente no indurada y, a veces, recubierta de un exudado seropurulento. La ausencia de adenopatía es constante, excepto en el caso de sobreinfección.[12] Raramente, se han descripto casos de mastoiditis, meningitis [13], compromiso del conducto auditivo externo [14] labios, encías, mejilla, paladar [15] faringe, pie [16], articulaciones [17], columna vertebral [18], pared abdominal [19], pulmón, hígado y bazo; los mismos pueden producirse por contigüidad, auto-inoculación en sitios alejados en la piel, diseminación hematógena, linfática o del canal del parto.[20,21]

Pueden observarse cuatro formas de presentación:[22]

1. **Forma úlcero-granulomatosa:** Es la más frecuente y se caracteriza por una úlcera única ó 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, estas lesiones progresan produciendo desfiguraciones en la región genital. Pueden progresar rápidamente durante el embarazo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial debe realizarse con micetomas, especialmente cromomicosis, actinomicosis, osteomielitis, tuberculosis, verrugas genitales ulceradas, sífilis primaria y secundaria (incluída la sífilis maligna), úlceras varicosas, pioderma gangrenoso, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas.[23] El método diagnóstico más accesible, rápido y confiable es la microscopía directa. La *K.granulomatis* es una bacteria gramnegativa que se tiñe con Giemsa, Wrigth y Warthin-Starry y se encuentra en las células mononucleares. Al ser un microorganismo de difícil cultivo, se realiza tinción con Giemsa para muestras tomadas mediante hisopado del fondo de la úlcera o del aspirado de los bubones. Característicamente, se observan células mononucleares grandes con quistes intracitoplasmáticos denominados cuerpos de Donovan.

Debe tenerse en cuenta que el uso previo de antibióticos 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 house* [24] pero no hay pruebas de PCR comerciales. Aunque 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.[8,25] No se recomiendan las pruebas serológicas por su baja confiabilidad. El diagnóstico de donovanosis se basa en la epidemiología, la clínica y la presencia de cuerpos de Donovan, habiéndose descartado otras etiologías. Deben realizarse serologías para VIH y otras ITS en casos de donovanosis, debido al riesgo aumentado de coinfecciones.

COMPLICACIONES

La diseminación puede extenderse hacia la región inguinal, generando la formación de pseudo-bubones, los cuales no suelen supurar. Estas lesiones se observan con mayor frecuencia en mujeres embarazadas con afectación del cuello uterino. Otra complicación es la pseudo-elefantiasis observada en 5 a 25% de los casos, especialmente en aquellos no tratados o con tratamiento inadecuado. Esta condición es provocada, en gran medida, por la compresión linfática por parte de las lesiones cicatrizales [26] pudiendo ser desfigurantes y requerir tratamiento quirúrgico. Además, puede predisponer al desarrollo de carcinoma espinocelular en vulva, cuello uterino o pene, apareciendo al cabo de varios años. Otras complicaciones incluyen lesiones mutilantes de los genitales, estenosis vaginal o anal, y la sobreinfección bacteriana de las áreas afectadas.

PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable en lesiones iniciales. Sin embargo, es posible observar recurrencia a los 6 a 18 meses después de finalizar el tratamiento.

TRATAMIENTO

Todos los tratamientos deben realizarse **durante 3 semanas o hasta que se logre la cicatrización de las lesiones:**[27]

RÉGIMEN RECOMENDADO	DOSIS E INTERVALO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	NIVEL DE EVIDENCIA	COMENTARIOS
AZITROMICINA	1 GRAMO POR SEMANA	VO	3 SEMANAS	IB	
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	VO	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

Es fundamental evaluar los contactos sexuales del paciente correspondiente a los últimos 6 meses. En casos de sospecha clínica en los contactos, se recomienda iniciar tratamiento empírico.[22]

MANEJO EN EL EMBARAZO

Es importante recordar que la doxiciclina, las sulfonamidas y la ciprofloxacina están contraindicadas durante el embarazo. Se debe garantizar un seguimiento médico hasta la resolución completa de los síntomas.

INFECCIÓN POR VIH

Las personas que tienen diagnóstico de granuloma inguinal que además presentan la infección por VIH deben recibir el mismo tratamiento antibiótico que las personas sin infección por VIH. Sin embargo, algunos

estudios señalaron que el tiempo de curación de las lesiones podría ser más prolongado en las personas con diagnóstico de infección por VIH.

PREVENCIÓN

El uso correcto y consistente del preservativo es el método más eficaz para prevenir la transmisión del granuloma inguinal.

BIBLIOGRAFIA

1. Farrel N. Donovanosis. *Sex Transmit Infect* 2002;78:452-457
2. Hart G Donovanosis. Clin Infect Dis. 1997, Jul;25(1):24-30; quiz 31-2. DOI: 10.1086/514495.
3. Lupi O, Madkan V and Tyring SK.Tropical dermatology bacterial tropical diseases. J Am Acad Dermatol.2006 Apr;54(4):559-78;quiz578-80. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.03.066.
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 Oct:49 Pt 4:1695-700. DOI: 10.1099/00207713-49-4-1695.
5. Caumes E1, Janier M2, Dupin N3 et al. Timsit Donovanosis (granuloma inguinale). Ann Dermatol Venereol. 2016 Nov;143(11):739-740.DOI: 10.1016/j.annder.2016.09.012. Epub 2016 Oct 20.
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 Dec;33(12):e438-e440. DOI: 10.1111/jdv.15809.Epub 2019 Aug 29.
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. Nathanial K. Copeland, MD, Catherine F. Decker, MD Other sexually transmitted diseases Chancroid and donovanosis. Dis Mon. 2016 Aug;62(8):306-13. DOI: 10.1016/j.disamonth.2016.03.016.Epub 2016 Apr 20.
9. Barroso LF, Wispelwey B. Donovanosis presenting as a pelvic mass mimicking ovarian cancer. South Med J. 2009 Jan;102(1):104-5. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31817ff982.
10. Gupta S and Kumar B. Donovanosis in India: declining fast?. Int J STD AIDS. 2002 Apr;13(4):277. DOI: 10.1258/0956462021924965.
11. O'Farrell N1, Hoosen A2, Kingston M3. UK national guideline for the management of donovanosis. Int J STD AIDS. 2018 Sep;29(10):946-948. DOI: 10.1177/0956462418770319. Epub 2018 May 10.
12. Sebastiani F, Leiro V, Cesano J, Olivares L, Buscemi L, Maronna E,. Donovanosis (granuloma inguinal). ¿Todo chancro indoloro es sífilis?. Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(1):42-45. DOI: 10.24875/MCUT.20000136
13. Ahmed N, Pillay A, Lawler M et al.Donovanosis causing lymphadenitis, mastoiditis, and meningitis in a child. *Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2644. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60992-8.*
14. Ramdial PK, Sing Y, Ramburan Infantile donovanosis presenting as external auditory canal polyps: a diagnostic trap. Am J Dermatopathol. 2012 Dec;34(8):818-21. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3182540ccb.

15. Doddridge M, Muirhead R. Donovanosis of the oral cavity. *Case report. Aust Dent J. 1994 Aug;39(4):203-5. DOI: 10.1111/j.1834-7819.1994.tb04776.x.*

16. Rao MV, Thappa DM, Jaisankar TJ et al. Extragenital donovanosis of the foot. Sex Transm Infect. 1998 Aug;74(4):298-9. DOI: 10.1136/sti.74.4.298.

17. 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

18. Patterson DL Disseminated Donovanosis (Granuloma Inguinale) Causing Spinal Cord Compression: Case Report and Review of Donovanosis Involving Bone. Clin Infect Dis. 1998 Feb;26(2):379-83. DOI: 10.1086/516327.

19. Schneider J, O'Shea J, Finlay-Jones LR et al. AN Extragenital donovanosis: three cases from Western Australia. Genitourin Med. 1986 Jun;62(3):196-201. DOI: 10.1136/sti.62.3.196.

20. Sanders CJ. Extragenital donovanosis in a patient with AIDS. *Sex Transm Infect. 1998 Apr;74(2):142-3. DOI: 10.1136/sti.74.2.142.*

21. Sehgal VN, Sharma NL, Bhargava NC et al. Primary extragenital disseminated cutaneous donovanosis. *Br J Dermatol.* 1979 ;101:353-6

22. O'Farrell N1, Hoosen A2, Kingston M3. UK national guideline for the management of donovanosis. *Int J STD AIDS*. 2018 ;29:946-948

23. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187. DOI: 10.15585/mmwr.rr7004a1. PMID: 34292926; PMCID: PMC8344968.

24. Carter J, Bowden FJ, Sriprakash KS et al. Diagnostic polymerase chain reaction for donovanosis. Clin Infect Dis. 1999 May;28(5):1168-9. DOI: 10.1086/517768.

25. O'Farrell N, Hoosen A, Kingston M. UK national guideline for the management of donovanosis. *Int J STD AIDS*. 2018 ;29:946-948.

26. Sehgal VN, Jain MK, Sharmaa VK Pseudoelephantiasis induced by donovanosis. Genitourin Med. 1987 Feb;63(1):54-6. DOI: 10.1136/sti.63.1.54.

27. Modificado O'Farrell N1, Moi HInt *J STD AIDS*. 2016, European guideline on donovanosis. Int J STD AIDS. 2016 Jul;27(8):605-7. DOI: 10.1177/0956462416633626. Epub 2016 Feb 15.

Capítulo 12

INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Autores:
María Alejandra Picconi, Valeria Fink.

sadi

AGENTE CAUSAL

Taxonomía: Los virus del papiloma humano (HPV) pertenecen a la familia Papilomaviridae.

Tropismo: Infectan el núcleo de las células epiteliales (piel y mucosas). Son virus altamente específicos de especies y 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,), 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, lesiones del cuello uterino y ano.

A nivel global

La infección genital por HPV es una de las infecciones de transmisión sexual (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 cánceres 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.

En el 2022 se reportaron 662.000 nuevos diagnósticos de cáncer de cuello uterino y 348.874 muertes a causa de esta enfermedad. En Latinoamérica y el Caribe se ha estimado en 2018 un total de 63.171 nuevos casos de CCU que generaron 33.514 muertes.[6] En nuestro país, se diagnostican alrededor de 4.600 nuevos casos cada año y cerca de la mitad de las pacientes fallecen.[7]

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 cáncer de vagina en mujeres, 50% de cáncer de pene en hombres y en ambos

sexos 88% de tumores de ano y 30,8% de orofaringe. En 2022, se produjeron 68.000 cánceres asociados a HPV, además de CCU. Según datos del 2022, se ha estimado que en Latinoamérica se produjeron 69.700 nuevos casos de cáncer relacionados con el HPV. [6]

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.

Cuello uterino

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 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]

A nivel regional, el estudio ESTAMPA ("EStudio multicéntrico de TAMizaje y triaje del cáncer cérvico-uterino con pruebas de virus PApiloma humano") es un estudio multicéntrico que evaluó la performance de distintos estudios de tamizaje para detectar lesiones precancerosas de cuello uterino en distintos centros de referencia de América e informar cómo implementar los programas de tamizaje en la región. Se estudiaron muestras cervicales de 1.252 participantes con diagnósticos histológicos ≤ NIC1: 854; NIC2: 121, NIC3:194 y CCU:83). HPV-16 fue el genotipo más frecuente en todos los grados histológicos, aumentando con la severidad de la lesión desde 14,5% en histologías ≤NIC1 a 51,5% en NIC3 y 65,1% en CCU ($p < 0,001$). Para otros genotipos de alto riesgo, no se observó un aumento de la frecuencia en CCU en relación a otras categorías menos severas.[9]

Ano

El cáncer de ano, si bien es poco frecuente en la población general (1-2%), está aumentando su incidencia.[10] Las poblaciones con mayor riesgo de presentar cáncer anal son los hombres que tienen sexo con hombres, las personas con VIH, las personas que han tenido transplante de órgano sólido y las mujeres que han tenido cáncer o lesiones premalignas vulvares o inmunosupresión por más de 10 años. En menor medida, también presentan riesgo aumentado las mujeres con antecedente de cáncer vaginal o cervical y las personas con inmunosupresión no asociada a VIH, dependiendo del sexo y del tiempo de imunosupresión.[11]

Un meta-análisis que incluyó información de 29.900 hombres, la prevalencia de HPV-16 y de HPV-AR (considerando al menos uno de HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 o 68) varió según el tipo de pareja sexual y la infección con VIH, siendo 1,8% y 6,9% respectivamente en hombres que tienen sexo con mujeres sin VIH; 8,7% y 26,9% en hombres que tienen sexo con mujeres con VIH; 13.7% y 41,2% en hombres que tienen sexo con hombres sin VIH y 28,5% y 74,3% en hombres que tienen sexo con hombres con VIH. La frecuencia de lesión de alto grado anal varió entre 7,5% a 54,5% en HSH con VIH. El VIH resultó un predictor significativo de lesión de alto grado; de LIEAG positivo para HPV-16 y de HSH con detección de HPV-16. Entre los HSH con HPV-16, la prevalencia de LIEAG aumenta con la edad.[12]

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 sólo 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.[13, 14]

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.[15]

Un estudio más reciente, evaluó la prevalencia de infección por HPV y la distribución genotipo- específica en niñas sexualmente activas no vacunadas de 15-17 años. Se evaluaron 957 muestras, de las cuales 56,3% resultaron positivas para cualquier tipo de HPV, 42.2% mostraron al menos un tipo de HPV-AR y 30,8% mostraron al menos un tipo de HPV-BR. Los tipos más frecuentes fueron HPV-16 (11,1%), HPV-52 (10,8%), HPV-56 (8,3%), HPV-51 (7,4%), HPV-58 (7,3%) y HPV-31 (7,1%). La prevalencia global de HPV-16/18 fue de 15,2%.[16]

Un trabajo realizado con mujeres con VIH entre los años 2010 y 2014 mostró un 43% de positividad para HPV-AR, siendo mayor en mujeres con recuento de CD4<500 cél/ml.[17]

HPV 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.[18]

HPV 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%).[19] 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.[20]

TRANSMISIÓN

La transmisión se produce principalmente por vía sexual, 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.[5]

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. [21]

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.[22]

Estas lesiones, dependiendo de sus características y su localización, pueden ser visibles a simple vista, o pueden evidenciarse a través del uso de la combinación de lugol y ácido acético, ya sea en mucosas expuestas o en mucosas internas. Otras veces el diagnóstico es microscópico.

Los condilomas pueden ser planos o verrugosos y de tamaños diversos.

Estas lesiones pueden estar presentes en la zona anogenital y/u orofaringe. Cabe mencionar la papilomatosis de las vías respiratorias, que es un cuadro poco frecuente, en personas que tuvieron exposición al HPV en el canal de parto, por cuadro de condilomatosis florida al momento del parto. Son cuadros con alta morbilidad por su recurrencia.[14]

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 descamadas 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 proponer un tratamiento adecuado. Este método está más estudiado en cuello uterino, aunque se está utilizando de forma creciente para tamizaje de cáncer anal. Este método debería ser complementado con anoscopia de alta resolución.

COLPO/ANOSCOPIA La colposcopía 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.

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 aún no cuentan con validación internacional.[23]

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.[24]

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

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 200 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. Sin embargo, no todas tienen las validaciones correspondientes.

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 *triag*e 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.[25, 26]

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

Captura de Híbridos 2 (HC2) (Qiagen, EEUU). Es la prueba más antigua y más usada inicialmente 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 NIC 3, haciendo posible un manejo más agresivo en relación

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

Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., EEUU): 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, EEUU), 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 identifica 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.

***Xpert* HPV** (Cepheid, EEUU) Determina la presencia de HPV 16 y cuatro grupos de genotipos (HPV-18/45, HPV-31/33/52/58, HPV-51/59 y HPV-39/56/66/ 68). Existen muchas otras pruebas que continúan en desarrollo.

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 de 2008. Existe una formulación genérica.

- 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. Existe una formulación genérica.

- Nonavalente (Gardasil 9; Merck Sharp & Dohme): dirigida contra HPV tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (causantes del 90% de lesiones cervicales severas y cáncer 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 y todas se encuentran aprobadas en la Argentina. Actualmente se encuentran disponibles la cuadrivalente (Gardasil, SILGAARD), la cual está incluida en el Plan Nacional de Inmunizaciones, y la nonavalente (Gardasil 9), disponible en el ámbito privado. Se administran por vía intramuscular (deltoides).

Las vacunas son altamente inmunogénicas, generando casi 100% de seroconversión mediante la inducción de títulos de anticuerpos (Ac) neutralizantes 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 duradera. La elevada eficacia de la vacuna observada en los estudios clínicos a la fecha, no ha mostrado un correlato serológico de inmunidad. Los antígenos particulados, como las VLPs, pueden persistir por años en los ganglios linfáticos y ese podría ser el mecanismo que explique la eficacia de una dosis.[27] 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 a 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. 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. Se ha observado alta eficacia en poblaciones vírgenes de HPV para todas las vacunas en estudios que usaron objetivos relacionados con enfermedad asociada a HPV. Las vacunas cuadrivalentes y nonavalente han provisto alto nivel de protección contra verrugas anogenitales

en hombres y en mujeres, y lesiones precancerosas anogenitales en hombres de 16 a 26 años. 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). En muchos países, ya se ha comenzado a ver el impacto positivo de la vacunación.[27]

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.

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 modificó la estrategia 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.[28]

En 2022, la OMS recomendó la vacunación con una o dos dosis de vacuna contra HPV para las personas entre 9 y 20 años de edad, y con dos dosis, separadas por 6 meses, para personas mayores de 20 años. Para las personas inmunocomprometidas, se sostiene el esquema de 3 dosis (0, 1-2, 6 meses).[27]

Argentina adoptó posteriormente esta estrategia, por lo cual la Dirección Nacional de Inmunizaciones recomienda vacunar con una dosis de vacuna a los niños de 11 años y con 3 dosis entre los 11 y 26 años con inmunocompromiso. Es de destacar que las niñas nacidas desde el año 2000 y los niños nacidos desde el año 2006, si no han recibido la vacuna, pueden recibir la vacuna en el marco del programa nacional de vacunación como parte de la estrategia de recuperación.[29]

Monitoreo de HPV e impacto de la vacunación: El Laboratorio Nacional y Regional de Referencia de VPH (INEI-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 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.[30]

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/colposcopía/anoscopia).

Las estrategias de tamizaje poblacional para CCU a nivel local

En Argentina, a través del Programa Nacional de Prevención del cáncer cervicouterino 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, Ituzaingó y Morón (Provincia de Buenos Aires).[32] 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: [29,32]

Niñas y niños de 11 años	1 dosis
Niñas nacidas desde el año 2000 y niños nacidos desde el año 2006	Si no han recibido la vacuna, pueden recibir la vacuna en el marco del programa nacional de vacunación como parte de la estrategia de recuperación.
Inmunocomprometidos de 11-26 años	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 a partir de los 9 años, sin límite de edad, si bien los estudios se hicieron entre los 9 y 45 años. Las personas mayores de 20 años deben recibir 2 dosis (0 y 6 meses)

Recomendaciones de tamizaje de cáncer de cuello uterino:[33]

< 30 años	Comenzar los controles a los tres años del inicio de la actividad sexual o a los 25 años. Usar citología. 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. Tamizar con autotoma a las mujeres a partir de los 30 años, focalizando en aquellas mujeres sin historia de tamizaje (sub-usuarias del sistema de salud).

Recomendaciones de tamizaje de cáncer de ano:

Desde la publicación del estudio ANCHOR, que demostró que el tratamiento oportuno de las lesiones de alto grado anales disminuye la incidencia de cáncer anal en personas con VIH mayores de 35 años, se han presentado nuevas guías de tamizaje de cáncer anal.[34]

Se recomienda en poblaciones que tienen un riesgo 10 veces mayor de presentar cáncer anal que la población general: hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero con VIH a partir de los 35 años, hombres y mujeres transgénero sin VIH a partir de los 45 años , mujeres con antecedentes de lesiones genitales por HPV.[35]

En cuanto a los métodos de tamizaje, se deben considerar los recursos disponibles:

- Tacto rectal: permite detectar cáncer en estadíos más temprano
- Citología
- Pruebas moleculares de detección de HPV (aunque no hay pruebas validadas para uso en ano)
- Anoscopia de alta resolución

Por el momento, las estrategias de tamizaje que incluyen citología y métodos moleculares, recomiendan:

Si se dispone de anoscopia de alta resolución	Citología. Pruebas de detección de HPV
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 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 ablativos, incluyendo termoablación o electrobisturí, que pueden hacerse en consultorio y otros que requieren quirófano.[36,37] Deben ser evaluados y realizados por el médico especialista, de acuerdo a la localización anatómica.

CONSIDERACIONES PARA NUESTRO MEDIO

El HPV continúa siendo la infección de transmisión sexual más frecuente, y en algunas poblaciones es más frecuente la infección persistente. Es importante en la consulta abrir un espacio libre de prejuicios para poder conversar, asesorar y despejar dudas a los consultantes.

Desde el punto de vista de prevención primaria, es fundamental la vacunación en la infancia antes del inicio de la actividad sexual. A las personas con inmunosupresión, incluyendo a quienes viven con VIH, el plan nacional de vacunación ofrece la vacuna entre los 11 y 26 años. Se deben establecer las prácticas de tamizaje de acuerdo al sexo biológico, género y edad, tanto para cáncer de cuello uterino como para cáncer anal. Las prácticas de tamizaje de cáncer cervical recomiendan el uso de pruebas moleculares como prueba inicial, y se está expandiendo en Argentina. Sin embargo, frente a la falta de disponibilidad, debe utilizarse citología, con la cual hay amplia experiencia en nuestro país. En relación al cáncer anal, hay un gran camino por recorrer, con guías internacionales recientes pero no a nivel local, y desafíos técnicos para la implementación a gran escala de citología y anoscopía de alta resolución. Mientras estas pruebas no estén disponibles, se recomienda la realización de tacto rectal.

BIBLIOGRAFÍA

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. International Agency for Research on Cancer, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022 en https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables (acceso 19-Jul-2024)

7. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Cáncer, Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Cervicouterino en https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/institucional/pnpcc (acceso 24-Jul-2024)

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. Correa RM, Baena A, Valls J, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes by severity of cervical lesions in HPV screened positive women from the ESTAMPA study in Latin America. PLoS One. 2022 Jul 29;17(7):e0272205

10. 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

11. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. Int J Cancer. 2021 Jan 1;148(1):38-47. Epub 2020 Jul 29

12. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. Lancet HIV. 2021 Sep;8(9):e531-e543

13. Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. Sex Transm Dis, 2013;40: 123–129

14. Lepine C, Leboulanger N, Badoual C. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: What do we know in 2024 ? Tumour Virus Res. 2024 Jun;17:200281. Epub 2024 Apr 27.

15. 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.

16. González JV, Deluca GD, Liotta DJ, et al. Baseline prevalence and type distribution of Human papillomavirus in sexually active non-vaccinated adolescent girls from Argentina. Rev Argent Microbiol. 2021 Jan-Mar;53(1):11-19.

17. Vulcano S; Nan M; F. Portnoy; F, et al, Nuevos desafíos en la atención ginecológica de las mujeres con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2010-2014, Revista De La Sociedad Argentina De Patología Del T.G.I. Y Colposcopía, 2016; 27 (1)

18. 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.

19. Fink V, Svidler L, González 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

20. Pando MA, Balan IC, Marone R, et al. 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, 2012, 7(6): e39834.

21. Stanley, M., Pathology and epidemiology of HPV infection in females. Gynecologic Oncology, 2010, 117(2), S5–S10.C

22. Palefsky J, Human papillomavirus and anal neoplasia, Curr HIV/AIDS Rep, 2008 May;5(2):78-85

23. Picconi MA., Human papillomavirus detection in cervical cancer prevention. Medicina (B Aires). 2013;73(6):585-96.

24. Arbyn M, Ronco G, Cuzick J, et al. How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? Int J Cancer 2009; 125: 2489–96.

25. 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.. Review. Erratum in: Vaccine. 2013 Dec 16;31(52):6266.

26. Poljak M, Oštrbenk Valen□ak A, Cuschieri K, Bohinc KB, Arbyn M. 2023 global inventory of commercial molecular tests for human papillomaviruses (HPV). J Clin Virol. 2024 Jun;172:105671.

27. World Health Organization, WHO position paper. Human papillomavirus vaccines. Weekly Epidemiological Record No 50, 2022, 97, 645–672

28. Recomendaciones, manuales y lineamientos, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Argentina. Disponible online en: https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/manuales-lineamientos. (acceso agosto 2019)

29. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Dosis única de vacuna contra el VPH Informe Técnico, 2024 en https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2024-02/informe-tecnico-dosis-unica-vph-dicei.pdf (acceso 29-Jul-2024)

30. González, JV; Deluca GD; Correa, RM; et al, Strong reduction in prevalence of HPV16/18 and closely related HPV types in sexually active adolescent women following the introduction of HPV vaccination in Argentina. Papillomavirus Res. 2020 Dec;10:100208.)

31. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL),

Informe De Evaluación De Tecnologías Sanitarias N° 11: Test de VPH en estrategia de screening primario para detección de cáncer cervicouterino, Marzo 2012 en https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-11-test-vph-marzo-2021.pdf (acceso 29-Jul-2024)

32. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud, Vacunación en Huéspedes Especiales Lineamientos Técnicos Argentina 2014. 2014

33. Silvina Arrossi; Laura Thouyaret; Luis Paul, Prevención del cáncer cervicouterino : recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH : actualización 2015. /. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2015.

34. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. N Engl J Med. 2022 Jun 16;386(24):2273-2282.

35. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. Int J Cancer. 2024 May 15;154(10):1694-1702. Epub 2024 Jan 31

36. Megill C, Wilkin T. Topical therapies for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. Semin Colon Rectal Surg. 2017 Jun;28(2):86-90. Epub 2017 Apr 26.

37. Svidler López, L, Presencia G, Sidra G, et al, HPV Guía de Manejo Multidisciplinario, Ed Nueva Librería, Buenos Aires, 2014. (Segunda edición, 2016)

Capítulo 13

HEPATITIS VIRALES

Autores:
Javier Ricart, Julieta Camporro,
Graciana Cárdenas.

sadi

HEPATITIS A

Transmisión

El virus de la hepatitis A (VHA) 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 VHA durante la actividad sexual probablemente resulte del contacto fecal-oral, a través de prácticas de sexo oro-anal, digito anal y oro-genital. Se documenta con mayor frecuencia en hombres que tiene sexo con hombres (HSH).[16] En los últimos años ha habido un cambio en el patrón epidemiologico, con un aumento de la transmisión sexual de VHA en Argentina y en el mundo, frecuentemente en forma de brotes.[20, 21]

Manifestaciones clínicas

El período 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. Otras manifestaciones extrahepáticas han sido reportadas, como rash, miocarditis o síndrome de Guillain-Barré.[1] La hepatitis fulminante se presenta en uno de cada 1000 casos.[1] 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 VHA. Los anticuerpos IgM suelen tener un pico al mes de la exposición, y pueden persistir hasta un año. Puede haber falsos negativos en la infección temprana. La respuesta tipo IgG suele seguir a la semana de la aparición de IgM.[2]

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%.

Prevención

Se basa en las medidas de higiene para prevenir la transmisión fecal-oral y la vacunación. La prevención del VHA 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% [3,4] 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 VHA (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 VHA en laboratorios, personal gastronómico, personal de jardines maternales que asiste a niños menores de un año de vida, viajeros a zonas de alta o mediana endemia.[8]

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 VHA, en 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 posteriores a la exposición; si no se dispone de gammaglobulina, indicar vacuna contra hepatitis A.[5] 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 en aquellos con enfermedad hepática crónica.

Las personas con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden presentar baja seroprotección y concentraciones de anticuerpos menores que los pacientes inmunocompetentes, esto está relacionado directamente con los niveles de linfocitos T CD4+.[6]

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

HEPATITIS B

Transmisión

El virus de la hepatitis B (VHB) 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 VHB puede ser reducida mediante el uso de preservativo en todas las prácticas sexuales.[7]

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 0,19%.[8]

Diagnóstico

El diagnóstico inicial se basa en la detección del antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpos anticore total (antiHBc). Ante la sospecha de hepatitis B aguda (elevación de transaminasas más de 10 veces el valor

normal y/o ictericia), el marcador diagnóstico es anti-HBcore IgM, que aparece junto con HBSAg, aunque este último puede ser inicialmente negativo, especialmente en casos de hepatitis fulminante con marcada actividad necroinflamatoria. La persistencia de HBsAg por más de 6 meses indica una infección crónica.[7]

Los anticuerpos anti HBs son producidos luego de la resolución de la infección, y es el único marcado presente luego de la vacunación.

La presencia de antiHBc aislado puede indicar infección aguda, resuelta, crónica o un falso positivo. En estos casos, puede solicitarse DNA VHB para realizar el diagnóstico diferencial.

La carga viral de VHB se realiza también para guiar el tratamiento.

Se debe realizar testeo de otras ITS.

Estadio Clínico	HBsAg	Anti HBs	Anti HBc
Susceptible	-	-	-
Vacunado	-	+	-
Infección resuelta	-	+	+
Infección crónica	+	-	+
Infección aguda	+	-	+ (IgM anti HBc)

Prevención

La hepatitis B es una enfermedad inmunoprevenible y la vacuna contra VHB se encuentra disponible en el Calendario Nacional. En Argentina, se indica la aplicación de la vacuna a los recién nacidos dentro de las 12 horas de vida, y otras tres dosis junto con las vacunas del Calendario Nacional a los 2, 4 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 VHB se puede administrar simultáneamente con cualquier vacuna, siempre y cuando sean aplicadas en sitios diferentes.[9,10] También, se encuentra disponible una vacuna combinada frente a VHB y VHA.

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).[10]

Los pacientes que no hayan finalizado el esquema de vacunación, pueden completarlo en el lapso de 4 años de iniciado, sin necesidad de recomenzar un nuevo esquema

Se debe realizar dosaje de anticuerpos anti HBs cuantitativo en pacientes inmunocomprometidos, portadores de hepatopatías, personas en contacto con pacientes HBsAg reactivo y en trabajadores de salud. Se considera respuesta adecuada a la vacuna con un título de Anti HBs >10 mUI/ml a los 45-60 días de completado el esquema de vacunación. Los pacientes VIH positivos o con enfermedad renal crónica, deben ser evaluados con dosaje de anticuerpos anti HBs una vez por año y aplicar una dosis de refuerzo, si el título de anticuerpos anti HBs es < 10 mUI/ml.[11]

Además, los pacientes deben ser correctamente informados de no compartir elementos que puedan tener sangre como 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 que no responden a un primer esquema de vacunas, generalmente responden a dosis posteriores (>3 inyecciones del esquema clásico o doble dosis) idealmente en cursos repetidos. Los pacientes que no responden con un segundo esquema se conocen como no respondedores.

Los pacientes VIH 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 (anti HBs) dentro del año. Se proponen esquemas con doble dosis y con cuatro dosis para mejorar la respuesta en esta población.[11,12]

En los pacientes con anticuerpos anticore aislado (HBsAg y anticuerpos anti HBs negativos) luego de descartar una infección oculta, se le debe indicar una dosis de vacuna y determinar anti HBs 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).[12,14] 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 está compuesto por 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 anti VHB (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 x 1 e iniciar vacuna contra VHB	Iniciar vacuna contra VHB	Iniciar vacuna contra VHB (preferiblemente dentro de las 24 hs)
Previamente vacunada que ha respondido	Ningún tratamiento	Ningún tratamiento	Ningún tratamiento
No respondedora no revacunada	HBIG x 1 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 x 2. 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 anti HBs: con títulos <10 mUI/ml: HBIG x 1 y aplicar vacuna para VHB. Con títulos protectores, ningún tratamiento	Ningún tratamiento	Estudiar en el individuo expuesto anticuerpos anti HBs: con títulos <10 mUI/ml: revacunar. Con títulos protectores, ningún tratamiento

Profilaxis postexposición 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.

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. El seguimiento clínico debe incluir tamizaje para cirrosis y sus complicaciones.

Coinfección VIH-VHB

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 monoinfectados.

Los pacientes con coinfección por VIH-VHB 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 tan eficiente, la transmisión ha sido reportada especialmente en individuos infectados con VIH en pacientes que usan drogas recreacionales endovenosas o inhaladas, tatuajes realizados en forma no segura 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 son seronegativas El riesgo de transmisión aumenta con el número de parejas sexuales, el tipo de práctica sexual (ej. sexo anal receptivo, *Chemsex, fisting*), especialmente si esas parejas son VIH positivas o bien la presencia concomitante de otras ITS.[15] Se ha reportado un incremento de los casos de HCV luego del inicio de profilaxis pre-exposición frente al VIH (PrEP).[17,18]

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.[19]

Si bien la determinación del genotipo viral (genotipos 1 a 6) condicionaba el tipo de tratamiento años atrás, en la actualidad todos los esquemas disponibles para tratamiento son pangenotípicos, por lo que no es necesario solicitar la determinación de genotipo antes del tratamiento. En las evaluaciones iniciales se debe realizar laboratorio completo hemograma con plaquetas, hepatograma, coagulograma; y realizar score de cirrosis si se sospecha la misma. Si es posible y se encuentra disponible se podrá realizar una elastografía hepática (Fibroscan®) o bien score de APRI para descartar fibrosis avanzada/cirrosis.

Prevención

Actualmente, no existe una vacuna contra el VHC y la profilaxis con gammaglobulina post exposicion, no es efectiva.

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

Los pacientes infectados con VHC deben ser informados de no donar sangre, semen u órganos para trasplante, y también deben ser informados de otras rutas de transmisión como las relaciones sexuales no protegidas.

Además, los pacientes deben ser correctamente instruidos para no compartir agujas/jeringas, cepillos dentales, afeitadoras, aros, alicate de uñas, elementos de depilación ni otros elementos que puedan tener sangre y deben tener especial cuidado en el manejo de las heridas sangrantes. Asimismo, si se consumen drogas inhaladas, no compartir el uso de equipos de inhalación (canutos), ya que podría ser una vía de transmisión por lesión de mucosas.

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

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

El manejo de los pacientes con hepatitis C aguda debería incluir un control a su/sus pareja/s sexuales y tratar de identificar la potencial fuente de contagio, estudiar otras ITS y enfatizar en la educación sobre el uso de preservativo y evitar compartir elementos inyectables.

Tratamiento

La VHC es curable y actualmente se dispone de tratamientos efectivos, vía oral de pocas semanas de duración para lograr el *clearance* o la eliminación viral. Todo paciente con diagnóstico de HCV debería recibir asesoramiento sobre la disponibilidad de tratamiento efectivo en nuestro país, pues además representa una medida de prevención de nuevas infecciones.

Recomendaciones para el tratamiento de la HCV aguda

Se recomienda el monitoreo de la viremia plasmática durante al menos 6 meses en los casos de hepatitis aguda, ya que en hasta un 20% de los casos, puede existir *clearance* espontáneo de la infección. Podrían existir casos donde el tratamiento precoz daría un beneficio personal o bien epidemiológico (por ejemplo la transmisión a terceros en HSH, paciente coinfectado con VIH, usuario de drogas endovenosas, etc).

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, voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir, grazoprevir/elbasvir[16]. Existen dos formulaciones disponibles para tratamiento a través del plan de Hepatitis Virales del Ministerio de Salud, estos son el sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100mg que viene co-formulado en un comprimido por día, con indicación de 12 semanas de tratamiento y el glecaprevir 100mg/pibrentasvir 40mg también coformulados con una indicación de 8 semanas de tratamiento. Estos esquemas descritos son para tratamientos simplificados, en primera línea de tratamiento y sin experiencia previa al mismo. Los mismos pueden ser indicados en el primer nivel de atención. Las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS o sea carga viral indetectable luego de 12 o 24 semanas luego de

finalizado el tratamiento) superan el 95% en la mayoría de los pacientes, independientemente del grado de fibrosis. Incluso, algunos tratamientos se pueden indicar en pacientes con falla renal, hemodializados, cirrosis descompensada o en el post-trasplante. Para estos casos, se sugiere consulta con servicio especializado. Las personas pueden volver a adquirir la infección por VHC luego de un tratamiento efectivo, por lo cual es importante mantener las medidas de prevención. Las guías nacionales y las de SADI recomiendan el tratamiento a todos los pacientes independientemente del grado de fibrosis.[22] Argentina fue el primer país de la región en universalizar el tratamiento de esta patología en el año 2017. La Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Salud provee medicación para hepatitis C al sistema público. Asimismo, las obras sociales y empresas de medicina prepaga ofrecen cobertura del tratamiento a sus afiliados. Es importante resaltar que 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 Fé.[9] Asimismo, en los últimos años muchas personas privadas de la libertad han tenido acceso al tratamiento de HCV.[8] En esa línea, al igual que en otras enfermedades, el acceso al diagnóstico debe extenderse en la práctica clínica para poder llegar al tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFIA

1- Munoz-Martinez SG, Diaz-Hernandez HA, Suarez-Flores D, et al. Atypical manifestations of hepatitis A virus infection. Rev Gastroenterol Mex 2018;83(2): 134–43.

2- Lee HK, Kim KA, Lee JS, et al. Window period of anti-hepatitis A virus immunoglobulin M antibodies in diagnosing acute hepatitis A. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(6):665–8.

3- Irving GJ, Holden J, Yang R, Pope D. Hepatitis A immunization in persons not previously exposed to hepatitis A. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11. (7):CD009051.

4- 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 13(2):423-7.

5- 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.

6- 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. 68(14):328-9.

7- Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. CDC. Disponible en: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf

8- oletín N 5. Hepatitis virales en Argentina. Año V. Julio 2023. Dirección de respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación.

9- 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

10- Jin H, Tan Z, Zhang X, et al. Comparison of Accelerated and Standard Hepatitis B Vaccination Schedules in High-Risk Healthy Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLOS ONE. 2015; 10(7): e0133464.

11- Mathew JL, El Dib R, Mathew PJ, Boxall EH, Brok J. Hepatitis B immunization in persons not previously exponed to hepatitis B or with unknown exposure status. Cochrane Database Syst Rev 2008;2-CD006481.

12- Paitoonpong L, Suankratay C. Immunological response to hepatitis B vaccination in patients with AIDS and virological response to highly active antiretroviral therapy. ScandnJ Infect Dis 2008;40-54-8.

13- 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 doublé dose. Vaccine 2005;23:2902-8.

14- Kundi M. New hepatitis B vaccine formulated with an improved adjuvant system. Expert Rev Vaccines 2007;6:133–40.

15- 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.

16- Jin F, Matthews GV, Grulich AE. Sexual transmission of hepatitis C virus among gay and bisexual men: a systematic review. Sex Health 2017;14:28–41.

17- Bradshaw D, Vasylyeva TI, Davis C et al. Transmission of hepatitis C virus in HIV-positive and PrEP-using MSM in England. J Viral. Hepat. 2020 Jul;27(7):721-730.

18- Tabatabavakili S, Aleyadeh W, Cerrocchi O, et al. Incidence of Hepatitis C Virus Infections Among Users of Human Immunodeficiency Virus Pre-exposure Prophylaxis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(3):674-681.

19- Hepatitis Virales. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de las hepatitis B y C. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales, y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación, 2021. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-infeccion-por-el-virus-de-las-hepatitis-b-y-c

20- Boletín N 6. Hepatitis virales en Argentina. Año VI. Julio 2024. Dirección de respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin_n-6_hepatitis-virales-vf.pdf

21- Marciano S, et al. Outbreak of hepatitis A in a post-vaccination era: High rate of coinfection with sexually transmitted diseases. Ann Hepatol. 2020 Nov-Dec;19(6):641-644.

22- Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C, actualización 2020. AAEEH.

Capítulo 14

GONORREA

Autores:
Copertari Gastón, Díaz Natalia,
Famiglietti Angela, Galarza Patricia,
Spadaccini Luciana

sadi

INTRODUCCIÓN

La gonorrea es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más antiguas y está causada por *Neisseria gonorrhoeae*. Afecta principalmente epitelios mucosos cómo el de la uretra, endocérvix, recto, faringe y conjuntiva. Constituye una de las ITS más prevalentes, estimándose que cada año se producen 82 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 (VIH). 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 efectivo.

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 VIH, 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 anorrectal ☐ Pujos, tenesmo, prurito ☐ Alteración en la función intestinal	
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: ▯ dolor ▯ tumefacción ▯ eritema testicular Prostatitis (infrecuente) Edema peneano	**Enfermedad inflamatoria pelviana:** ▯ Secreción vaginal ▯ Dispareunia ▯ Sangrado intermenstrual ▯ Sangrado post coital
Infección gonocóccica 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 50% de las mujeres y 10% de los hombres no tienen síntomas genitales [6]	

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, 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 ß-LACTÁMICOS

N. gonorrhoeae desarrolla resistencia a ß-lactámicos por dos mecanismos: 1) Plasmídico: producción de ß-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 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 2023, cepas de *N. gonorrhoeae* con CIM o halos de inhibición fuera de la categoría de sensible deben ser interpretados como no-sensibles (CIM > 0,25 mg/l).

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.

Fenotipo de sensibilidad reducida a cefalosporinas de espectro extendido

Este fenotipo se establece para monitorear la emergencia de la resistencia como un punto medio entre sensibilidad y resistencia o no-sensibilidad, no está especificado ni por CLSI ni por EUCAST. En Argentina se vigilan los aislamientos de *N. gonorrhoeae* con valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) a ceftriaxona de entre 0,06 y 0,25 µg/ml y a cefixima de entre 0,125 y 0,25 µg/ml que se definen 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]

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 establece el criterio de interpretación para azitromicina sólo para la categoría de sensible: Cepa sensible: CIM ≤ 1 µg/ml; Cepa no-sensible: > 1 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 MULTIRRESISTENTE Y GONORREA AMPLIAMENTE RESISTENTE A FÁRMACOS

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

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

Neisserias spp. comensales, que forman parte de la microbiota y 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 mostraron que las practicas sexuales entre los HSH que asistían a centros de salud especializados en enfermedades de transmisión sexual incluían el uso de saliva como lubricante o durante el contacto oral-anal.[17] Por lo previamente mencionado, la infección faríngea por NG resultaría el principal determinante de la prevalencia de gonorrea en 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 rectal en poblaciones clave (entiéndase por población clave a un grupo de personas cuyos comportamientos los ponen en mayor riesgo de adquirir VIH u otras ITS, ej: múltiples parejas sexuales, sexo grupal, sexo anal sin preservativo, etc).[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 (NAAT, 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 personas con pene y secreción uretral. - Baja sensibilidad en hisopado uretral en personas asintomáticas y en infecciones endocervicales por lo que NO se recomienda como método de tamizaje. - 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.

Conservación y transporte de muestras: la muestra tomada con hisopo de dacrón o rayón, se coloca en medio de transporte Stuart o Amies con carbón activado, los cuales pueden conservarse durante 6 a 8 horas hasta su procesamiento. Si esto no fuera posible o el tiempo hasta la inoculación del cultivo va a ser mayor a 24 horas, se recomienda utilizar medios de transporte nutritivos (ej: Transgrow).

NAAT:

- Toleran mejor las deficiencias en la toma de muestra, transporte y condiciones de conservación.
- Sensibilidad > 96%, resultados rápidos.
- Las **NAAT** disponibles presentan un alcance para muestras urogenitales, pero no para muestras rectales y faríngeas. Esta limitación se basa en la reacción cruzada de las **NAAT** con especies comensales de *Neisseria,* las cuales pueden estar en niveles significativos, particularmente en la faringe. Se recomienda para muestras de faringe o recto la utilización de **NAAT** con sistemas de detección dirigidos a dos blancos distintos de amplificación para confirmación de una muestra positiva. En muestras rectales o faríngeas cuando se utilicen plataformas con sistemas de detección hacia un blanco de amplificación, se deberá confirmar toda muestra positiva con otra prueba molecular contra un blanco distinto de amplificación o mediante cultivo.
- Las **NAAT** 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 **NAAT**, se realice 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 **NAAT**, 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).	Esta muestra es útil en personas con pene asintomáticas En mujeres cis, no se recomienda por su baja sensibilidad, **Realizar NAAT**
Hisopado uretral En presencia de 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 personas con pene y secreción uretral: tomar muestra para Gram/ cultivo y NAAT**
Hisopado faríngeo Con ayuda de bajalengua hisopar los pilares amigdalinos y faringe posterior	**En personas con síntomas: NAAT y cultivo.** **En asintomáticos: NAAT**

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: NAAT** **En sintomáticos: examen proctológico y toma de muestra para cultivo + NAAT**
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.	**En personas con síntomas: NAAT y cultivo** **En asintomáticos: NAAT**
Muestras tomadas por el propio paciente si no fuera posible el examen: **Hisopado vaginal** **Hisopado anorrectal**	**NAAT**
En caso de infección gonocócica diseminada	**Hemocultivos seriados** **Descartar infección mucosa (faringe, recto y endocérvix o uretra según corresponda) por cultivo y NAAT** **Evaluar cultivo o NAAT de biopsia cutánea o líquido articular según correspondiere**

Impacto de la resistencia antibiótica en el tratamiento

El Programa Mundial de Vigilancia de Antimicrobianos para la Gonorrea (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 ≥ 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 comprometieron la utilización de estas drogas en la 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. 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. Entre 2018 y 2022, el LNR-ETS detectó 13 aislamientos de *N. gonorrhoeae* con alto nivel de resistencia a la azitromicina (CIM ≥256 µg/ml) a través del PROVSAG. La secuenciación de genoma completo ha mostrado una transmisión sostenida de estas cepas *N. gonorrhoeae* en Argentina y además que estaban relacionadas a un clon epidémico de circulación internacional (NG MAST G12302)[24]

Durante 2022, se estudiaron 394 aislamientos de gonococo derivados por el PROVSAG. Los datos de resistencia antimicrobiana muestran elevados niveles de resistencia a ciprofloxacina (83,2%), penicilina (43,4%) y tetraciclinas (31%). Las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona y cefixima) siguen sin presentar resistencia, pero la azitromicina muestra un aumento significativo que alcanza el 6,1%.[25]

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,[26,27] 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]

La terapia dual para la infección por gonococo con ceftriaxona y azitromicina recomendada en guías anteriores podría haber mitigado la emergencia de cepas con susceptibilidad reducida a la ceftriaxona en *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, las preocupaciones acerca del posible daño al microbioma, el efecto sobre otros patógenos y el aumento significativo de la resistencia a la azitromicina disminuyen los beneficios de mantener la terapia dual. Existe a su vez evidencia de que la monoterapia con ceftriaxona es altamente eficaz para el tratamiento de la gonorrea faríngea en comparación con la terapia dual.[28] Por consiguiente, y sumado a la ausencia de resistencia a cefalosporinas de tercera generación a *N. gonorrhoeae* en Argentina, esta guía recomienda la monoterapia con ceftriaxona para el tratamiento de la gonorrea. 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 (CIM <=0,125 ug/ml), 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[29]. Sin embargo, es probable que se necesite una dosis más alta para aislamientos con valores elevados de CIM. Aunque existe variabilidad individual en la farmacocinética de la ceftriaxona, se espera que una dosis de 500 mg de ceftriaxona alcance una CIM>0.03 µg/mL en aproximadamente 50 horas. Por lo tanto, la dosis recomendada de ceftriaxona para tratamiento es de 500 mg.[22]

Tabla 4. Tratamiento

Tratamiento de NG no complicada: cuello de útero, recto, uretra y faringe
Ceftriaxona 500 mg IM única vez * * *En caso de personas con > 150 kg de peso aumentar la dosis a 1g*
Tratamiento de NG complicada
Ceftriaxona 1-2 g cada 12/24 hs. *(la duración dependerá del tipo de manifestación clínica)*

Tratamiento alternativo de NG no complicada

Solo en caso de no disponer de la medicación inyectable o si la persona presenta alguna contraindicación para recibirla se puede indicar como tratamiento alternativo cefixima 800 mg 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).[30] En el año 2016, gentamicina se incorporó a la vigilancia en nuestro país mostrando en los últimos años resultados similares (CIM_{50} y CIM_{90}, 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.[31] Estos resultados están en relación con estudios previos utilizando el mismo esquema de tratamiento en pacientes con infección urogenital, faríngea y rectal. [32] (Tabla 5)

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 (aquellas que hayan tenido contacto sexual con la persona infectada 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. Para evitar la reinfección, se debe indicar a las personas que reciben tratamiento evitar las relaciones sexuales sin protección durante 7 días después de que ellas y sus parejas sexuales hayan completado el tratamiento. Para las parejas de personas que no pertenezcan a

población clave, en los que no sea predecible el acceso al sistema de salud, se puede administrar tratamiento empírico con dosis única de cefixima 800 mg. Este tratamiento empírico administrado a la pareja no debe considerarse una estrategia de manejo rutinario para parejas de personas de poblaciones clave (HSH, personas que realizan trabajo sexual, etc) debido al alto riesgo de infecciones coexistentes y porque no existen datos sobre la eficacia en esta población.[22]

Cuando realizar una prueba de cura

Se recomienda realizar una prueba de cura cuando se sospeche infección persistente o resistencia emergente:[22, 33]

a) en toda persona asintomática que haya recibido un tratamiento alternativo.

b) en toda persona que persiste con síntomas a los 3-7 días de finalizado el tratamiento.

c) en gonorrea faríngea.

La prueba de cura se realiza por NAAT a partir de los 14 días, o por cultivo a los 3-7 días de finalizado el tratamiento.

Cuando sospechar fracaso al tratamiento antimicrobiano

La sospecha de fracaso del tratamiento debe considerarse en personas que recibieron el tratamiento adecuado y habiéndose descartado una re-infección:[33]

1) si los síntomas no resuelven dentro de 3 a 5 días después del tratamiento ó

2) presentan una prueba de cura positiva (cultivo positivo ≥72 horas o **NAAT** 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".

Tamizaje

Se recomienda el tamizaje en personas asintomáticas que pertenezcan a las siguientes poblaciones clave de alto riesgo:[22]

- ☐ Personas que realizan trabajo sexual
- ☐ Hombres que tienen sexo con otros hombres
- ☐ Personas con múltiples parejas sexuales
- ☐ Usuarios de PrEP

En personas con pene, realizar el tamizaje en recto, faringe y orina (primer chorro) mediante NAAT

En personas con vagina realizar el tamizaje con NAAT en recto, faringe e hisopado endocervical.

El tamizaje debe realizarse cada 6 a 12 meses e idealmente cada 3 meses en HSH en Prep [22]

En caso de que el NAAT sea positivo, se recomienda tomar muestra para cultivo previo al inicio del tratamiento.

En caso que no sea posible la realización de pruebas moleculares para el tamizaje en personas asintomáticas, el diagnóstico por métodos convencionales y el tratamiento sindromático de acuerdo a las recomendaciones vigentes es una alternativa de mínima.

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. Global health sector strategy on HIV, Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2022–2030. WHO

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.

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. Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, et al. Gonorrhoea. Nat Rev Dis Primers. 2019 Nov 21;5(1):79. doi: 10.1038/s41572-019-0128-6. PMID: 31754194. (6)

7. Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhea - 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, et al. 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,et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. 2016.

18. Key populations. PAHO, 2024. Disponible en https://www.paho.org/en/topics/key-populations

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, et al. 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. 2019 Aug 23. doi: 10.1071/SH19023.

22. Workowski A, Bachmann L, Chan P, et al.; Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021. Jul 23;70(4):1-187 2021 Jul 23;70(4):1-187

23. Unemo M, Lahra MM, Cole M, et al. 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 R, Poklepovich T, Golparian D, et al. Sustained Transmission of Neisseria gonorrhoeae Strains with High-Level Azithromycin Resistance (MIC ≥ 256 µg/mL) in Argentina, 2018 to 2022. Microbiol Spectr 2023 Aug 17;11(4)

25. Galarza P, Gianecini A, Oviedo C. Programa de Vigilancia de la Sensibilidad Antimicrobiana de Gonococo (PROVSAG). Boletín N° 40. Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina Año XXVI - Diciembre 2023

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. Kong F, Hatzis C, Lau a, et al. Treatment efficacy for pharyngeal Neisseria gonorrhoeae: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2020 Nov 1;75(11):3109-3119.

29. Teglia O. Neisseria gonorrhoeae en la era de la multi-resistencia. Rev Med Rosario 2016; 82:17-30.

30. Gianecini R, Oviedo C, Irazu L, et al. 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

31. Rob F, Klubalová B, Ny□ová E, et al. Gentamicin 240 mg plus azithromycin 2 g vs. ceftriaxone 500 mg plus azithromycin 2 g for treatment of rectal and pharyngeal gonorrhea: a randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect. 2020 Feb;26(2):207-212.

30. Fifer H, Natarajan U, Jones L, et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhea. N. Engl. J. Med. 2016, 374, 2504–2506

31. E yre, D.W, Sanderson, N.D, Lord, E, 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. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al.. 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.

33. Unemo M, Ross J, Serwin A, et al. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhea in adults. International Journal of STD & AIDS. 2020;0(0). doi:10.1177/0956462420949126

Capítulo 15

INFECCIONES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Autores:
Julieta Camporro,
Marcelo Rodríguez Fermepin,
Patricia Galarza, Marisa Sanchez,
Valeria Tudanca.

sadi

INTRODUCCIÓN

Chlamydia trachomatis (CT) pertenece a la familia *Chlamydiaceae* del orden *Chlamydiales* y está asociada a una amplia gama de patologías humanas, principalmente infecciones oculares y genitales, con una prevalencia muy significativa en todas las poblaciones donde se la ha estudiado. Las infecciones por CT constituyen la principal causa de ceguera prevenible en el mundo (tracoma), y la patología bacteriana sexualmente transmisible de mayor prevalencia.

Frecuentemente, las infecciones por *Chlamydia trachomatis* son asintomáticas. Debido a ésto, pueden desarrollarse infecciones crónicas con marcado componente inmunopatológico e inflamatorio, que generan secuelas graves como la ceguera y la infertilidad.

CLASIFICACIÓN

La especie *Chlamydia trachomatis* sólo produce infecciones en seres humanos. Incluye dos biovares: TRIC (Tracoma - Conjuntivitis de Inclusión e infecciones genitales) y LGV (Linfogranuloma venéreo). Estos biovares pueden, a su vez, dividirse en distintos serotipos o genotipos de acuerdo a la metodología empleada.[1]

BIOVAR TRIC	BIOVAR LGV
- *Genotipos A, B, Ba y C*: responsables del Tracoma - *Genotipos D, Da, E, F, G, H, I, J, Ja y K*: responsables de infecciones genitales (uretritis, epididimitis, cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria, etc) y conjuntivitis de inclusión.	- *Genotipos L1, L2, L2a, L2b y L3*: responsables del linfogranuloma venéreo.

EPIDEMIOLOGÍA

En Argentina, estudios realizados en el AMBA han demostrado una elevada prevalencia de infección en mujeres jóvenes embarazadas asintomáticas (cercana al 20%)

La prevalencia también es alta en poblaciones clave (como hombres que tienen sexo con hombres y trabajadores sexuales) en los que se detectado en los últimos años un aumento de los casos de LGV con manifestaciones oligosintomáticas en los mismos grupos[2,3].

PATOGENIA Y ASPECTOS CLÍNICOS

Chlamydia trachomatis biovar TRIC infecta principalmente células de los epitelios cilíndricos monoestratificados (ocular, genital, intestinal y del tracto respiratorio). Esta infección provoca una reacción inflamatoria aguda en el sitio de localización inicial que en muchas ocasiones pasa desapercibida.

Las clamidias son bacterias de crecimiento intracelular obligado y presentan un ciclo biológico de multiplicación único en la naturaleza. Este ciclo es bifásico, y consiste en 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 contagio ocurre mediante la transmisión de los CEs de persona a persona a través de las relaciones sexuales, el pasaje a través del canal de parto o el contacto con secreciones del ojo. Los mismos ingresan a las células epiteliales y se diferencian en CR intracelulares dentro de una vacuola denominada de inclusión, que forma un nicho intracelular para la replicación de CT y permitiendo su supervivencia.[4]

Infecciones genitales

Chlamydia trachomatis es la causa más frecuente de uretritis no gonocóccica y post-gonocóccica, 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 personas con pene y en el 75% de personas con vulva. La falta de detección y tratamiento adecuado puede favorecer la aparición de complicaciones secundarias a la infección persistente por CT. En personas con pene es frecuente la epididimitis, y en personas con vulva la salpingitis, endometritis y enfermedad pélvica inflamatoria. La inflamación crónica puede generar sinequias, y de forma secundaria infertilidad o embarazos ectópicos.

El Linfogranuloma Venéreo es una infección invasiva causada por los serotipos L de CT. Puede presentarse como una úlcera o pápula genital indolora y transitoria, seguida de una linfadenopatía inguinal. Esta presentación denominada "inguinal", se encuentra principalmente en 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 (ver capítulo 8 ¨LGV¨).

Infecciones oculares

Tracoma Ocular: ocurre sobre todo en niños menores de dos años y produce conjuntivitis folicular crónica. Si se producen sucesivas re-infecciones, y sobre todo si son producidas por genotipos diferentes, puede resultar en ceguera como consecuencia de reiteradas secuelas cicatrizales. Es endémica en zonas de medio oriente y África Subsahariana.

Conjuntivitis de Inclusión: a diferencia del Tracoma, se observa 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.

Infecciones del recién nacido

El recién nacido adquiere la infección al pasar por el canal de parto. La infección puede producir la aparición de *ophthalmia neonatorum*, conjuntivitis con abundante producción de pus, generalmente hemorrágica y edematizada. Debe sospecharse en neonatos menores de 30 días que se presentan con cuadro de conjuntivitis, especialmente si la madre tiene historia de infección por CT.[5]

Además de la conjuntiva ocular, pueden infectarse la nasofaringe, el aparato genital, el tracto gastrointestinal y observarse también neumonía intersticial bilateral.

DIAGNÓSTICO

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

La búsqueda de *Chlamydia trachomatis* debe realizarse en todos los casos de uretritis y cervicitis con o sin presencia de secreción, de *ophthalmia neonatorum*, de conjuntivitis de inclusión, de tracoma y de sospecha de linfogranuloma venéreo. También debe tenerse en cuenta como parte del diagnóstico diferencial en los casos de epididimitis, prostatitis, proctitis o de infertilidad obstructiva.

También se debería incluir su estudio dentro de los controles infectológicos en programas de fertilización asistida, durante el embarazo (principalmente en mujeres más jóvenes en las que, según diversos estudios, la prevalencia puede alcanzar hasta el 20%) y en personas que concurren para la interrupción voluntaria del embarazo.

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.

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* puede realizarse por:

a) Métodos directos (detección del microorganismo o componentes del mismo)

i) Cultivo/Amplificación biológica Se debe realizar sobre cultivos de líneas celulares susceptibles. Únicamente se realiza en laboratorios de referencia. Presenta una especificidad del 100% en caso de ser revelado con anticuerpos marcados, y una alta sensibilidad en laboratorios experimentados. Es la única técnica que puede obtener cepas viables para estudios de sensibilidad a los antimicrobianos. Es la técnica de preferencia para realizar el test de cura (control post tratamiento antibiótico).

ii) Detección de antígenos La detección de antígenos por inmunofluorescencia directa (IFD) con anticuerpos marcados requiere de un observador experimentado. Detecta células infectadas con inclusiones características, o cuerpos elementales aislados que dan una imagen de "cielo estrellado". También están disponibles técnicas de ELISA.

La sensibilidad y especificidad es menor a la del cultivo, por lo que en poblaciones con baja circulación el valor predictivo positivo es bajo y se hace necesaria la confirmación del resultado por técnicas más específicas y sensibles. En los últimos años se han desarrollado diferentes pruebas rápidas basadas en inmunocromatografía de flujo lateral, pero presentan limitada sensibilidad y especificidad por lo que no se recomiendan en la práctica clínica.

iii) Detección de ADN de *C. trachomatis* La detección de los ácidos nucleicos de *C. trachomatis*, puede realizarse mediante distintas técnicas de biología molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), la Amplificación Mediada por Transcripción (TMA), etc. Estas técnicas presentan la mayor sensibilidad y una buena especificidad. Hay distintas plataformas y metodologías disponibles, pero no todas están validadas para todos los tipos de muestra. Por ese motivo, en caso de usar plataformas comerciales no validadas para un determinado tipo de muestra, estas deben ser rigurosamente ratificadas en el laboratorio antes de emitir un diagnóstico.[6]

b) Métodos indirectos (detección de respuesta inmune)

La serología es de poca utilidad en el diagnóstico de la mayoría de las infecciones del biovar TRIC. 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 microinmunofluorescencia (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.

Toma de Muestra

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 previa a la toma de la muestra.

a) Muestras uretrales.

Personas con pene: debe tener más de 3 hs. de retención urinaria. Emplear hisopos delgados de Dacrón o Rayón. Introducir el mismo entre 2 cm y 4 cm en la uretra, rotarlo durante 10 segundos y mantenerlo 2 segundos más en el sitio. Retirarlo rotando suavemente. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

Personas con vulva: debe tener más de 3 hs. de retención urinaria. Emplear hisopos delgados de Dacrón o Rayón. Introducir el mismo 1 cm dentro de la uretra y rotar 3 veces, media vuelta cada vez. Retirar con precaución para no tocar los labios y evitar contaminaciones. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

b) Muestras endocervicales.

La persona debe contar con más de 48 hs. de abstinencia sexual, y no estar menstruando (se debe tomar la muestra por lo menos 72 hs después de que se haya retirado el sangrado). Emplear hisopos de Dacrón o Rayón. Previa colocación de espéculo, limpiar cuidadosamente el cuello de mucus, exudado y pus si lo hubiera, con uno o más hisopos que se descartan. Introducir el hisopo en el endocérvix hasta ver desaparecer la punta del mismo y rotarlo 10 segundos. Retirarlo evitando tocar las paredes vaginales. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

c) Muestras vaginales.

La persona debe contar con más de 48 hs. de abstinencia sexual, y no estar menstruando (se debe tomar la muestra por lo menos 72 hs después de que se haya retirado el sangrado). 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) Muestras de orina: primer chorro miccional.

Recoger, en frasco estéril, entre 3 y 5 ml (no más de 10) de orina del primer chorro. Las personas con vulva no deben efectuar taponamiento vaginal ni higiene previa a la recolección de la muestra, ni estar 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 haber una retención urinaria mínima de 3 hs.

e) Muestras anales y rectoanales.

Idealmente la muestra debe ser obtenida con rectoscopio. Emplear hisopos de Dacrón o Rayón. Colocar el rectoscopio, introducir el hisopo hasta las criptas rectales y rotar 10 a 15 segundos. 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) Muestras conjuntivales.

Emplear hisopos de Dacrón o Rayón. Remover suavemente cualquier descarga o exudado. Con el hisopo, frotar la mucosa del interior del párpado inferior, desde el extremo exterior hacia el lagrimal. Conservar de acuerdo a la metodología a emplear.

g) Muestras faríngeas.

Emplear hisopos de Dacrón o Rayón. Bajo visión directa, con la ayuda de bajalengua, frotar 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 del tipo de 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 personas que refieran prácticas sexuales anorrectales 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 personas con vulva, las muestras de orina presentan menor sensibilidad que las vaginales y endocervicales, por ello no representan la primera elección, aunque pueden resultar útiles en estudios de tamizaje.

El estudio de muestras anales y faríngeas incrementa entre un 10 y un 20% la probabilidad de detección de infección por CT.

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, TMA, etc). La detección de antígenos mediante el empleo de "pruebas rápidas" sólo debe considerarse presuntiva.

TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a evitar las complicaciones y la transmisión de CT. Asimismo, el tratamiento de las parejas sexuales será importante para prevenir la reinfección.

Los antibióticos beta lactámicos no están recomendados para tratar infecciones clamidiales 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 el siguiente cuadro se mencionan los tratamientos de elección según cada tipo de infección.

Infecciones genitales no complicadas [5]	Elección: doxiciclina 100mg cada 12 hs VO por 7 días. Alternativas: azitromicina (1gr VO única dosis) o levofloxacina (500 mg VO por día durante 7 días).
Personas gestantes	Elección: azitromicina 1gr VO (dosis única) Alternativa: eritromicina base 500 mg VO c/ 6 hs por 7 días. En caso de intolerancia puede administrarse 500 mg c/ 12 hs por 14 días.
Infecciones rectales (No LGV)[7]	Elección: doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 7 días. No se recomienda el uso de azitromicina monodosis
Linfogranuloma venéreo	Elección: tratamiento prolongado con doxiciclina 100 mg cada 12 hs VO por 21 días (Ver capítulo 8 "LGV").
Conjuntivitis de inclusión del adulto	Elección: doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs por 7 días.
Tracoma	Tratamiento tópico más azitromicina 1gr VO (dosis única)
Conjuntivitis del recién nacido [6]	Elección: Eritromicina 50 mg/kg/día VO 4 dosis diarias por 14 días. No se recomienda el agregado de tratamiento tópico .
Neumonía neonatal	Elección: Eritromicina 50 mg/kg/día VO 4 dosis diarias por 14 días. Alternativa: azitromicina 20 mg/kg/día VO por 3 días (*). *El tratamiento debe ser empírico ante la sospecha clínica.*

(*)La evidencia sobre la efectividad del uso de azitromicina en neonatos es limitada

No existen aún pruebas estandarizadas para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos de las distintas cepas de *C. trachomatis,* y no se realizan 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.

Es difícil atribuir la aparición de fracasos terapéuticos a problemas de sensibilidad, y se debe sospechar en primera instancia un tratamiento incompleto, falta de tratamiento de la/s 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 pareja/s sexuales con contacto sexual hasta 60 días previos. De no ser posible la evaluación, deberían ser tratados empíricamente, presenten o no síntomas. También debería considerarse la búsqueda de otras ITS (principalmente: sífilis, gonorrea y VIH).

Para minimizar la transmisión, las personas tratadas para infección por CT deberían abstenerse de tener relaciones sexuales 7 días después de una terapia con dosis única de antibióticos o hasta completar el tratamiento durante 7 días y la resolución de los síntomas. Para minimizar el riesgo de reinfección, los pacientes deberán recibir instrucciones acerca de evitar el contacto hasta que sus parejas sexuales hayan sido tratadas.[5]

Test de Cura:

No es necesario realizar test de cura en pacientes con cumplimiento del esquema de tratamiento.

Se sugiere sólo si hay sospecha de incumplimiento en el tratamiento, persistencia de síntomas, embarazo o sospecha de re-infección. Idealmente, debe realizarse mediante cultivo en líneas celulares susceptibles. Tener 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 por presencia de ADN, aún en ausencia de bacterias viables.

PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES POR CHLAMYDIA

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*.

Recientemente, varios estudios[8-11] han demostrado la utilidad de una dosis de 200 mg doxicilina hasta 72 hs posteriores a una relación sexual sin preservativo, para prevenir ITS bacterianas, como *Chlamydia*, en poblaciones con alta exposición a las mismas (HSH y mujeres transgénero con varias parejas sexuales y con antecedente de al menos una ITS en el último año). Si bien los resultados son prometedores y se ha empezado a implementar en algunos países, aún persisten ciertas preocupaciones como la posibilidad del aumento de la resistencia antibiótica en *N. gonorrhoeae*, *S. aureus* y enterobacterias (Ver capítulo "Abordaje integral de la infecciones de transmisión sexual").

C. trachomatis dispone de múltiples mecanismos de evasión de la respuesta inmune y hasta el momento

todos los intentos de desarrollar una vacuna para prevenir la infección no han dado adecuados resultados de inmunogenicidad.[4]

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Vries HJ, Pannekoek Y, Dean D, et al. ICSP Subcommittee on the Taxonomy of Chlamydiae. Call for consensus in Chlamydia trachomatis nomenclature: moving from biovars, serovars, and serotypes to genovariants and genotypes. Clin Microbiol Infect. 2022 Jun;28(6):761-763.

2. Büttner KA, Entrocassi AC, Rodríguez Fermepin M et al. ompA Sequencing and Multilocus Sequence Typing of Lymphogranuloma Venereum Cases in Buenos Aires Reveal New Chlamydia trachomatis Genotypes. Microorganisms. 2024 Mar 15;12(3):587.

3. La Rosa L, Svidler López L, Rodríguez Fermepin M et al. Chlamydia trachomatis anorectal infections by LGV (L1, L2 and L2b) and non-LGV serotypes in symptomatic patients in Buenos Aires, Argentina. Int J STD AIDS. 2021 Dec;32(14):1318-1325

4. Murray S, McKay P. Chlamydia trachomatis: Cell biology, immunology and vaccination. Vaccine, Volume 39, Issue 22, 2021, Pages 2965-2975.

5. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Recommendations and Reports. CDC, MMWR. Disponible en https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/rr/rr7004a1.htm. Acceso 19 de julio de 2024

6. Laboratory and point-of-care diagnostic testing for sexually transmitted infections, including HIV. World Health Organization; 2023. Disponible en https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374252/9789240077089-eng.pdf?sequence=1. Acceso 19 de julio de 2024

7. Lau A, Kong F, Fairley C et al. Azithromycin or Doxycycline for Asymptomatic Rectal *Chlamydia trachomatis*. N Engl J Med. 2021 June 23; 384,25 (2021): 2418-2427.

8. DoxyPEP Study Team. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. N Engl J Med. 2023 Apr 6;388(14):1296-1306

9. ANRS IPERGAY Study Group. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):308-317

10. dPEP Kenya Study Team. Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women. N Engl J Med. 2023 Dec 21;389(25):2331-2340

11. ANRS 174 DOXYVAC Study Group. Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. Lancet Infect Dis. 2024 May 23:S1473-3099(24)00236-6)

Capítulo 16

MYCOPLASMA GENITALIUM

Autores:
Patricia Galarza, Jorge V. Martinez.

sadi

INTRODUCCIÓN

Los Micoplasmas son los microorganismos de vida libre más pequeños que existen. Carecen de pared celular, por lo cual no retienen los colorantes de la coloración de Gram, y son resistentes a los antimicrobianos activos sobre la misma (beta-lactámicos, glicopéptidos). El *Mycoplasma genitalium* (MG) pertenece a la clase Mollicutes, familia *Mycoplasmataceae*, muchos de los cuales son colonizantes del tracto genital femenino y masculino. Los *Mycoplasmas* considerados patógenos son: MG, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma fermentans*; el *Mycoplasma penetrans* es de patogenicidad dudosa.

Si bien la mayoría de las infecciones por MG cursan de manera asintomática, existe asociación inequívoca entre MG y uretritis no gonocóccica (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, enfermedad inflamatoria pélvica (EPI)[2],aborto espontáneo y parto prematuro e infertilidad femenina. [4,5]

Datos recientes provenientes de un meta-análisis sugieren también asociación con infertilidad masculina. [6]

Se ha observado asociación entre uretritis por MG con balanitis/postitis.[7]

Existen evidencias, en mujeres viviendo con VIH no tratadas , que la co-infección con MG aumentaría el riesgo de transmisión del VIH, debido a un aumento de la carga viral plasmática y mayor excreción genital del virus. [8]

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, 15.9% en trabajadoras sexuales[9] y 6,5%, 5% y 1% en recto, uretra y fauces respectivamente de HSH.[10]

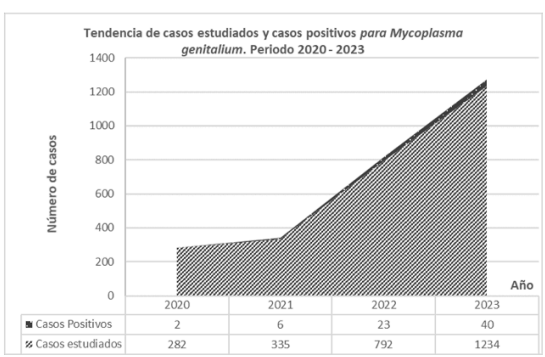
Los HSH usuarios de PrEP presentan con mayor frecuencia infección por MG y con alta frecuencia de resistencia a macrólidos y quinolonas .[11,12]

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, observándose tasas de resistencia a macrólidos y quinolonas que superan el 90% y el 30% respectivamente en HSH, sobre todo en muestras rectales. [13-15]

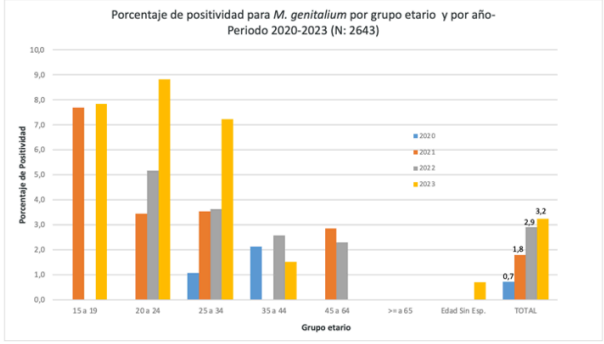
En Argentina, según datos extraídos del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) a partir de las notificaciones de algunos laboratorios que realizan la detección de este patógeno, entre 2020 y 2023 el estudio de casos ha sido progresivo (figura 1), si bien el periodo de pandemia COVID resultó en el descenso de casos estudiados y de notificación al SNVS. Para el año 2023 se registra un porcentaje de positividad de 3,2% para ambos sexos (similar al periodo 2018-2019 reportado previamente), siendo los grupos etarios más afectados de 15-19, 20-24 y 25-34 (figura 2).

Figura 1



Elaboración propia en base a los datos del SNVS, MSAL

Figura 2



Elaboración propia en base a los datos del SNVS, MSAL

Respecto a la resistencia a macrólidos, el Laboratorio Nacional de Referencia para ITS (INEI-ANLIS MALBRAN), reportó en un estudio retrospectivo 2013-2023, a partir de 134 extractos de ADN positivos para MG de los cuales 90 lograron ser secuenciados (gen *23S ARNr*), la presencia de mutaciones asociadas a resistencia a macrólidos en 14/90 (15,6%), con mayor frecuencia en las posiciones A2059G (8/14), A2058G (5/14) y A2058T (1/14).

Indicaciones para la detección en el laboratorio

Las indicaciones para realizar pruebas diagnósticas de laboratorio difieren entre las diferentes guías , sin embargo existe consenso que deben solicitarse ante la presencia de los siguientes signos y/o síntomas

Signo-sintomatología [16-20]

- Signos y/o síntomas de uretritis en hombres (sobre todo recurrentes)
- Cervicitis mucopurulenta (sobre todo recurrentes)
- Sangrado intermenstrual o post coital.
- Proctitis (sobre todo recurrentes)
- EPI (sobre todo recurrentes, habiéndose descartado Gonococo y *Chlamydia*)
- Orquiepididimitis recurrentes en hombres <50 años o >50 años con conductas de riesgo (HSH, heterosexuales con múltiples parejas sexuales) luego de decartar Gonococo

Factores de Riesgo [21-32]

- 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.
- HSH (sobre todo bajo PrEP)

Dado que la mayoría de las infecciones del tracto genitourinario por *M. genitalium* son asintomáticas y muchos pacientes la resolverán de manera espontánea, el tamizaje en pacientes asintomáticos no está recomendado actualmente, salvo en caso de contacto sexual con un caso sintomático confirmado **[III,B]**. [23-25]

Es necesario contar con información sobre la prevalencia de la infección por MG en las diferentes poblaciones y tasas de resistencia regionales que permitan mejorar 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 Abbott Alinity; Roche's Cobas Tv/Mg; etc.), 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 vigilancia de la resistencia a Macrólidos.[26-30] **[II,B]**

Tipo de muestra [31-35]

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 personas con pene	**II,B**
Hisopado endocervical / vaginal en personas con vagina	**II,B**
Hisopado rectal	

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 en personas con cirugías de reasignación de sexo. En estos casos deberían considerarse los síntomas y prácticas sexuales.

MANEJO DEL PACIENTE

Generalidades

Los pacientes deben recibir una explicación detallada de las características del cuadro, con especial énfasis en las implicancias a largo plazo para su salud y la de su(s) pareja(s), en caso de no realizar el tratamiento recomendado. 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 no hayan completado el tratamiento; en pacientes con EPI, hasta 14 días después del inicio del tratamiento y cuando hayan desaparecido los síntomas. Recomendamos que se realice un test de cura (TDC) en todos los pacientes a las 3 a 4 semanas de haber finalizado el tratamiento.

Los pacientes deben ser examinados para otras ITS, incluídas *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, sífilis, VIH, VHB, VHA, VHC y en mujeres *T. vaginalis* cuando se considere 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 administrado al paciente índice.

TRATAMIENTO

Pocas clases de antimicrobianos tienen actividad contra micoplasmas, incluyendo tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas.

Si bien la administración de azitromicina (AZM) en dosis únicas de 1 gr logra la curación de aproximadamente el 85% de los casos de infecciones por MG sensibles a macrólidos, su uso se asocia a selección de resistencia intra-tratamiento [36] y fallo del tratamiento, por lo que no se recomienda actualmente . [10,37-39]

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 inicial con DOX seguido de un régimen prolongado de AZM logra mayores tasas de curación. Esto es biológicamente plausible ya que la DOX reduce la carga bacteriana, y el riesgo de la emergencia de mutantes resistentes a macrólidos .[39-40]

La moxifloxacina (MOX) presenta en general una excelente eficacia, aunque la resistencia está aumentando en diversas partes del mundo.[41-42] 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 limita las opciones terapéuticas futuras. [43-44]

Tratamientos recomendados (infecciones no complicadas) [45-51]

El tratamiento recomendado debe adaptarse de acuerdo a la población afectada, y datos sobre aumento en tasas de resistencia en poblaciones como:

- HSH
- Personas en programas de PrEP

- *MG Sensibles a macrólidos o con resistencia desconocida, en poblaciones con una esperada BAJA tasa de resistencia a macrólidos*
  - DOX 100 mg c/12 hs durante 7 días, seguidos de AZM 1 gr por vía oral el primer día seguida de AZM 500 mg por vía oral por día desde el día 2 al día 4 (total : 2,5 gr). **[IIB]** ó
  - AZM 500 mg por vía oral, el primer día, seguido de 250 mg desde el día 2 al día 5 (IB)

- *MG con resistencia a macrólidos conocida o en poblaciones con una esperada ALTA tasa de resistencia a macrólidos*
  - DOX 100 mg c/ 12 hs, durante 7 días, seguidos de MOX 400 por vía oral una vez al día durante 7 días (IB) ó
  - Moxifloxacina 400 mg cada 24 hs durante 7-10 días (IB)

- *Infección persistente por MG post tratamiento con AZM*
  - MOX 400 por vía oral una vez al día durante 7-10 días (IB)

- *Infección persistente post tratamiento con AZM MOX*
  - Minociclina 100 mg c/12 hs, durante 14 días (IIB) ó
  - DOX 100 mg c/12hs, durante 14 días (IIB)

Tratamiento de la infección urogenital complicada (EPI, orquiepididimitis)

Existen pocos estudios que examinen la eficacia del esquema de AZM extendida en el tratamiento de EPI y orquiepididimitis causadas por MG.

Debe recordarse que los regímenes recomendados para EPI no son útiles para MG .

Los regímenes recomendados son:

- Doxiciclina 100 mg cada 12 hs durante 14 días ó
- Moxifloxacina 400 mg por día durante 14 días .

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 con infección por MG deben recibir MOX en un régimen de 400 mg por vía oral una vez al día durante 14 días.[52]

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.[53] El tratamiento recomendado en esta situación es la AZM. [54]

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.[55-56]

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 [57]

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 en aquellos tratados 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. [**II,B**].

Prevención: al momento de la redacción de este documento no se recomienda la administración de profilaxis post exposición (PEP) con antibióticos como medida preventiva de infección por MG. En un modelo matemático sobre el uso de DOXI preventivo se observó una protección de alrededor del 80% en situaciones de alta adherencia.[58] Estos datos pueden variar de acuerdo a la población estudiada (HSH, heterosexuales), prevalencia de resistencia a tetraciclinas de la región y frecuencia de exposición a situaciones de riesgo. Por lo que en el momento actual sólo los métodos de barreras son aconsejables como medida preventiva .

BIBLIOGRAFÍA

1. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2016;30:1650-1656.

2. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* Infection and Female Reproductive Tract Disease: A Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015;61:418-426.

3. Wikström A, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: A common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. Sex Transm Infect. 2006;82:276-279.

4. Htaik K, Vodstrcil LA, Plummer EL Systematic review and meta-analysis of the association between *Mycoplasma genitalium* and Pelvic inflammatory disease (PID).Clin Infect Dis. 2024: doi: 10.1093/cid/ciae295 (3)

5 Frenzer C, Egli-Gany D, Vallely LM, Vallely AJ, Low N Adverse pregnancy and perinatal outcomes associated with *Mycoplasma genitalium*: systematic review and meta-analysis Sex Transm Infect 2022 ;98:222-227

6 Cheng C , Chen X , Song Y et al Genital mycoplasma infection: a systematic review and meta-analysis Reprod Health 2023 ;20:136

7 Raj S, Rawre J, Dhawan N, Khanna N, Dhawan B *Mycoplasma genitalium*: A new superbug Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2022 ; 43: 1–12

8. 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.

9 Napierala Mavedzenge S, Müller EE, Lewis DA, Chipato T, Morrison CS, Weiss HA. Mycoplasma genitalium is associated with increased genital HIV type 1 RNA in Zimbabwean women. J Infect Dis. 2015 ;211:1388-98

10 Latimer RL, Shilling HS, Vodstrcil LA, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium by anatomical site in men who have sex with men: a systematic review and metaanalysis. Sex Transm Infect 2020;96:563–70.

11 Nguyen KD, Adamson PC, Bui HT et al Mycoplasma genitalium infections among participants in a HIV pre-exposure prophylaxis program in Hanoi, Vietnam Sex Transm Dis. 2024 . doi: 10.1097/OLQ.0000000000002056

12 Sokoll PR, Migliavaca CB, Siebert U, Schmid D, Arvandi M. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection among HIV PrEP users: a systematic review and meta-analysis Sex Transm Infect. 2023 ;99 :351-359

13 De Baetselier I, Vuylsteke B, Reyniers T et al Worryingly high prevalence of resistance-associated mutations to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium among men who have sex with men with recurrent sexually transmitted infections. Int J STD AIDS. 2022 ;33:385-390

14 Hakre S, Sanders-Buell E, Casimier RO et al Prevalence of Mycoplasma genitalium Infection and Macrolide and Fluoroquinolone Resistance Mutations Among US Air Force Service Members With HIV, 2016-2020.Open Forum Infect Dis. 2024 ;11:ofae407. doi: 10.1093/ofid/ofae407

15 Hackett A, Yossepowitch O, Goor Y et al Prevalence and Risk Factors for Antimicrobial Resistance of *Mycoplasma genitalium* Infections in a High-Risk Population.J Clin Med. 2024 ;13:4924. doi: 10.3390/jcm13164924

16 Napierala Mavedzenge S, Weiss HA Association of *Mycoplasma genitalium* and HIV infection: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2009 ;23:611-20

17. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review andmeta-analysis. Sex Transm Infect. 2018;94:255-262.

18. Soni S, Horner P, Rayment M, et al. 2018 BASHH UK national guideline for the managment of infection with *Mycoplasma genitalium*. 2018:1-27.disponible en : http://www.bashh.org/documents/2015 GUIDELINES FRAMEWORK.pdf.acceso 20 junio 2024

19. 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.

20. 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;97:1118-1125.

21. Dehon PM, McGowin CL. The immunopathogenesis of *Mycoplasma genitalium* infections in women: A narrative review. Sex Transm Dis. 2017;44:428-432.

22. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: From chrysalis to multicolored butterfly. Clin Microbiol Rev. 2011;24:498-514.

23. 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;44:1982-1994.

24 Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep (Morb Mortal Wkly Rep) 2021;70:1–187

25 Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36:641–50.

26. 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;37:777-783.

27. Andersen B, Sokolowski I, Østergaard L, Møller JK, Olesen F, Jensen JS. *Mycoplasma qenitalium*: Prevalence and behavioural risk factors in the general population. Sex Transm Infect. 2007;83:237-241.

28. Ross JDC, Brown L, Saunders P, Alexander S. *Mycoplasma genitalium* in asymptomatic patients: Implications for screening. Sex Transm Infect. 2009;85:436-437.

29. Gaydos CA. *Mycoplasma genitalium*: Accurate Diagnosis Is Necessary for Adequate Treatment. J Infect Dis. 2017;216(Suppl 2):S406-S411.

30. 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;36:255-258.

31. 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;36:1565-1567.

32. 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;94:406-410.

33. 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;72:1529-1530.

34 Linares M, Galicia P, Rojas A Comparative performance of vulvovaginal swab sampling versus endocervical sampling for the detection of Chlamydia, Gonorrhea, *Mycoplasma genitalium*, and Trichomoniasis: a cross-sectional study in Spain. Rev Clin Esp (Barc). 2024 ;224:393-397

35. 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;24:1328-1332.

36. 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;31:499-507.

37. 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;49:1990-1992.

38 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;44:3306-3312.

39. 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;47:1546-1553.

40. Bradshaw CS, Jensen JS, Waites KB. New Horizons in *Mycoplasma genitalium* Treatment. J Infect Dis. 2017;216(Suppl 2):S412-S419.

41. Gundevia 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;91:11-13.

42. 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;68:554-560.

43. Horner PJ, Martin DH. *Mycoplasma genitalium* Infection in Men. J Infect Dis. 2017;216:S396-S405.

44. Jensen JS, Bradshaw C. Management of *Mycoplasma genitalium* infections - can we hit a moving target? BMC Infect Dis. 2015;15:1-9.

45 Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium infections*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36:641–50.

46 Drew RJ, Eogan M. Treatment of *Mycoplasma genitalium* infection in pregnancy: A systematic review of international guidelines. Int J Gynaecol Obstet. 2024 ;166:27-34.

47 Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review JAMA 2022 ;327:161-172.

48 Mitjà O, Suñer C, Giacani L et al Treatment of bacterial sexually transmitted infections in

Europe: gonorrhoea, Mycoplasma genitalium, and syphilis. Lancet Reg Health Eur. 2023 Oct 26;34:100737. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100737

49 Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA et al Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70:1-187.

50 Lee SJ , Choi JB , Bae S et al 2023 Korean sexually transmitted infections treatment guidelines for *Mycoplasma genitalium* by KAUTII Investig Clin Urol 2024 ;65:16-22

51 Hufstetler K, Llata E, Miele K, Quilter LAS Clinical Updates in Sexually Transmitted Infections, J Womens Health (Larchmt). 2024 ; 33: 827–837.

52. 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;28:1106-1114.

53. Taylor-Robinson D, Lamont RF. *Mycoplasmas* in pregnancy. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2011;118(2):164-174.

54. Vouga M, Greub G, Prod'hom 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;20:1074-1079.

55. 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;35:589-598.

56. Falk L, Enger M, Jensen JS. Time to eradication of *Mycoplasma genitalium* after antibiotic treatment in men and women. J Antimicrob Chemother. 2015;70:3134-3140.

57 Hahn A, Frickmann H, Loderstädt U Modelling of doxycycline-based prevention of bacterial sexually transmitted infections in comparison to condom-based and test-based prevention Eur J Microbiol Immunol (Bp) 2024 ;14:50-58.

58 Berçot B, Charreau I, Rousseau C High prevalence and high rate of antibiotic resistance of Mycoplasma genitalium infections in men who have sex with men: a substudy of the ANRS IPERGAY pre-exposure prophylaxis trial. Clin Infect Dis 2021. ;73:e2127-e2133

Capítulo 17

VIRUS ZIKA COMO INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Autores:
Susana Lloveras, Sofía E. Echazarreta, María Laura Samaniego, Anabella Erviti.

sadi

INTRODUCCIÓN

El virus Zika (ZIKV) es un arbovirus de la familia Flaviviridae, género Flavivirus, relacionado con otros arbovirus como el dengue, fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa y virus del Nilo Occidental. Es un virus envuelto, con un genoma ARN no segmentado de cadena simple, y se reconocen dos genotipos: Africano y Asiático.[1,2] Se aisló por primera vez en 1947 en los bosques de Zika, Uganda, en un mono Rhesus durante un estudio de fiebre amarilla. La infección en humanos se demostró serológicamente en 1952 en Uganda y Tanzania, y en 1968 se aisló en muestras humanas en Nigeria. Se transmite por mosquitos del género *Aedes*. Puede causar diversos cuadros clínicos, desde infección asintomática hasta complicaciones graves, que son formas poco frecuentes pero de alta morbimortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde su descubrimiento en 1947, sólo se habían documentado casos humanos esporádicos en África, India y el sureste de Asia. Sin embargo, desde el año 2007, se han registrado sucesivos brotes epidémicos constituyéndose en endémico en ciertas áreas como Brasil.

Brotes epidémicos:

- En 2007, ocurrió el primer brote en la Isla de Yap, Micronesia, con 185 casos sospechosos.

- En octubre de 2013, un brote en Polinesia Francesa registró unos 10.000 casos, 70 graves con complicaciones neurológicas y autoinmunes.[3]

- En febrero de 2014, se confirmó un caso en la Isla de Pascua, Chile y también hubo casos en Nueva Caledonia e Islas Cook.

- En mayo de 2015, se reportó la introducción en Brasil que provocó la mayor epidemia conocida con formas clínicas no evidenciadas previamente, como malformaciones congénitas, que se expresaron como "Síndrome Congénito por el virus de Zika" (SCVZ).[3]

- Durante 2015-2016, la epidemia se extendió por 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 Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 48 países y territorios de las Américas.[4]

El 1 de febrero de 2016, el Comité de Emergencia de la Organización Mundial de la Salud declaró a la Infección por virus Zika una Emergencia de Salud Pública Internacional (ESPII) bajo Reglamento Sanitario Internacional (RSI 2005), a partir de una posible asociación entre la microcefalia y otros trastornos neurológicos.[5]

Situación en Argentina:

En 2016 se notificó el primer caso de transmisión local de virus Zika por vía sexual en la provincia de Córdoba, y posteriormente tuvo lugar el primer brote de transmisión vectorial registrado, en la provincia de Tucumán, con 25 casos. En el mismo año, el Laboratorio de Referencia Nacional de Dengue y Otros arbovirus del INEVH "Julio Maiztegui" notificó el primer caso confirmado de síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika en Argentina, correspondiente a un niño nacido en la provincia de Tucumán.[6]

Durante 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), y se diagnosticaron 2 casos de síndrome congénito de origen autóctono y 3 casos de origen importado.[7]

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]

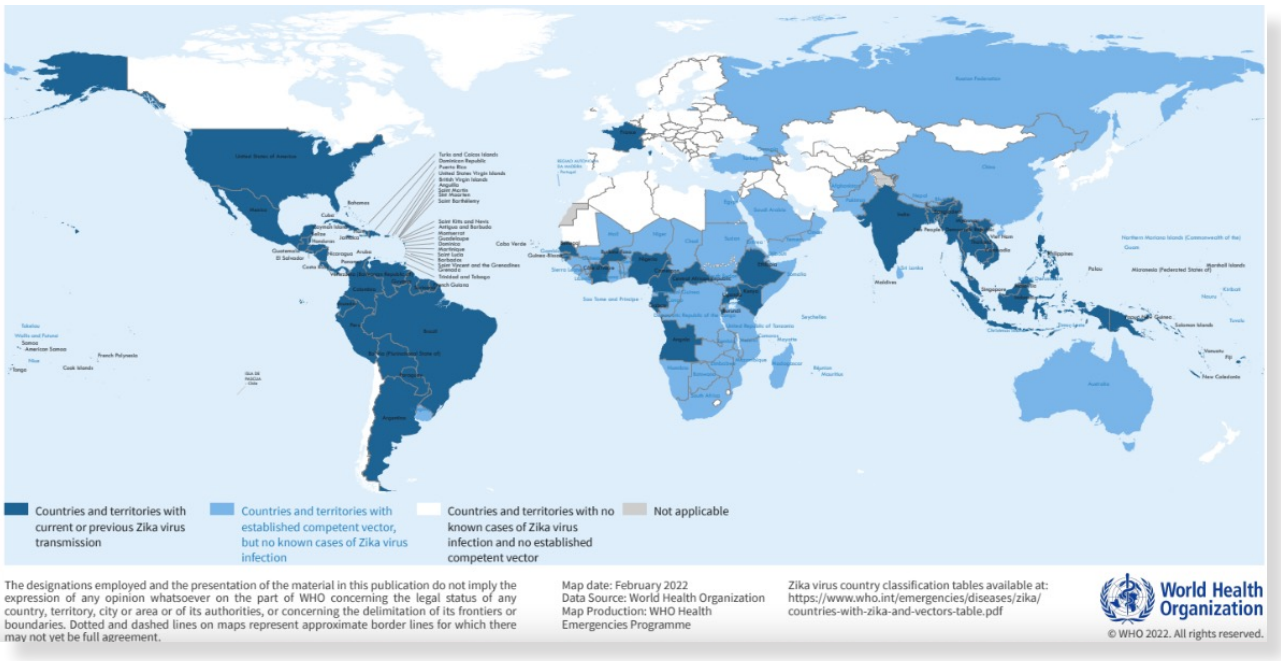
Durante el año 2019, en la provincia de Salta se registraron 2 casos probables de infección por virus Zika.[9]

Situación regional:

De acuerdo con los datos de la Plataforma de Información de Salud para las Américas (PLISA) de la Organización Panamericana de Salud, hasta la última semana del año 2023 se reportaron 55813 casos de infecciones por virus Zika en la región de América, de los cuales 54116 se concentraron en la región del Cono sur (Brasil), 1032 en la subregión Andina (Bolivia, Colombia, Perú y Venezuela) y 619 en Centroamérica y México (Belice, El Salvador y Guatemala como países con mayor reporte). Se confirmaron 6288 casos.

Durante el 2024, hasta mediados de junio se reportaron 24582 casos en América, de los cuales 24172 se reportaron en Brasil, Bolivia reportó 168, Colombia 66, El Salvador 46, Guatemala 31 y los restantes casos en otros países de Centroamérica y Caribe. [10]

Países y territorios con transmisión actual o pasada de Virus Zika



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**.[11-15]

El ARN del virus Zika se ha detectado en sangre, orina, semen, saliva, secreciones del tracto genital femenino, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico y leche materna.[16-21]

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. Hasta el momento no hay datos publicados que relacionen definitivamente la infección por el virus Zika durante la concepción y la aparición de infección congénita.[22]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los infectados son asintomáticos o subclínicos. En los sintomáticos (menos del 20%) las manifestaciones clínicas aparecen de 3 a 12 días después de la infección e incluyen fiebre baja (eventualmente puede no estar presente) mialgias, artralgias, exantema maculopapular pruriginoso, cefalea, hiperemia conjuntival y astenia. Menos frecuentemente, odinofagia, tos seca y alteraciones gastrointestinales, principalmente vómitos.[3] La recuperación suele ser en el lapso de una semana.

Las complicaciones neurológicas pueden aparecer durante o después de la fase aguda. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la complicación neurológica más frecuente, ya sea en su forma clásica o en algunas de sus variantes (ejemplo Síndrome de Miller-Fisher).[23] Otras formas de presentación neurológica son: encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomielitis aguda diseminada, mielopatía inflamatoria, alteraciones de nervios craneales, síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos.[24] No se han observado alteraciones hemodinámicas graves como en el dengue.

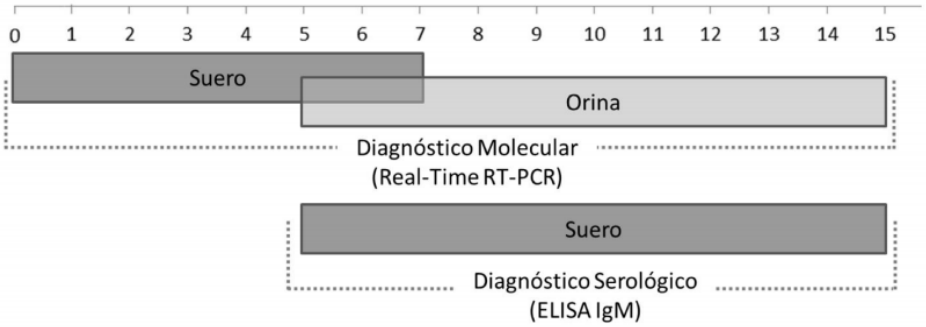
Embarazo y malformaciones congénitas: En las mujeres embarazadas las manifestaciones clínicas no difieren de las que se presentan en la población general pero puede haber transmisión del virus al feto durante la gestación o el parto y causar malformaciones congénitas, incluyendo microcefalia y otras alteraciones neurológicas graves.[25] 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 tronco 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 ventriculomegalia en los estudios de neuroimágenes. El virus Zika se ha identificado en el líquido cefalorraquídeo y suero de recién nacidos con microcefalia.[25,26]

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.[27]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por virus Zika puede realizarse por métodos directos (virológicos) 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 SÍNTOMAS



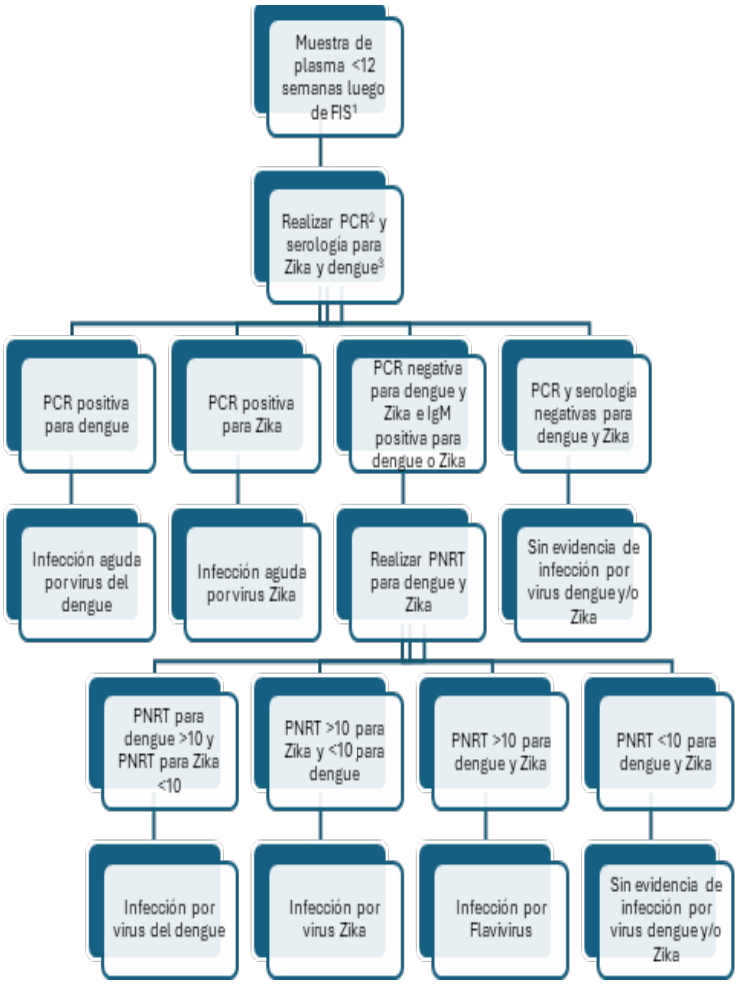
Fuente: OPS-OMS. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus Zika y sus complicaciones. 2016[1]

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 disminuye 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.[1,28]

El diagnóstico de laboratorio es complejo, ya que algunas de las pruebas utilizadas habitualmente pueden dar reacciones cruzadas entre distintos flavivirus como virus Dengue, virus 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.[28]

Diagnóstico en embarazadas

En aquellas mujeres gestantes con sospecha de infección por virus Zika (antecedente de exposición de la embarazada o su pareja sexual, síntomas consistentes con infección o imágenes ecográficas fetales compatibles) los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan utilizar el siguiente algoritmo de diagnóstico de laboratorio:



1. FIS: fecha de inicio de síntomas

2. PCR: reacción en cadena de la polimerasa

La PCR, detección de anticuerpos IgM, y prueba de neutralización por reducción en placas (PRNT por sus siglas en inglés), deben realizarse en suero. Algunas PCR pueden ser realizadas en sangre entera, líquido cefalorraquídeo (LCR) u orina, y algunas determinaciones de anticuerpos IgM en sangre entera o LCR. La PCR para dengue no

necesita ser realizada en muestras tomadas luego de 7 días de FIS. Algunos laboratorios pueden elegir realizar pruebas de detección de proteína no estructural 1 (NS1) en vez de PCR.

Interpretación de resultados: los anticuerpos IgM pueden detectarse en plasma durante meses luego de la infección por lo que el tiempo exacto de infección no puede determinarse. La epidemiología local en relación a los virus circulantes en el lugar de exposición y los hallazgos clínicos deben ser considerados al momento de interpretar los resultados de las pruebas serológicas.

Algoritmo adaptado de: Sharp TM, Fischer M, Muñoz-Jordán JL, et al. Dengue and Zika Virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Compatible Illness and Risk for Infection with Both Viruses. MMWR Recomm Rep 2019;68(No. RR-1):1–10.

Otros métodos diagnósticos:

Ecografías prenatales: se recomiendan en todas las embarazadas con diagnóstico confirmado para la búsqueda de patología asociada a la infección por el virus Zika. Aquellas embarazadas con sospecha de infección, pero sin diagnóstico de laboratorio, deben ser evaluadas según controles obstétricos habituales. El hallazgo de patología fetal estructural por ecografía presenta una sensibilidad del 49% y una especificidad del 68% para la asociación con resultados neonatales adversos.

Punción de líquido amniótico: la realización de PCR en líquido amniótico para el diagnóstico prenatal puede ser realizada luego de las semanas 18 a 21 de gestación, teniendo en cuenta que un resultado negativo no lo descarta.

Estudio anatomopatológico y virológico de la placenta y cordón umbilical: se recomienda en todas las pacientes con diagnóstico positivo o inconcluso de infección por virus Zika en el embarazo ya que se estima que la tasa de transmisión vertical es del 65%.

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.

MANEJO DE CASOS

No existe vacuna disponible ni tratamiento antiviral específico. El tratamiento es fundamentalmente sintomático, con indicación de reposo y antipiréticos como paracetamol. Debe evaluarse el estado de hidratación del paciente y administrar la terapia de rehidratación adecuada. No es aconsejable el uso de aspirina.[28]

Es crucial prevenir la picadura de mosquitos durante la fase virémica.

Síndrome de Guillain-Barré: Se requiere una evaluación neurológica detallada y pruebas complementarias. El tratamiento incluye plasmaféresis o inmunoglobulina endovenosa dentro de las dos primeras semanas de síntomas.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Medidas de prevención generales [29]

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).
- 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 portamacetas 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 de mosquitos:

- Usar siempre repelentes de acuerdo con las recomendaciones sobre concentración e intervalo de aplicación.
- Utilizar ropa clara que cubra los brazos y las piernas.
- 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 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 sexual 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 sexual 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 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.[30,31]

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, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. Science, 2016;352(6283):345
3. 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.
4. Mead PS, Hills SL, Brooks JT. Zika virus as a sexually transmitted pathogen. CurrOpin Infect Dis. 2018 Feb;31(1):39-44
5. Organización Panamericana de la Salud.La OMS anuncia una emergencia de salud pública de importancia internacional.(citado 30 junio de 2024) Disponible en: https://www.paho.org/es/noticias/1-2-2016-oms-anuncia-emergencia-salud-publica-importancia-internacional.
6. Ministerio de Salud de la República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia 2016; N°340.
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. Zika. Reporte de Casos acumulados. Plataforma de Información de Salud para las Américas. Organización Panamericana de la Salud. (Citado 30 junio de 2024) Disponible en: https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/zika-weekly-es/.

11. Musso D, Nhan T, Robin E, 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)

12. 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

13. 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

14. Russell K, Hills S, Oster A, et al. Male-to-Female Sexual Transmission of Zika Virus—United States, January–April 2016. Clin Infect Dis. 2017;64(2):211

15. Rodriguez-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

16. P risant 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

17. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. Lancet. 2016; 387:1051

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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)

22. Polen K, Gilboa S, Hills S, 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 WklyRep 2018; 67:868-871

23. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, et al. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome - Case Series from Seven Countries. N Engl J Med. 2016; 375(16):1598

24. de Oliveira W, Carmo E, Henriques C, et al. Zika Virus Infection and Associated Neurologic Disorders in Brazil. N Engl J Med. 2017;376(16):1591

25. Brasil P, Pereira J, Moreira M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. N Engl J Med. 2016;375(24):2321

26. Driggers R, Ho C, Korhonen E, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. N Engl J Med. 2016;374(22):2142

27. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. Lancet. 2016 May 21;387(10033):2125-2132

28. 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

29. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación Argentina. Zika. (citado 30 de junio de 2024) Disponible en: www.argentina.gob.ar/salud/glosario/zika

30. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus. Sexual Transmission and Prevention (citado 30 junio de 2024) Disponible en: https://www.cdc.gov/zika/es/travel/recomendaciones-para-viajeros-y-personas-que-viven-en-el-extranjero.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/zika/es/prevention/sexual-transmission-prevention.html

31. WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus. Geneva: World Health Organization; 2020.(citado 30 junio 2024). Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332466/9789241550482-eng.pdf?sequence=1

Capítulo 18

ABUSO SEXUAL Y VIOLACIÓN

Autores:
Cristina Freuler, Vanesa Roldan,
David Gimenez Pared.

sadi

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 DE LA PERSONA VÍCTIMA DE ABUSO O VIOLACIÓN

Ante un hecho de esta índole corresponde un enfoque multidisciplinario:

- Infectología
- Ginecología (de corresponder)
- Psiquiatría
- Legal

En ningún caso se le debe exigir al paciente que realice la denuncia a las autoridades como requisito para su atención.

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 es habitualmente 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 "Recomendaciones de manejo de las ITS en Pediatría")

Tabla 1: Agentes etiológicos

Microorganismo		**MATERIAL**	**TÉCNICA**
Virus	*Virus herpes simple (HSV)*	lesión	IFI
	VIH	sangre	ELISA 4ª generación
	Hepatitis B		HBsAg, HBsAc (dependiendo vacunación previa o no)
	Hepatitis C		ELISA
Bacterias	*Treponema pallidum*		VDRL cuantitativa(de ser positiva, confirmación con prueba treponémica)
	N .gonorrhoeae	*hisopado**	Ver tabla 2
	Chlamydia		

*la decisión sobre qué sitios se estudiarán dependerá del 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 spp		No	Sí	No	No
VIH, HBV, sífilis		No	No	No	No

* no se recomienda muestra de cérvix en niñas prepúberes[2]

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, considerar la posibilidad de utilizar la muestra para detección de subunidad beta de gonadotrofina coriónica humana (GCH) en pacientes postmenárquicas para diagnóstico de embarazo preexistente. 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 post puberales 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 500 mg (única dosis) IM (puede administrarse hasta 1 gr.) Alternativa: cefixima 800 mg VO (única dosis) + azitromicina 1 gr VO (única dosis) ó doxiciclina 100 mg c/12 Horas 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 post exposición (PPE) contra el VIH:

Las características de un violador lo ubican entre las personas con alto riesgo de ser persona de tener VIH, 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, pudiendo provocar laceraciones y heridas que aumentan la posibilidad del contagio.

En caso de abuso, siendo éste un proceso habitualmente de larga data con un perpetrador conocido, la víctima puede tener una infección previa, se recomienda estudiar a ambos para evaluar la necesidad de PPE; aunque de no ser factible se sugiere iniciar el protocolo hasta obtener las serologías negativas.

La PPE es una urgencia infectológica y debe iniciarse dentro de las 2 horas y hasta un máximo de 72 horas de la exposición. Si la fuente resulta negativa mediante ELISA de 4ta generación (sin duda sobre la posibilidad de periodo ventana) se suspende en ese momento. Caso contrario se mantiene por 4 semanas.[3]

Adulto o niño > 35 kg (que pueda tragar comprimidos)
Tenofovir (TDF) 300 mg /emtricitabina (FTC) 200 mg: 1 comprimido/día ó Tenofovir (TDF) 300 mg / lamivudina (3TC) 300 mg: 1 comprimido/día. **MAS** Dolutegravir (DTG) 50 mg: 1 comprimido/día ó Darunavir (DRV) 800 mg / ritonavir 100 mg: 1 comprimido /día ó Raltegravir (RAL) 400 mg (1 comp c/12 Hs)

Edad	Esquema preferido	Esquema alternativo
0-4 semanas	AZT/3TC + RAL	
4 semanas - 3 años	AZT/3TC + DTG (si mas de 20 kg 1 comp de 50 mg/dia)	AZT/3TC + RAL
3 -6 años	AZT/3TC o TDF/3TC + DTG	AZT/3TC o TDF/XTC + RAL
6- 12 años	AZT/3TC o TDF/3TC + DTG	TDF/XTC + DRV/r (800/100 mg por dia si mas de 40 kg) o RAL
mayor de 12 años	TDF/XTC + DTG	TDF/XTC + DRV/r (800/100 mg por dia si mas de 40 kg) o RAL

Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG), Darunavir/ritonavir (DRV/r)

C) Profilaxis frente a hepatitis B:

La profilaxis para HBV 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: con HBs Ac >10 mUI/mL no es necesario tomar conducta activa.
- Antecedente de vacunación incompleta: completar esquema de vacunación contra HBV.
- Sin antecedentes de vacunación: Iniciar esquema de vacunación contra HBV

La inmunoglobulina se indicará en caso de certeza de que el agresor presente HBsAg reactivo y que el paciente no tenga el esquema de vacunación completo.

D) 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.

E) Anticoncepción Hormonal de Emergencia (AHE)[7]:

Es necesario brindar anticoncepción de emergencia como atención inmediata a personas con capacidad de gestar que hayan sido víctimas de abuso sexual. El método más utilizado es la AHE, que debe ofrecerse hasta 5 días después de la violación. Su ingesta tiene una eficacia superior al 95% dentro de las primeras 12 horas. Pasadas entre 48 y 72 horas, la efectividad disminuye al 58%, aunque puede tomarse hasta dentro de las 120 horas. La droga recomendada, ampliamente distribuida en los centros de salud públicos y privados, es levonorgestrel en comprimidos con una dosis total de 1,5 mg (o dos comprimidos de 0,75 mg tomados conjuntamente o separados cada 12 horas).

4) SEGUIMIENTO

Semana 2	Hemograma, función renal y hepatograma (si se inició TARV para control del mismo)
Semana 6	Serología VIH (ELISA de 4ª generación) VDRL cuantitativa HCV (carga viral)[8] si no hubiera disponibilidad, control de anticuerpos en mes 3 y 6 HBsAg (si no estaba vacunado previamente)
Semana 12 (3° mes)	Serología VIH (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 VIH (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%.[9] 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 ETIOLÓGICOS

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.[11]

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, *Chamydia,* 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.[12]

La toma de muestras será realizada por ginecología, clínica o pediatría según corresponda al caso. Siempre tener en cuenta la toma de consentimiento.[10] En menores de 8 años consciente un adulto, de 8 a 13 años asiente el niño con ayuda o presencia de un adulto, desde los 13 años en adelante, el consentimiento lo da el adolescente. Puede y debe ser atendido, sin esperar la intervención de un adulto, sobre todo en estas situaciones donde es imprescindible optimizar los tiempos para el inicio de profilaxis ARV en caso que corresponda.

En niños y en adolescentes bajo ciertas circunstancias, los cultivos positivos para *Neisseria gonorrhoeae* y/o la serología positiva para sífilis o VIH (descartada la transmisión vertical) se consideran indicativos de abuso.

La PPE debe considerarse y recomendarse en casos de penetración genital o anal, ya sea con o sin eyaculación conocida, especialmente si hubo trauma o si el paciente presenta una infección genital conocida. Además, es crucial los riesgos y beneficios de la PPE, recomendando su inicio inmediato o hasta las 72 horas después de la agresión. Esto se basa en varios factores que pueden indicar un mayor riesgo de infección por VIH en niños, niñas o adolescentes después de una agresión sexual aguda, tales como:

- Múltiples perpetradores,
- Perpetrador(es) positivos(s) para infección por VIH,
- Alta prevalencia de infección por VIH en el área geográfica donde ocurrio la agresión sexual,
- Perpetrador con lesión genital.

A su vez, el CDC recomienda las siguientes acciones inmediatamente después de una agresión sexual e inicio de la PPE:

- Evaluar el riesgo de infección por VIH en el presunto agresor,
- Consultar con un especialista el tratamiento antirretroviral óptimo,
- Evaluar los riesgos de toxicidad,
- Proporcionar una cantidad suficiente de medicación hasta su evaluación médica de tolerancia medicamentosa.[13]

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 en Capitulo Infecciones por Clamidia.

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 o 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 o 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 o 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. En: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf
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. VIII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. Diciembre 2023. En: https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1733-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral.
4. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan 2019. Recomendación para la profilaxis postexposición sexual. En: https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/formularios/consentimientos/PPE_2019.pdf.
5. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre Vacunas. Año 2019.
6. Dosis única de vacuna contra el VPH. Enero de 2024. En: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2024-02/informe-tecnico-dosis-unica-vph-dicei.pdf
7. Métodos anticonceptivos: guía práctica para profesionales de la salud. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, 2023. En: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/metodos-anticonceptivos-guia-practica-para-profesionales-de-la-salud
8. CDC. Guidelines for Health Care Personnel Exposed to Hepatitis C Virus. Abril 2024. En: https://www.cdc.gov/hepatitis-c/hcp/infection-control/index.html
9. Sexual Assault and Abuse and STIs – Adolescents and Adults. 2021. En: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/sexual-assault-adults.htm
10. 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
11. 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
12. Berkeley L Bennett. Management an sequelae of sexual abuse in children and adolescent UpToDate.
13. American Academy of Pediatrics. Care of the Adolescent Sexual Assault Victim - 2017

Capítulo 19

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN PEDIATRÍA

Autores:
Martín Brizuela, Mara Maydana,
Mónica Moyano, Miriam Bruno.

sadi

INFECCIÓN POR *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Neisseria gonorrhoeae es un diplococo gramnegativo, de transmisión interhumana exclusiva por vía sexual o vertical a través de exudados y secreciones de superficies mucosas infectadas. En pediatría, las infecciones gonocócicas presentan un espectro de manifestaciones clínicas amplio, desde la portación asintomática hasta enfermedades diseminadas. Se debe considerar su presentación según el grupo etario afectado: recién nacidos, niñas y niños prepúberes y adolescentes sexualmente activos.

1. Infección neonatal [1-4]

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. La transmisión intrauterina puede ocurrir luego de la ruptura de membranas ovulares, por lo que la cesárea no descarta la transmisión vertical de *N. gonorrhoeae*.

La oftalmía *neonatorum* es la principal manifestación clínica. Se presenta entre los 2 y 5 días de vida como una conjuntivitis purulenta bilateral. Aunque la frecuencia ha disminuido luego de la implementación de la profilaxis neonatal. Su identificación precoz es muy importante porque puede resultar en perforación del globo ocular y ceguera.

Ante la sospecha clínica de oftalmía *neonatorum,* el recién nacido debe ser hospitalizado y evaluado para descartar una infección diseminada (sepsis, meningitis, artritis).

Diagnóstico [2-4]

El cultivo de las secreciones conjuntivales en medios selectivos sigue siendo la herramienta diagnóstica de elección, mientras que la prueba de amplificación de ácidos nucleicos o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha demostrado tener mayor sensibilidad para la identificación microbiológica de *N. gonorrhoeae* en comparación con los métodos tradicionales. Se debe evaluar la posibilidad de utilización de esta técnica de acuerdo a su aprobación en muestras no genitales. La observación directa mediante tinción de Gram de diplococos intracelulares gramnegativos puede ser útil en la evaluación inicial pero no confirma la infección, ya que otras especies de *Neisseria* no patógenas pueden confundirse con *N. gonorrhoeae*.

Tratamiento [2-4]

1. Ceftriaxona 25–50 mg/Kg IV o IM en dosis única (dosis máxima 250 mg) o cefotaxima 100 mg/Kg IV o IM en dosis única puede administrarse a recién nacidos con hiperbilirrubinemia o que no puedan recibir ceftriaxona.

2. Las infecciones complicadas (sepsis, artritis y meningitis) son manifestaciones infrecuentes de la infección gonocócica neonatal. En estos casos se requiere toma de hemocultivos, cultivo de LCR, aspiración de líquido articular. El tratamiento recomendado es ceftriaxona o cefotaxima 50 mg/kg/día cada 12-24 horas durante 7 días en bacteriemia y artritis; y 100 mg/kg/día cada 12-24 horas durante 14 días en meningitis.

Infección neonatal asintomática [1,4]

Los lactantes asintomáticos cuyas madres tienen una infección gonocócica no tratada presentan un alto riesgo de contraer la infección. Se recomienda hisopar a los recién nacidos en sitios expuestos (hisopado conjuntival, orofaringe, vaginal, rectal) e indicar tratamiento sistémico con una dosis única de ceftriaxona o cefotaxima a la misma dosis que en casos de conjuntivitis sintomática.

2. Infección gonocócica en niños y niñas prepúberes: [1,4]

En las niñas prepúberes, la manifestación clínica más frecuente es la vaginitis o vulvovaginitis, que se presenta con eritema vulvar, flujo vaginal purulento y dolor. La uretritis, con secreción mucopurulenta, disuria y/o dolor suprapúbico, puede presentarse en cualquier edad o género. Las infecciones anorrectales y faríngeas suelen ser asintomáticas.

La infección por gonococo en prepúberes requiere descartar el **abuso sexual infantil** (ASI) con un enfoque multidisciplinario.

Diagnóstico

En niñas prepúberes se realizan tomas de muestras vulvovaginales y tanto en niños como niñas puede solicitarse el primer chorro miccional. La tinción de Gram es inadecuada para evaluar infecciones por *N. gonorrhoeae* en niñas y niños prepúberes y no deben utilizarse para diagnosticar o excluir la infección. El cultivo se puede utilizar para evaluar sitios urogenitales y extragenitales en niñas y niños. La PCR es de utilidad para detectar *N. gonorrhoeae* tanto en muestras vaginales como de orina. Aunque los datos sobre PCR de sitios extragenitales son más limitados, no hay evidencia que sugiera que la sensibilidad de la PCR difiera de la de los adultos. Se debe evaluar la posibilidad de utilización de esta técnica de acuerdo a su aprobación en muestras no genitales.

Tratamiento

- Infección no complicada (vulvovaginitis, cervicitis, uretritis, faringitis y proctitis): ceftriaxona 25-50 mg/kg única dosis (dosis máxima 250 mg).
- 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.
- No se requiere realizar cultivos de seguimiento.

3. Infección gonocócica en adolescentes

El diagnóstico y tratamiento de las infecciones gonocócicas en el adolescente es el mismo que en adultos (ver capítulo "Infección por Gonococo").

Toda persona con infección por gonococo debe ser evaluado para otras ITS incluyendo *Chlamydia trachomatis*, sífilis, VIH, VHB y HCV.

INFECCIÓN POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS (CT)* [1]

1. Oftalmía neonatal [5]

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 14 días de vida (o antes si hubo rotura prematura de membranas). Los niños expuestos se infectan en uno o más sitios anatómicos incluyendo conjuntiva, nasofaringe, recto y vagina.

El riesgo de transmisión de *C. trachomatis* de una gestante infectada y no tratada al recién nacido es del 50%, con

un riesgo de 25 a 50% de desarrollar conjuntivitis y de 5-20% de desarrollar neumonía entre las 4 y 12 semanas de vida, que requiera terapia sistémica. Y de estos, aproximadamente el 50% tiene antecedentes de conjuntivitis.

Los síntomas de la conjuntivitis neonatal por *CT*, se presentan típicamente 5 a 14 días después del nacimiento comenzando con secreción acuosa que se vuelve más copiosa y purulenta con el tiempo. Muchos casos son leves y autolimitados, pero pueden progresar e incluir quemosis, edema palpebral, papilas conjuntivales, formación de pseudomembranas, pannus periférico y afectación corneal.

La conjuntivitis por *CT* no tratada puede asociarse con cicatrices corneales y conjuntivales, conjuntivitis hemorrágica y raramente, pérdida de la visión.

Diagnóstico [4-6]

(ver capítulo "Infecciones por *Chlamydia*")

La muestra debe obtenerse del párpado evertido, utilizando un hisopo de dacrón.

- Cultivo para *CT* (Gold estándar)
- Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, con alta sensibilidad (detecta 10- 20% más casos que el cultivo) manteniendo alta especificidad.

Tratamiento [4-6]

En ausencia de síntomas conjuntivales y/o respiratorios, los recién nacidos de gestantes infectadas por *C. trachomatis* no necesitan ser tratados con antimicrobianos sistémicos. No obstante, deben estar sujetos a seguimiento por el pediatra para reconocer tempranamente cualquier signo de conjuntivitis o neumonía.

No se recomienda la profilaxis tópica ocular ya que no previene la transmisión de la gestante al recién nacido y no previene la conjuntivitis neonatal ni la neumonía.

Los recién nacidos sintomáticos con signos conjuntivales nacidos de gestantes con infección por *CT* no tratada deben ser tratados con:

- Azitromicina oral: 20 mg/Kg/día cada 24 horas durante 3 días. Se recomienda seguimiento para determinar la efectividad del tratamiento inicial porque los datos sobre la eficacia de azitromicina para enfermedades oculares o pulmonares son limitados.
- Eritromicina: 50 mg/kg/día cada 6 horas durante 14 días por vía oral. La eficacia de la eritromicina es de aproximadamente el 80%, por lo que puede ser necesario un segundo curso de tratamiento. El uso sistémico de eritromicina en neonatos se asocia con un mayor riesgo de estenosis pilórica.

Prevención [4,6]

El medio principal para prevenir la infección neonatal por *CT* es el diagnóstico y tratamiento de las personas gestantes. Los neonatos diagnosticados con conjuntivitis por *CT* deben ser evaluados para infección gonocócica con el manejo apropiado según lo indicado. (ver capítulo "Infecciones por *Chlamydia*")

2. Infección en niños, niñas y adolescentes [7]

La infección por *Chlamydia trachomatis* en niño/as prepúberes requiere una evaluación multidisciplinaria para descartar abuso sexual infantil (ASI). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la infección perinatal puede persistir durante los 2 a 3 primeros años de vida.

Diagnóstico (Ver capítulo "Infecciones por *Chlamydia*") [7,8]

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.

Aunque la infección por *CT* puede diagnosticarse por cultivo, el método de elección son las técnicas moleculares (NAAT) que han supuesto mejora del diagnóstico de las infecciones por *CT*, sobre todo en personas asintomáticas, debido a su alta sensibilidad y especificidad. Las nuevas versiones de las plataformas comerciales llevan 2 dianas, bien en plásmido y cromosoma o bien ambas en el plásmido. También existen NAAT en point-of-care.

El tipo de muestra recomendado para la detección molecular de *CT* es la muestra de orina en el varón (20 mL, al menos 1 hora después de la última micción) y la muestra vaginal, muestra de uretra o endocérvix en mujeres. La toma de muestra se realiza con un hisopo de plástico o alambre 2-3 cm en la uretra o 1-2 cm en el canal endocervical, seguido de rotación para coleccionar cantidad suficiente de células epiteliales. La cabeza del hisopo debe ser de rayón o dacrón, ya que otros materiales pueden inhibir el posible crecimiento del microorganismo. Una vez realizada la toma, ésta se debe conservar en un medio de transporte adecuado, como UTM (*universal transport medium*) y conservar a 4°C antes del envío al laboratorio o a -70°C si el envío se demora >24 h.

2. Cultivo: método de elección en muestras urogenitales de varones prepúberes y muestras extragenitales de ambos sexos.

Tratamiento en niños, niñas y adolescentes [9]

- Elección: azitromicina 20 mg/kg (máx 1 gr) única dosis o doxiciclina (en mayores de 7 años) 4,4 mg/Kg/día (máx 200 mg/día) cada 12 horas durante 7 días.
- Alternativo: eritromicina 2 gr x día por VO dividido en 2 dos dosis cada 12 hs x 7 días o levofloxacina 500 mg VO cada 24 hs durante 7 días

VIRUS HERPES SIMPLE (HSV) [1]

Introducción

La infección por los virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) y tipo 2 (HSV-2) es una entidad frecuente a nivel mundial. La infección neonatal por HSV, sin embargo, es una manifestación clínica poco frecuente, aunque puede ser grave y a menudo, invasiva. Actualmente continúa siendo una causa significativa de morbimortalidad en esta población vulnerable.

Factores de riesgo de transmisión [10-13]

Existen diferentes factores que influyen en la transmisión del HSV de la gestante al recién nacido:

- Tipo de infección de la persona gestante

  - Infección primaria: primoinfección por HSV (HSV-1 o 2) en una persona sin exposición previa. El riesgo de transmisión neonatal es del 57%.

  - Infección no primaria: nueva infección por otro tipo de HSV (gestante con infección por HSV-1 que adquiere el HSV-2). El riesgo de transmisión neonatal es del 25%.

  - Recurrencia: nuevos episodios por el mismo tipo de HSV. El riesgo de transmisión neonatal desciende a menos del 2%.

- Momento de la gestación en el que se adquiere la infección: cuando se adquiere al final del

embarazo, la probabilidad de que el recién nacido se infecte es mayor, debido a que no hay suficiente tiempo para la producción y el pasaje transplacentario de anticuerpos.

- Duración de la rotura de membranas: el riesgo de transmisión aumenta a partir de las 4 horas de la rotura de las membranas ovulares. La cesárea parece disminuir el riesgo de transmisión incluso si se realiza más allá de este intervalo de tiempo.

- Tipo de finalización de la gestación: el riesgo de infección por parto vaginal es mayor que por cesárea.

Momento de la infección [10-12]

La infección por HSV puede ser adquirida por el recién nacido en el útero (5% de los casos), durante el parto (aproximadamente en un 85%) y por contacto postnatal (10% de los casos).

La **infección intrauterina** es excepcional pero grave. Se asocia fundamentalmente a primoinfección por HSV en la gestación. La tríada clásica de afectación cutánea, del sistema nervioso central (SNC) y ocular sólo se observa en un tercio de los casos. La afectación cutánea casi siempre está presente al nacimiento, con la presencia de lesiones activas, cicatrices, aplasia cutis, hipo o hiperpigmentación. Alrededor del 60% de los pacientes presenta afectación del SNC con microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones e infartos hemorrágicos. La afectación ocular, coriorretinitis, microftalmia y cataratas, se observa en un 40% de los casos. Otras manifestaciones incluyen afectación hepática (35%) y alteraciones óseas (15%).

La infección peri y postnatal puede dividirse en [10-12,14]

1. Infección cutánea-ocular-oral (45% de los casos): se presenta habitualmente entre los 10 y 12 días de vida. En más del 80% de los casos se observan lesiones cutáneas, como vesículas o úlceras. Pueden existir lesiones orales (úlceras) y oculares (conjuntivitis, coriorretinitis, cataratas).

2. Infección del SNC (35% de los casos): se presenta de forma más tardía, entre los 14 y 21 días de vida, extendiéndose hasta las seis semanas. El neonato suele presentar fiebre y compromiso neurológico con letargia, convulsiones, alteraciones del sensorio. Aproximadamente el 50% puede presentar lesiones cutáneas.

3. Infección diseminada (20% de los casos): suele manifestarse como sepsis entre los 10 y 12 días de vida. Puede comprometer SNC, hígado, glándulas suprarrenales, piel, ojos y boca con manifestaciones de neumonitis, convulsiones, falla hepática y coagulación intravascular diseminada. Sin tratamiento evoluciona a shock y falla multiorgánica.

Diagnóstico de la infección por HSV en recién nacidos [10-12,14]

El diagnóstico y el tratamiento precoz de la infección por HSV requiere un alto índice de sospecha, sobre todo en ausencia de lesiones cutáneas.

Ante la clínica sugestiva en el recién nacido, deben realizarse los siguientes estudios virológicos:

1. Se recomienda tomar hisopado de conjuntiva, lesiones cutáneas, boca, nasofaringe y recto luego de las 24 horas del nacimiento (para reducir el riesgo de contaminación con virus materno) para detección viral por ADN PCR o cultivo.

2. Se debe realizar una punción lumbar (PL) para PCR HSV y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en todo neonato con sospecha de infección por HSV, incluso si se presume afectación cutánea aislada. La presencia de sangre o proteínas elevadas en LCR puede interferir con la PCR y producir un resultado falsamente negativo. La PCR puede también ser falsamente negativa si la PL se realiza en una fase temprana de la enfermedad (en los 3 primeros días) o pasados varios días de tratamiento antiviral. Si la PCR inicial es negativa y se sospecha afectación del SNC, la prueba debe repetirse durante la primera semana de evolución y se mantendrá el tratamiento antiviral hasta entonces.

3. PCR HSV en sangre.

Otras pruebas complementarias: se realizará estudio del laboratorio del recién nacido con hemograma, hepatograma, urea y creatinina; examen oftalmológico, neuroimagen, electroencefalograma (si se sospecha de afectación del SNC), ecografía abdominal, radiografía de tórax.

Tratamiento neonatal [10-16]

El tratamiento precoz y efectivo es el factor pronóstico más importante.

En los **recién nacidos sintomáticos**, siempre debe iniciarse tratamiento con aciclovir IV.

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 detección viral en LCR, se mantendrá el aciclovir y se realizarán controles semanales de LCR, suspendiendo el tratamiento cuando la PCR se haya negativizado. **(BII)**

En los **recién nacidos asintomáticos** se deben evaluar los antecedentes maternos:

1. **Gestante con lesiones genitales en el momento del parto e historia de infección genital por HSV previa al embarazo:** obtener a las 24 hs de vida, muestras de superficie al recién nacido mediante hisopado conjuntival, de piel, nasofaringe, recto y PCR para HSV en sangre.

   No es necesario iniciar aciclovir.

   - Si los resultados son negativos, se dan pautas de alarma y se realiza seguimiento estrecho durante 6 semanas.
   - Si los resultados son positivos, se deben completar los exámenes complementarios (incluida la PL) e iniciar aciclovir IV 20 mg/Kg cada 8 hs. Las recomendaciones de la duración del tratamiento varían según los resultados de PCR y la clínica. El tratamiento puede limitarse a 10 días, si el paciente permanece asintomático, tiene exámenes complementarios normales y PCR negativa en sangre y LCR. Si el recién nacido presentara síntomas durante la evolución o PCR en LCR o en sangre positivas, el tratamiento se extenderá según la clínica y la localización.

2. **Gestante con lesiones genitales en el momento del parto, sin historia de infección genital por HSV previa al embarazo:** en este caso, el riesgo de transmisión al recién nacido va a depender del tipo de infección materna.

   - En la puérpera se debe realizar serología IgG e IgM para HSV-1 y 2 y toma de muestras de las lesiones genitales para realizar PCR. La correlación del resultado de PCR con la situación serológica permite la clasificación de la infección, y esto determinará, junto con el resto de los datos, el manejo del neonato.
   - En el recién nacido, obtener muestras de superficie a las 24 hs de vida (conjuntival, lesiones cutáneas, nasofaringe, recto), PCR para HSV en sangre y LCR, con análisis citoquímico del líquido. Además, se solicita hemograma, hepatograma, urea y creatinina. **Iniciar aciclovir 20 mg/Kg cada 8 hs.**

a. Detección de HSV-1 en la lesión con serología para HSV-1 negativa o detección de VSH-2 con serología para HSV-2 negativa: se trata de infección primaria o infección no primaria herpética, con alto riesgo de transmisión neonatal.

- Continuar con aciclovir IV. El tratamiento puede limitarse a 10 días, si el paciente permanece asintomático, tiene exámenes complementarios normales y PCR negativa en sangre y LCR. Si el recién nacido presentara síntomas durante la evolución o PCR en LCR o en sangre positivas, el tratamiento se extenderá según la clínica y la localización.

b. Detección de HSV-1 en la lesión con serología positiva para HSV-1 o detección de HSV-2 en la lesión con serología positiva para HSV-2: Se trata de una recurrencia, evaluar resultado de PCR de las muestras neonatales:

- PCR negativas y recién nacido asintomático: suspender aciclovir, se dan pautas de alarma y seguimiento estrecho durante 6 semanas.

- PCR positivas: se deben completar los exámenes complementarios (incluida la PL) si no se realizó previamente y continuar con aciclovir IV 20 mg/kg cada 8 hs. El tratamiento puede limitarse a 10 días, si el paciente permanece asintomático, tiene exámenes complementarios normales y PCR negativa en sangre y LCR. Si el recién nacido presentara síntomas durante la evolución o PCR en LCR o en sangre positivas, el tratamiento se extenderá según la clínica y la localización.

Tratamiento supresivo en recién nacidos [17]

Se recomienda iniciar tratamiento supresivo con aciclovir 300 mg/m^2 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 EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

Epidemiología

En la Región de las Américas, en el año 2016 se produjeron cerca de 10.000 nuevas infecciones crónicas por el VHB, 56% de las cuales fueron por transmisión perinatal y las demás por transmisión horizontal en todas las edades. La prevalencia entre menores de 5 años de edad es < 0,1% en nuestra región. Argentina se encuentra dentro de los países de bajo riesgo endémico, con una prevalencia de infección crónica por VHB 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 personas gestantes se observa una positividad de 0,12%, por lo que estarían naciendo anualmente alrededor de 800 a 1.300 niños expuestos. [18-20]

Vías de transmisión

El VHB se transmite principalmente a través de la sangre o fluidos corporales, incluídos 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 gestante es portadora del virus de hepatitis B el riesgo de la transmisión perinatal es mayor si tiene HBeAg + (70 a 90%) que si no lo presenta (10 a 40%). Cuanto menor sea la edad del niño al momento de la exposición, el riesgo de transmisión y de infección crónica es mayor. [19-21]

Manifestaciones clínicas [19-22]

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 signos y síntomas 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 adquirida en los primeros años de vida, puede aparecer a edades más tempranas.

Diagnóstico [19,23,24]

1. **Exposición perinatal:** todo recién nacido de gestante con infección por el VHB 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 de 1 a 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 VHB.
- En niños con infección crónica se solicitará HBeAg y ADN VHB para evaluar la indicación de tratamiento y monitorear la respuesta al mismo.
  - Los convivientes de un niño expuesto a infección por el VHB 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 [23-27]

- Reconocer a la gestante portadora de hepatitis B (HBsAg positivo) para identificar quienes tienen

un alto riesgo de transmisión, que requieran tratamiento antiviral y establecer la necesidad de administrar gammaglobulina al recién nacido.

- Inmunizar a todo recién nacido de una persona gestante con HBsAg (+) en las primeras 12 hs de vida con vacuna monovalente y completar posteriormente el esquema con vacunas conjugadas. En prematuros < 1.500 g, si la gestante tiene HBsAg no reactivo se puede diferir la vacunación y realizar el esquema con 3 dosis (2, 4 y 6 meses de edad).

- Administrar la gammaglobulina específica (0,5 mL intramuscular) a los hijos de gestantes HBsAg (+) antes de las 48 hs de vida, además de la vacuna antes de las primeras 12 horas de vida. La administración de la gammaglobulina al recién nacido de una gestante con hepatitis B puede reducir el riesgo de transmisión de la infección a <5%. [19]

- Si se desconoce la serología de la gestante, administrar la vacuna al nacimiento y solicitar HBsAg a la gestante. 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 administra una segunda serie de 3 dosis de vacuna.

Tratamiento[19,28-30]

√ El objetivo principal del tratamiento es la supresión de los niveles de ADN VHB y evitar la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones **(AI)**.

√ La pérdida de HBeAg 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 ADN VHB > 2.000 UI/mL y alteración de TGP 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:

- Interferón alfa-2b para ≥ 1 año de edad. Dosis: 6 MU/m^2 tres veces por semana. Vía subcutánea.
- PEG IFN alfa- 2a a partir de los 3 años de edad. Dosis de 180 mcg/m^2/semana vía subcutánea.
- Lamivudina para >3 años de edad a 3mg/kg/día vía oral.
- Entecavir para >2 años de edad. Entre 10 y 30Kg de peso: 0,015 mg/Kg/día. >30 Kg de peso: 0,5 mg/día. Vía oral.
- Adefovir a partir de los 12 años de edad. Dosis de 10 mg/día vía oral.
- TDF para ≥ 12 años de edad a 300 mg/día vía oral.
- TAF a partir de los 12 años de edad a una dosis de 25 mg/día vía oral.

√ 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 [23,28]

• Informar a los padres

• Asesorar 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 diluída (1 en 10 partes de agua) **(BI)**.

• Estudiar al grupo familiar y vacunar a los susceptibles **(BI)**.

• Evitar el consumo de alcohol debido a que el alcohol favorece a la progresión de la infección **(BI)**.

• Vacunar contra la 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 **(BII)**.

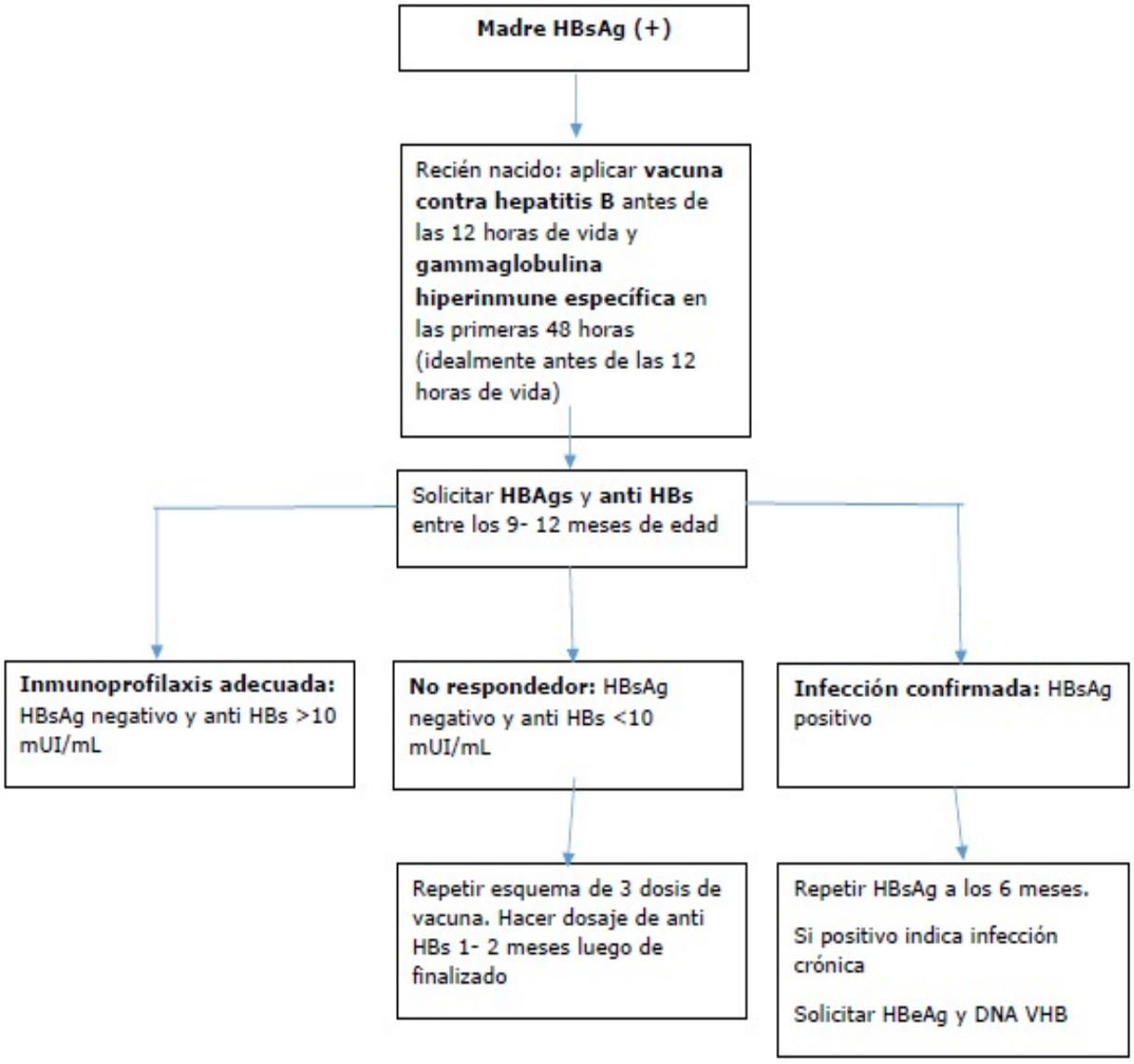


Figura 1. Algoritmo de seguimiento de niños expuestos a infección materna por la hepatitis B

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (HCV)

Epidemiología

La prevalencia de infección por el HCV en personas menores de 19 años es de 0,3% en países de altos ingresos y de 0,6% en países de bajos ingresos, con una prevalencia global de 0,15% (aproximadamente 3.5 millones de casos). [31]

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 las gestantes 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.

En América del Norte, Latinoamérica y Europa predomina el genotipo 1. [32]

Vías de transmisión

La principal vía de transmisión en niños es la vertical desde la gestante infectada. Se calcula que el 5% de los niños nacidos de gestantes con HCV adquieren la infección. Este riesgo de transmisión aumenta a 10% en gestantes coinfectadas con el VIH. Otros factores que aumentan el riesgo de transmisión materno-fetal son la viremia elevada, el trabajo de parto prolongado, la amniocentesis, el monitoreo fetal y la rotura prematura de membranas.

Los adolescentes pueden adquirir la infección mediante conductas de riesgo tales como el uso de drogas intravenosas o intranasales y al compartir equipos de tatuajes. Otra vía de transmisión son las relaciones sexuales, sobre todo en el grupo de varones que tienen relaciones con otros varones, incluyendo aquellas personas infectadas con VIH y en PreP. [33,34]

Prevención [35]

Para reducir la transmisión materno-neonatal, se recomienda el tamizaje universal de las gestantes y el tratamiento precoz en las mujeres en edad fértil. La cesárea y la inhibición de la lactancia no están indicadas de forma rutinaria debido a que no producen un impacto en la transmisión de una gestante infectada a su hijo. Están indicadas en la coinfección con el VIH o ante la presencia de lesiones en el pezón. [34,36-38]

Se debe evitar el monitoreo fetal, la rotura prematura de membranas y la episiotomía para reducir el riesgo de contacto del neonato con la sangre materna.

Manifestaciones clínicas

El recién nacido puede presentar bajo peso al nacer, retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), muerte neonatal, necesidad de internación durante 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 40% de los lactantes infectados controlarán la infección en forma espontánea durante los primeros cuatro años de vida. Por otro lado, se estima que un 6 a 12% de niños con infección crónica depurarán el virus antes de la adultez. Existen factores que influyen en la depuración viral, como la genética del huésped y el genotipo viral. La infección crónica suele ser asintomática en la infancia. En algunas cohortes se ha reportado hasta un 25% de hepatomegalia como único hallazgo. [39-42]

La enfermedad hepática generalmente es de lenta evolución y la cirrosis o el hepatocarcinoma son infrecuentes.

Algunas comorbilidades como las enfermedades hematológicas con sobrecarga de hierro, la obesidad, el cáncer, la coinfección con el VIH y el VHB pueden acelerar su progresión clínica. [43,44]

La infección crónica por el HCV puede asociarse a enfermedad tiroidea, glomerulonefritis membranoproliferativa, crioglobulinemia, miopatía, opsoclonus-mioclonus, trastornos cognitivos, entre otros. [43-45]

Diagnóstico [35,46]

Exposición perinatal: todo recién nacido hijo de una gestante con infección por el HCV debe ser estudiado **(AI)**

- Antes de los 18 meses de edad: detección de ARN viral en sangre por PCR, una determinación entre los 2 y 6 meses de edad **(AII)**.
- Después de los 18 meses de edad: detección de anticuerpos IgG HCV **(AI)**.

Según los resultados podemos definir

1. Infección excluida

a. Una PCR HCV negativa realizada a partir de los 2 meses de edad y una serología negativa a los 18 meses **(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 **(AII)**.

• Los niños con serología reactiva a los 18 meses de edad deben realizarse carga viral de HCV hacia los 4 años de edad para definir infección crónica, debido a que entre el 25 y 50% de estos niños resuelven espontáneamente la infección **(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)**.

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 VIH **(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 pediatría [35,47,48]

√ Todos los niños con infección por el HCV mayores de 3 años de edad deben recibir tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) independientemente de la gravedad de la enfermedad (BI).

√ 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)**.

√ El objetivo del tratamiento es alcanzar la cura de la infección para prevenir la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones **(AI)**.

√ Se debe lograr carga viral indetectable en sangre a las 12 semanas luego de un tratamiento con AAD **(AI)**.

√ La biopsia hepática no está indicada de rutina pero cada caso debe ser evaluado en forma individual **(AI)**.

√ En los niños menores de 3 años de edad no se recomienda el tratamiento antiviral debido a que presentan una tasa de curación espontánea próxima al 50% y no se conocen los eventos adversos asociados a drogas en este grupo etario **(BII)**.

√ Los AAD ledipasvir/sofosbuvir están autorizados a partir de los 3 años de edad. Se recomienda 12 semanas de tratamiento para la infección por los genotipos 1, 4, 5 y 6 en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada.

√ La combinación de sofosbuvir más ribavirina está autorizada a partir de los 3 años de edad para el tratamiento de infección por los genotipos 2 y 3 durante 12 semanas para pacientes sin cirrosis y 24 semanas en aquellos con cirrosis compensada.

Seguimiento

√ Los niños que no reciben tratamiento deben ser evaluados anualmente con transaminasas, bilirrubina, albúmina, carga viral HCV, hemograma con plaquetas y coagulograma **(CI)**.

√ 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)**.

√ Los niños con cirrosis deben recibir evaluación para detectar várices esofágicas **(BI)**.

√ Ante la presencia de manifestaciones extrahepáticas como crioglobulinemia, glomerulonefritis y fibrosis avanzada se debe iniciar tratamiento precoz para disminuir la morbimortalidad asociada **(CI)**.

Recomendaciones

- Informar 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)**.

- 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 favorece la progresión de la infección **(CI)**.

- Deben ser vacunados contra hepatitis A y B **(CI)**.

- Las drogas hepatotóxicas deben ser utilizadas con precaución, luego de evaluar los riesgos-beneficios. Los corticoides, quimioterapia y/o dosis terapéuticas de paracetamol no están contraindicados **(CII)**.

- El trasplante de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido no está contraindicado **(CII)**.

VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

Vías de transmisión [49,50]

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 desde una gestante infectada
    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 VPH puede producir [51]

a. Verrugas cutáneas (20%): tiene mayor incidencia durante la adolescencia. Predominan en la 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: la mayoría de las lesiones se presentan en el perineo, labios, pene o escroto. Suelen ser indoloras. Cuando se produce la inflamación o irritación de las lesiones, aparece prurito, ardor y sangrado. Hasta el 90% de los casos se asocian a infecciones por los genotipos 6 y 11. [52,53]

c. Papilomatosis laríngea recurrente: tiene una prevalencia de 1,7 a 2,6 casos cada 100.000 niños en Estados Unidos. El 75% se diagnostican antes de los 5 años de edad. Hasta el 90% de los casos son producidos por los genotipos 6 y 11. La cesárea electiva no ha demostrado disminuir su incidencia. Un 30% de los pacientes puede presentar manifestaciones extra laríngeas como la boca, tráquea, bronquios y esófago. El diagnóstico se hace por fibrolaringoscopia. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica. También pueden usarse cidofovir, bevacizumab, entre otros. [54-56]

d. Verrugas orales producidas principalmente por los genotipos 6, 11, 16 y 18.

Diagnóstico [50,57]

- ☐ No se recomienda el estudio sistemático de los recién nacidos de gestantes con 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)**.

VPH 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).

Vacunación contra VPH [58,59]

Existen dos vacunas disponibles en nuestro país: VPH contra cuatro genotipos (6, 11, 16 y 18) y VPH contra nueve genotipos (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).

Recientemente la vacuna de VPH contra 9 genotipos fue incorporada en el calendario nacional de inmunizaciones con un esquema de dosis única a varones y mujeres a los 11 años de edad. En huéspedes inmunocomprometidos (VIH, trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órganos sólidos, tratamiento con drogas inmunosupresoras), el esquema continúa siendo de 3 dosis.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70: 1–187.
2. Azari AA, Arabi A. Conjunctivitis: A Systematic Review. J Ophthalmic Vis Res. 2020;15: 372–395.
3. Makker K, Nassar GN, Kaufman EJ. Neonatal Conjunctivitis. StatPearls Publishing; 2023.
4. Kimberlin DW, Barnett E, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book 2021: Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics; 2021.
5. Tzialla C, Auriti C, Aversa S, et al. Intersociety Position Statement on the Prevention of Ophthalmia Neonatorum in Italy. Microorganisms. 2023;12.
6. Khan A, Anders A, Cardonell M. Neonatal Conjunctivitis. Neoreviews. 2022;23: e603–e612.
7. SBBI: Guides for health professionals: Summary of Recommendations for *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG) and Syphilis. Disponible en: https://www.canada.ca/en/services/health/publications/diseases-conditions/guidelines-sti-recommendations-chlamydia-trachomatis-neisseria-gonorrhoeae-syphilis-2019.html. Fecha de última consulta 20 de junio de 2024.T
8. Sánchez-Romero MI, García-Lechuz Moya JM, González López JJ, Orta Mira N. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de Microbiología. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2019;37: 127–134.
9. Bradley JS, Nelson JD. 2022 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. American Academy of Pediatrics; 2022.
10. Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. American Academy of Pediatrics AA. Red book: 2021-2024 report of the Committee on Infectious Diseases.
11. Edwards MS, Nizet V, Baker CJ, Remington JS, Klein JO, Wilson CB. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Remington, J. 2011; 404–464.
12. Grupo de Trabajo de Infección Neonatal por virus herpes simplex de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. An Pediatr . 2018;89: 64.e1–64.e10.
13. Bhatta AK, Keyal U, Liu Y, et al. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16: 685–692.
14. Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. F1000Res. 2018;7.

15. Kimberlin DW, Baley J, Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. Pediatrics. 2013;131: 383–386.

16. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics. 2001;108: 230–238.

17. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. N Engl J Med. 2011;365: 1284–1292.

18. Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis B and C in the Spotlight: a public health response in the Americas. Washington, DC: OPS. Disponible en www.paho.org. Fecha de última consulta 26 de junio de 2024.

19. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G. Correction to lancet gastroenterol hepatol 2019; 4: 466-76. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5: e4.

20. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386: 1546–1555.

21. Schillie S, Walker T, Veselsky S, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. Pediatrics. 2015;135: e1141–7.

22. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis. 2004;24 Suppl 1: 17–21.

23. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Clin Liver Dis. 2018;12: 33–34.

24. Espinosa CM, Jhaveri R. Update on the management of hepatitis B and C infections in the neonatal period. Semin Perinatol. 2018;42: 185–190.

25. Kubo A, Shlager L, Marks AR, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. Ann Intern Med. 2014;160: 828–835.

26. Lin Y-C, Chang M-H, Ni Y-H, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. J Infect Dis. 2003;187: 134–138.

27. Yang Y-J, Liu C-C, Chen T-J, 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: 584–588.

28. 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.

29. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. Ann Transl Med. 2017;5: 37.

30. Jonas MM, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016;63: 307–318.

31. El-Sayed M, Razavi H. P1263 : Global estimate of HCV infection in the pediatric and adolescent population. J Hepatol. 2015;62.

32. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4: 477–487.

33. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16: 797–808.

34. Snijdewind IJM, Smit C, Schutten M, et al. Low mother-to-child-transmission rate of Hepatitis C virus in cART treated HIV-1 infected mothers. J Clin Virol. 2015;68: 11–15.

35. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: www.hcvguidelines.org/. Fecha de última consulta 26 de junio de 2024.

36. 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: 109–113.

37. Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. Am J Obstet Gynecol. 2017;217: B2–B12.

38. Tajiri H, Bessho K, Nakayama Y, et al. Clinical practice guidelines for the management of children with mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection. Pediatr Int. 2022;64: e14962.

39. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology. 2008;134: 1900–1907.

40. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2005;41: 45–51.

41. Resti M, Jara P, Hierro L, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. J Med Virol. 2003;70: 373–377.

42. Indolfi G, Mangone G, Calvo PL, et al. Interleukin 28B rs12979860 single-nucleotide polymorphism predicts spontaneous clearance of hepatitis C virus in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58: 666–668.

43. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23: 226–230.

44. Rodrigue JR, Balistreri W, Haber B, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48: 341–347.

45. Indolfi G, Stagi S, Bartolini E, et al. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. Clin Endocrinol . 2008;68: 117–121.

46. Gowda C, Smith S, Crim L, et al. Nucleic Acid Testing for Diagnosis of Perinatally Acquired Hepatitis C Virus Infection in Early Infancy. Clin Infect Dis. 2021;73: e3340–e3346.

47. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, et al. Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2023.

48. Cervino L, Hynicka LM. Direct-Acting Antivirals to Prevent Vertical Transmission of Viral Hepatitis C: When Is the Optimal Time to Treat? Ann Pharmacother. 2018;52: 1152–1157.

49. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11: 259–274.

50. Mammas IN, Dalianis T, Doukas SG, et al. Paediatric virology and human papillomaviruses: An update. Exp Ther Med. 2019;17: 4337–4343.

51. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. Semin Pediatr Infect Dis. 2005;16: 306–316.

52. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, et al. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. Pediatrics. 2005;116: 815–825.

53. Obalek S, Jablonska S, Favre M, et al. Condylomata acuminata in children: frequent association with human papillomaviruses responsible for cutaneous warts. J Am Acad Dermatol. 1990;23: 205–213.

54. Shykhon M, Kuo M, Pearman K. Recurrent respiratory papillomatosis. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2002;27: 237–243.

55. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. Otolaryngol Clin North Am. 2012;45: 671–94, viii–ix.

56. Bertino G, Pedretti F, Mauramati S, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis: multimodal therapeutic strategies. Literature review and multicentre retrospective study. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2023;43: S111–S122.

57. Hahn HS, Kee MK, Kim HJ, et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;169: 202–206.

58. Recomendaciones de vacunación contra el VPH. Disponible en: www.argentina.gob.ar. Fecha de última consulta: 20 de junio de 2024.

59. Recomendación de Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). SADI - Sociedad Argentina de Infectología. Disponible en: www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1754-recomendacion-de-vacunacion-contra-el-virus-del-papiloma-humano-vph. Fecha de última consulta: 20 de junio de 2024.

SÍFILIS CONGÉNITA

Autores: Dra. Miriam Bruno, Dra. María José Rolón, Dr. Martín Brizuela, Dra. Mónica Moyano

Fisiopatogenia: [1-3]

La sífilis congénita se produce como resultado de la infección transplacentaria producida por el *Treponema pallidum* (*Tp*) durante cualquier etapa de la infección de la persona gestante.

La transmisión se produce en el momento de la espiroquetemia materna, aunque también puede ocurrir intraparto por contacto con las lesiones genitales de la gestante.

El aislamiento de *Tp* en hasta un 74% de muestras de líquido amniótico de gestantes 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. [4]

La probabilidad de transmisión se relaciona con el estadio de la sífilis de la persona gestante y el trimestre del embarazo en que se adquiere 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%.

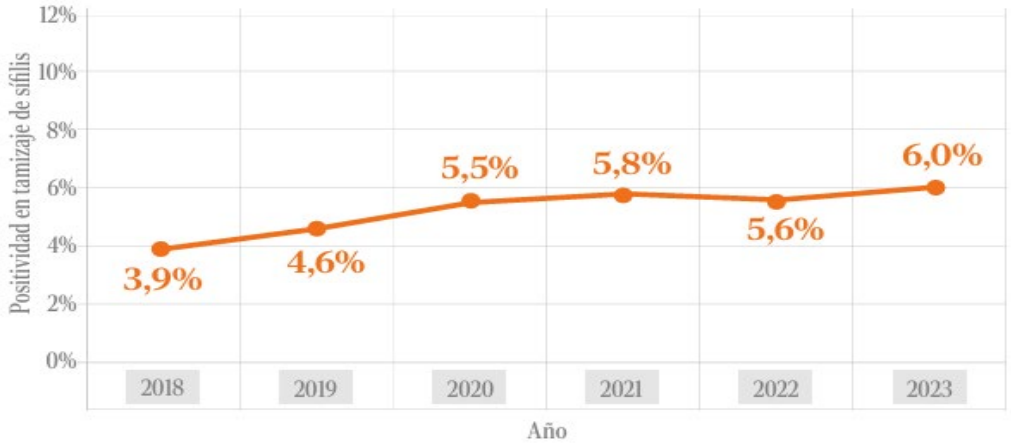
La concentración de espiroquetas en la sangre es máxima durante los dos primeros años tras la infección, a partir de los cuales va disminuyendo lentamente como resultado de la inmunidad adquirida. Así, el riesgo de infección para la pareja sexual es máximo durante los dos primeros años y desaparece casi 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 en Argentina: [5 6]

Gráfico 12. Evolución del porcentaje de positividad de sífilis en pruebas de tamizaje de personas embarazadas. Argentina, 2018-2023.



FUENTE: Elaboración en base a reportes en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0). Datos actualizados al 28/09/2023. N=330.758.

Figura 1:

Figura 2: Evolución de la tasa de sífilis congénita cada mil nacidos vivos. Argentina, 2017-2023.

A partir de 2022 se evidencia un cambio en la tendencia de la tasa de sífilis congénita en Argentina que llega a 2,4 por cada mil nacidos vivos, y en 2023 la tasa llega a 2,6 por cada mil nacidos vivos. Se incorporó el evento Sífilis-RN expuesto en investigación, que permite agrupar los casos sin datos suficientes para clasificarse como casos de sífilis congénita o descartarse, pero que requieren seguimiento. Cabe destacar que la notificación en el SNVS 2.0 se realiza desde establecimientos de salud pública, estimando un subregistro en la notificación.[3,6]

En 2022 se actualizaron las definiciones de caso y la modalidad de vigilancia a partir de las normas de vigilancia y control de eventos de notificación obligatoria. [5,6]

El primer año de implementación de esta modalidad de vigilancia culmina con la revisión y clasificación final de los casos por parte de cada jurisdicción, proceso que se encuentra en curso actualmente para los casos nacidos en 2022. Se generará la fuente de datos para el análisis a nivel nacional y por jurisdicción, una vez que todas las jurisdicciones hayan completado este proceso, que permitirá la determinación de la tasa de incidencia de la sífilis congénita en el país.

DEFINICIÓN EPIDEMIOLÓGICA: [7-10]

Definición de caso:

1. Nacido/a vivo/a o muerte fetal o aborto de más de 500 gr de una persona gestante con diagnóstico confirmado de sífilis y sin tratamiento adecuado durante el embarazo.

2. Nacido/a vivo/a, muerte fetal o aborto de más de 500 gr, o niño/a menor de 24 meses, hijo/a de una persona gestante con criterio de caso probable o confirmado de sífilis

Y

I. Criterios de laboratorio (uno o más de ellos):

α. Recién nacido con prueba no treponémica (PNT) reactiva con título 4 veces o más que el de la persona gestante.

β. Demostración de *Treponema pallidum* por campo oscuro o PCR en placenta, secreción nasal, material de lesión de la piel o material de autopsia, en un neonato o mortinato.

χ. VDRL reactiva en LCR.

δ. Niño expuesto a *Treponema pallidum* que no haya recibido tratamiento luego del nacimiento y con PNT reactiva luego de los 6 meses de vida.

O

II. Criterios radiográficos:

α. Niño/a menor de 24 meses de edad, con prueba no treponémica reactiva y radiografías de huesos largos características de sífilis congénita (osteocondritis que origina la pseudoparálisis de Parrot, epifisitis y periostitis bilateral).

O

III. Criterios clínicos:

α. Niño/a menor de 24 meses de edad, con prueba no treponémica reactiva y signos clínicos característicos o altamente sugerentes.

Criterios clínicos: hidrops fetal no inmunológico, hepatomegalia, rinitis mucosa o hemorrágica, anemia hemolítica y plaquetopenia, rash maculo papular o vesicular, lesiones descamativas y lesiones ampollares palmo-plantares (pénfigo sifilítico).

3. Muerte fetal en persona gestante con diagnóstico de sífilis y sin otra causa conocida.

Niño Expuesto a *Treponema pallidum* en investigación:

Todo nacido vivo de persona gestante con sífilis durante la gestación, con PNT reactiva al nacimiento y sin datos suficientes para clasificarlos como casos definitivo o descartado de sífilis congénita (se notificarán en este evento para permitir su seguimiento y la recolección de datos que permita concluir si se trata o no de un caso de sífilis congénita). Si se constatan criterios de sífilis congénita, deberán notificarse en el evento correspondiente.

Definiciones clínicas: [7-9]

1. 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/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/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: [9,10,18]

El hallazgo de pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas reactivas en el recién nacido 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.

No se recomienda utilizar sangre del cordón para diagnóstico serológico en el recién nacido.

Tabla 1: Manifestaciones clínicas según momento de presentación [11,18]

Sífilis congénita precoz (< 2 años de edad)	Sífilis congénita tardía (≥ 2 años de edad)
Parto pretérmino 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.

Es importante tener en cuenta que hasta 2/3 de los niños pueden ser asintomáticos en el nacimiento. Por lo tanto, es importante la evaluación clínica, de laboratorio, métodos complementarios de imágenes, según el escenario (Ver Algoritmo de diagnóstico y tratamiento)

Evaluación del compromiso meníngeo y osteoarticular: [12,13,18]

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.

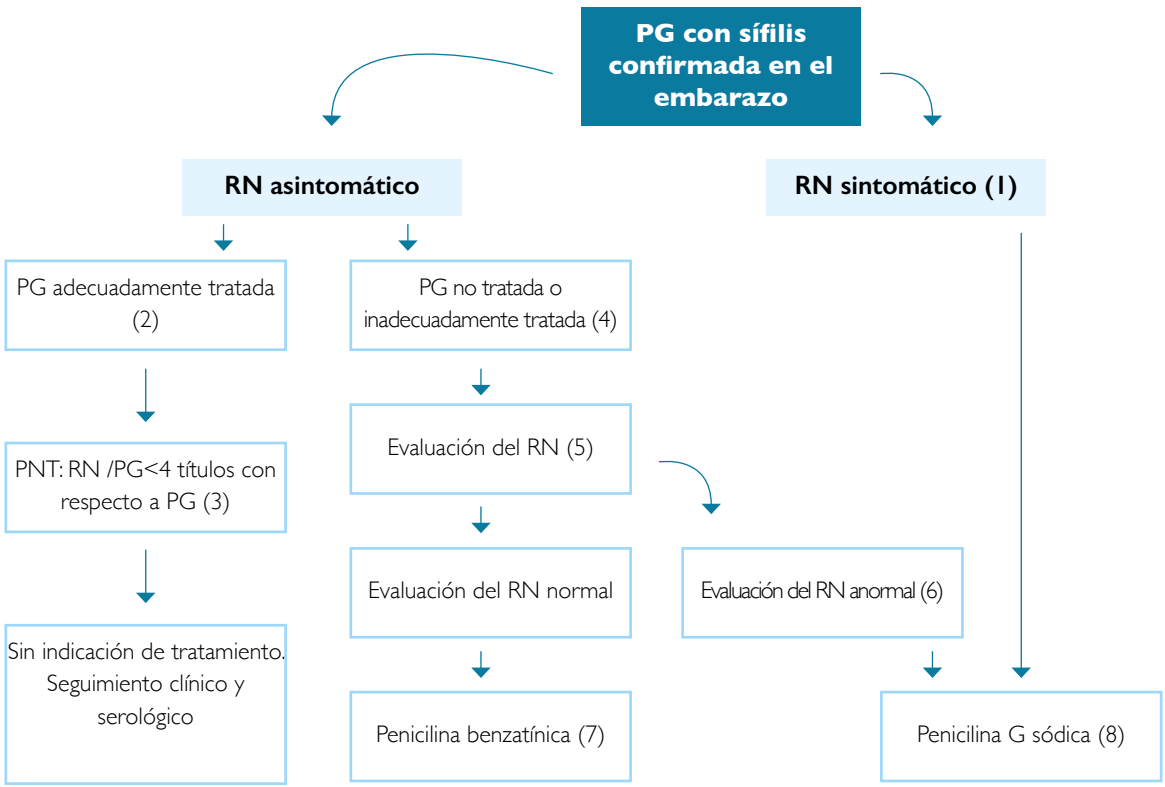
Tabla 2. Evaluación del LCR

LCR considerado patológico		
	Periodo neonatal	Periodo posnatal
VDRL	reactiva	reactiva
Leucocitos en LCR	>18-25/mm3	>5 /mm3
Proteínas en LCR	150 mg/dL (170 mg/dL en PT)	>40 mg/dL

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de métodos complementarios en LCR

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
VDRL en LCR	53	90
>25 glóbulos blancos en LCR	38	88
Proteínas en LCR	56	78

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento:[7,8,14-16,18]



PG: persona gestante

RN: recién nacido

PNT: prueba no treponémica

(1) RN sintomático: ver estadios clínicos (tabla 1). Realizar evaluación completa: prueba no treponémica persona gestante y recién nacido, TGO/TGP, hemograma, radiografía de huesos largos, punción lumbar para citoquímico y VDRL en LCR, ecografía cerebral y abdominal

(2) PG adecuadamente tratada: gestante que realizó tratamiento con penicilina benzatínica, según estadío clínico, iniciado al menos 30 días antes del parto, con disminución esperada de títulos de VDRL (se tendrá en cuenta que en la gestante la disminución de títulos esperada difiere de la no embarazada, en función del tiempo que transcurrirá hasta el parto)

(3) Todos los RN deben tener una muestra de títulos de VDRL pareada con la persona gestante. Si presenta más de 4 títulos que la gestante, deberá seguir estudios para confirmar o descartar sífilis congénita. Si presenta menos de 4 títulos que la gestante, no tiene indicación de tratamiento. Debe continuar seguimiento clínico y serológico.

(4) Persona gestante 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 no iniciado al menos 30 días antes del parto, o con drogas distintas a penicilina o evidencia de reinfección o aumento de títulos.

(5) Evaluación del recién nacido de gestante inadecuadamente tratada: prueba no treponémica persona gestante y recién nacido, TGO/TGP, hemograma y radiografía de huesos largos.

(6) Evaluación anormal: PNT persona gestante/recién nacido >4 títulos o aumento de TGO/TGP, Rx de huesos largos patológica, anemia moderada a severa o plaquetopenia. En este caso se solicitará ecografía cerebral y abdominal. Además, en este escenario y en el RN sintomático se solicitará examen citoquímico de LCR y VDRL en LCR (ver texto: evaluación del compromiso meníngeo y osteoarticular)

Tratamiento de sífilis congénita precoz: [8,15-17,18]

(7) En el RN de gestante inadecuadamente o no tratada con evaluación normal: penicilina benzatínica 50.000 U/kg IM x 1 dosis

(8) En el RN sintomático o nacido de gestante inadecuadamente o no tratada con evaluación anormal: penicilina G sódica 50.000 U/kg IV cada 12 hs (≤1 semana de vida), cada 8 hs (>1 semana de vida) durante 10 días.

En estos casos, es muy importante asegurar el seguimiento del lactante.

Tratamiento de la sífilis congénita tardía: [15-17]

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 recomienda hacer tratamiento con penicilina benzatínica 3 dosis de 50.000 U/kg IM con intervalo semanal.

Seguimiento del recién nacido: [8,15-17]

1. Recién nacido tratado por sífilis congénita: VDRL cuantitativa a 1, 3, 6 y 12 meses de edad. Debe disminuir 4 veces el título y VDRL 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 de edad, los pacientes deben ser reevaluados y retratados con penicilina G sódica por 10 días.

Los RN con LCR inicial anormal, si tienen VDRL NO reactivas en sangre a los 6 meses, no requieren repetir la punción lumbar.

2. Se realizará seguimiento clínico, evaluación oftalmológica y otoemisiones acústicas con potenciales evocados de tronco cerebral en menores de 6 meses. Potenciales evocados auditivos en mayores de 6 meses.

3. 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.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ramchandani MS, Cannon CA, Marra CM. Syphilis: A modern resurgence. Infect Dis Clin North Am 2023; 37: 195–222.

2. Heston S, Arnold S. Syphilis in children. Infect Dis Clin North Am 2018; 32: 129–144.

3. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. Semin Perinatol 2018; 42: 176–184.

4. 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.

5. Boletín n° 39. Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina.Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. 2021

6. Boletín N° 41 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina Año XXVII - Diciembre, 2024.

7. Manual de normas y procedimientos de Vigilancia y Control de Eventos de notificación obligatoria, diciembre 2021. Enfermedades de transmisión materno-infantil (ETMI) y pesquisa neonatal. Ministerio de Salud de la Nación

8. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021; 70: 1–187.

9. La iniciativa ETMI-Plus 2010-2021. Metas de impacto y objetivos programáticos. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: https://www.paho.org/es/iniciativa-etmi-plus-2010-2021. Fecha de última consulta 11 de octubre de 2024.

10. Kwak J, Lamprecht C. A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. Pediatr Ann 2015; 44: e108–14.

11. David M, Hcini N, Mandelbrot L, et al. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital syphilis: A literature review. Prenat Diagn 2022; 42: 643–655.

12. Beeram MR, Chopde N, Dawood Y, et al. Lumbar puncture in the evaluation of possible asymptomatic congenital syphilis in neonates. J Pediatr 1996; 128: 125–129.

13. Michelow IC, Wendel GD Jr, Norgard MV, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. N Engl J Med 2002; 346: 1792–1798.

14. Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35: 574–588.

15. Bruniera Domingues C, Duarte G, Romero Leal Passos M, et al. Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: sífilis congénita y niño expuesto a la sífilis. Epidemiol Serv Saúde, Brasília 2021;30:e2020597

16. Diagnosis and management of congenital syphilis - Avoiding missed opportunities. Disponible en: https://cps.ca/en/documents/position/congenital-syphilis . Fecha de última consulta 11 de octubre de 2024.

17. Vázquez L, Mussi Pinhata M, Vozza L, et al. Latin American Guidelines on Congenital and Perinatal Infections from the Latin-American Society of Pediatric Infectious Diseases (SLIPE). Part I. Rev Chil Infectol 2024

18. Irene A. Stafford, Kimberly A. Workowski. Syphilis Complicating Pregnancy and Congenital Syphilis. N Engl J Med 2024;390:242-53

Capítulo 20

RECOMENDACIONES DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN PERSONAS GESTANTES

Autores:
Martín Brizuela, Anabella Erviti, Mónica Moyano, Marcela Ortíz de Zárate, María José Rolón.

sadi

SÍFILIS EN GESTANTES [1]

Introducción y epidemiología

La iniciativa ETMI-plus (**E**liminación de la **T**ransmisión **M**aterno-**I**nfantil 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.

Desde el año 2010, los estados miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han asumido el compromiso de impulsar la eliminación de la transmisión materno infantil (ETMI) de la infección por el VIH y la sífilis. Estos compromisos se renovaron y ampliaron en el año 2016 mediante la aprobación del "Plan de acción para la prevención y el control de la infección por el VIH y las infecciones de transmisión sexual 2016- 2021". [2]

Las metas de eliminación para el año 2021, con respecto a sífilis eran las siguientes [2]

Una de las metas programáticas correspondientes al plan de acción para la 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 2030.

Y las metas de proceso para alcanzar la incidencia deseada son:

• Aumentar la cobertura de la atención prenatal a ≥ 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.

País	Prevalencia notificada de sífilis en embarazadas (%)			Incidencia notificada de sífilis congénita (tasa por 1000 nacidos vivos)			Número de casos de sífilis congénita notificados (n)			Cobertura notificada de realización de pruebas de detección de la sífilis durante la atención prenatal (%)			Cobertura notificada del tratamiento adecuado de la sífilis en embarazadas (%)		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Argentina	4	4,6	5,46	1,6 [2018]	1,4	0,95	...	937	712	82,2	85,8	86,7	...	...	...

Figura 1. Datos epidemiológicos y cobertura de los servicios relacionados con la prevención de la sífilis congénita, por país de la Región de las Américas, 2019-2021 (Argentina).

Según datos de la Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis de Argentina durante el año 2023 se evidenció un aumento en el porcentaje de positividad en pruebas de tamizaje en gestantes, que pasó de 5,8% y 5.6% (2018-2022) a 6%. [3]

En cuanto a los grupos etarios, hay una importante cantidad de muestras que no registran la edad. No obstante, al igual que en la población general, la mayor positividad se presentó en los grupos más jóvenes, 7,8% y 5,4% entre gestantes de 15 a 24 y de 25 a 34 años respectivamente. [3]

Definición de caso de sífilis en gestantes [4,5]

1. **Caso sospechoso de sífilis temprana en personas gestantes**

Toda persona gestante que presente criterio clínico con uno o más de los siguientes signos o síntomas: úlcera indurada no dolorosa en zona genital, mucosa perianal o en cavidad oral con adenopatía/s satélite/s (sífilis primaria); lesiones cutáneas compatibles en tronco, miembros superiores e inferiores (especialmente en palmas y plantas) y/o mucosas y/o en faneras (sífilis secundaria).

2. **Caso probable de sífilis temprana en personas gestantes**

α. Caso sospechoso por signos y síntomas clínicos; ó

β. Asintomática con antecedente reciente de signos o síntomas de sífilis primaria o secundaria; ó

χ. Asintomática con antecedente conocido de contacto sexual con una persona con sífilis en los últimos 12 meses; ó

δ. Asintomática con antecedente de serología negativa para sífilis en los últimos 12 meses asociado a una serología reactiva para sífilis (prueba treponémica o no treponémica)

3. **Caso confirmado de sífilis temprana en persona gestante**

α. Todo caso sintomático, más una prueba treponémica positiva o con diagnóstico microbiológico confirmatorio (PCR o fondo oscuro).

β. Todo caso asintomático, con diagnóstico confirmado por laboratorio (prueba treponémica y no treponémica positivas cualquiera sea el algoritmo que se utilice) y

asociado a no tener historia de tratamiento reciente para sífilis o tener serologías negativas para sífilis en los 12 meses previos (se descarta posible cicatriz serológica).

4. **Caso probable de sífilis en persona gestante sin especificar estadio**

Criterio serológico: un resultado serológico positivo por cualquier método diagnóstico (VDRL, TPHA, TPPA, prueba rápida de sífilis, etc.) que no permitan confirmar la infección reciente.

Clasificación clínico-evolutiva de la sífilis: ver capítulo sífilis. No difiere de la clasificación de personas no gestantes.

Diagnóstico en la persona gestante [5]

Los métodos diagnósticos son los mismos que se utilizan en las personas adultas no gestantes.

Consideraciones especiales [4]

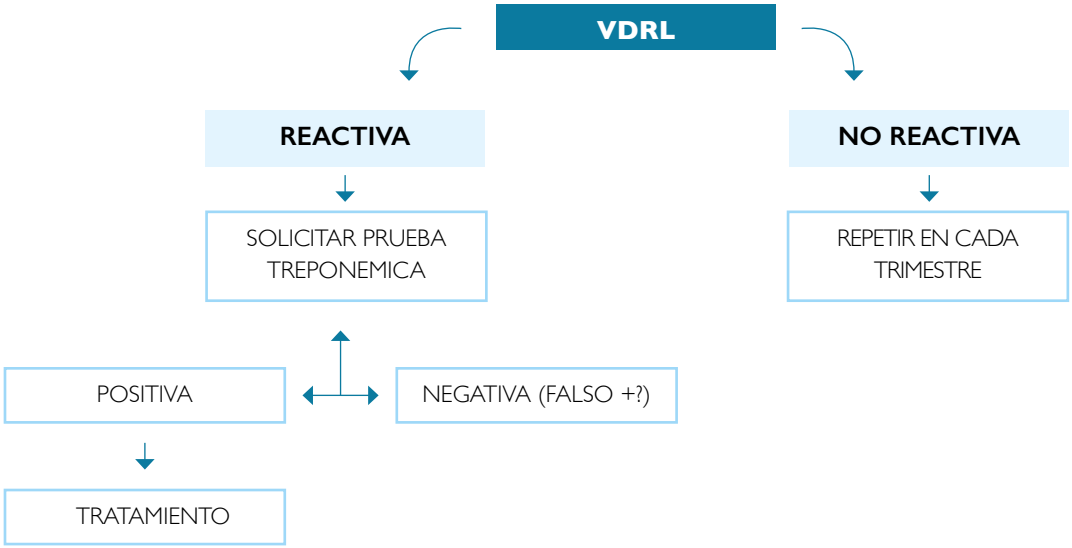
Se debe solicitar una prueba serológica a todas las personas gestantes en la primera visita de control prenatal. Si es negativa, debe repetirse en cada trimestre y al momento del parto o puerperio, previo al egreso de la maternidad, si la última prueba tuviera más de 30 días a la fecha del parto.

Si la persona gestante presenta un elevado riesgo de exposición pueden solicitarse controles más frecuentes. En el caso de las personas gestantes entre 15 y 24 años se recomienda controles bimestrales debido a la alta prevalencia de sífilis en este grupo etario.

Se recomienda realizar serología a la pareja y a todos los contactos sexuales, si los hubiera, idealmente en la primera consulta o lo antes posible.

Las pruebas serológicas son las pruebas no treponémicas y las pruebas treponémicas.

- Entre las pruebas no treponémicas (PNT se cuenta con VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) es la más utilizada en nuestro medio, USR (VDRL modificada en suero no calentado) y la RPR (prueba rápida de reagina plasmática). Detecta anticuerpos anticardiolipina de tipo IgM o IgG. 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.



-Detecta infección activa

- VDRL/USR/RPR pueden tener falsos positivos biológicos

-Utilizado con una prueba treponémica (PT) confirmatoria se obtiene un resultado con un valor predictivo positivo alto

-Con este algoritmo se pueden perder casos de infección primaria, antigua o pasada.

-Requiere de personal de laboratorio capacitados y con equipo de laboratorio adecuado

-Requiere tiempo para decisión de tratar.

Figura 2. Algoritmo tradicional para la detección serológica de sífilis en la persona gestante.

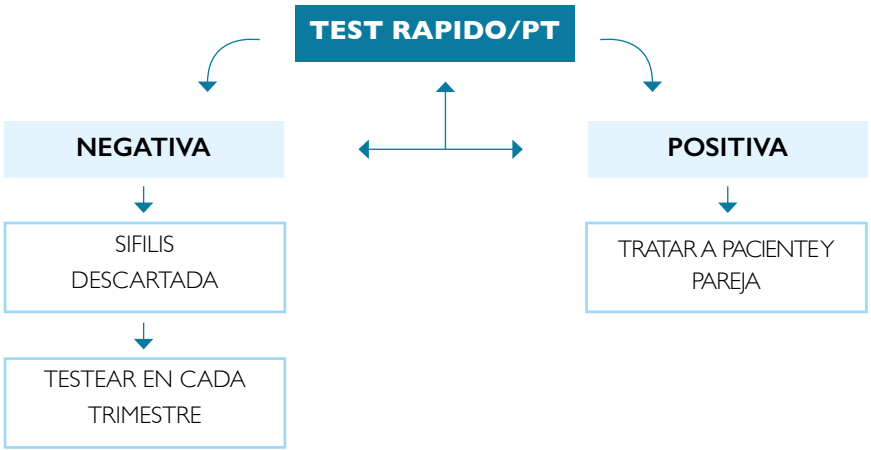


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento con utilización de test rápidos en atención primaria de la salud (APS) o centros sin laboratorio.

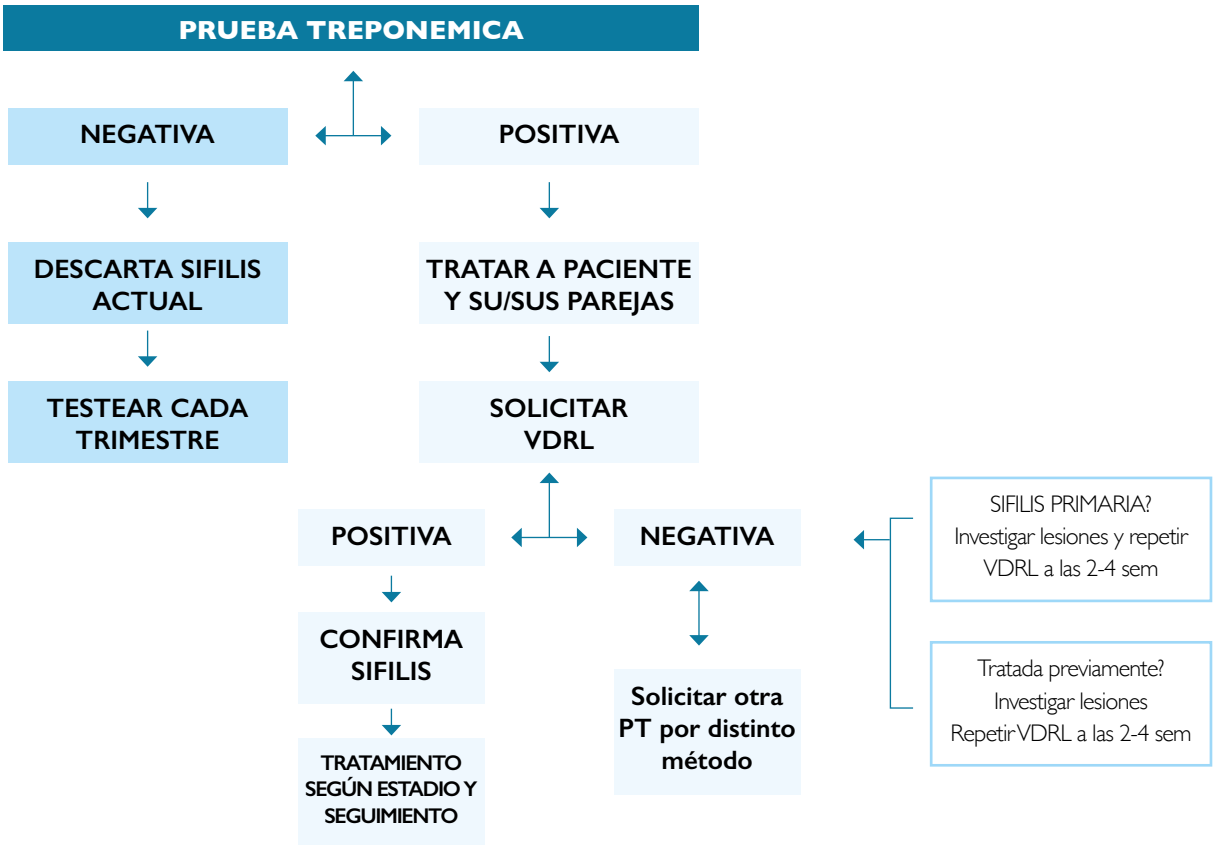


Figura 4. Diagnóstico en el punto de atención, iniciando con la prueba treponémica (algoritmo reverso)

-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 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 de la persona gestante [6-8]

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 personas 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.

Tabla 4. Esquema oral recomendado para desensibilización a la penicilina.

Tiempo (HH:MM)	Penicilina V suspensión/ Dosis número	Dosis (UI/mL)	mL	UI	Dosis acumulada
00:00	1	1,000	0.1	100	100
00:15	2	1,000	0.2	200	300
00:30	3	1,000	0.4	400	700
00:45	4	1,000	0.8	800	1,500
1:00	5	1,000	1.6	1,600	3,100
1:15	6	1,000	3.2	3,200	6,300
1:30	7	1,000	6.4	6,400	12,700
1:45	8	10,000	1.2	12,000	24,700
2:00	9	10,000	2.4	24,000	48,700
2:15	10	10,000	4.8	48,000	96,700
2:30	11	80,000	1.0	80,000	176,700
2:45	12	80,000	2.0	160,000	336,700
3:00	13	80,000	4.0	320,000	656,700
3:15	14	80,000	8.0	640,000	1,296,700
3:15-3:45	Observación de 30 minutos previo a la administración de penicilina parenteral.				

Fuente: Adaptado de Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5;64(RR-03):1–137.

Figura 5. Esquema de desensibilización a la penicilina. [4]

(Ver capitulo Sífilis)

Falta de descenso de título:

Las personas gestantes pueden no lograr una reducción de cuatro veces en los títulos antes del parto, sin que esta situación indique un fracaso del tratamiento. Sin embargo, los títulos no treponémicos pueden aumentar inmediatamente después del tratamiento, probablemente relacionados con la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, a menos que existan síntomas y signos de sífilis primaria o secundaria, el título de seguimiento no debe repetirse hasta aproximadamente 8 semanas después del tratamiento. Es probable que el tratamiento materno sea inadecuado si el parto ocurre dentro de los 30 días posteriores a la terapia, si hay signos clínicos de infección en el momento del parto o si el título de anticuerpos maternos en el momento del parto es cuatro veces mayor que el título previo al tratamiento.

1. Reinfección: es un hecho frecuente. El seguimiento con títulos de anticuerpos no treponémicos facilita la diferenciación entre reinfección y fracaso del tratamiento. Siempre se deberá testear a la/las parejas de la paciente para descartar o confirmar reinfección. Un aumento de cuatro veces en el título después del tratamiento (p. ej., de 1:8 a 1:32) que se mantiene durante > 2 semanas es indicador de reinfección o un fracaso del tratamiento.

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 benzatínica, 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.

Se considera tratamiento adecuado de la persona gestante al que se realiza con penicilina benzatínica, con un esquema de dosis de acuerdo al estadío clínico, con un descenso esperado de los títulos en los test no treponémicos hasta el parto.

Tabla 1. Tratamiento de sífilis en personas gestantes

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 [8-12]

Las complicaciones en mujeres incluyen la enfermedad pelviana inflamatoria (EPI), embarazo ectópico e infertilidad. La patología cervical por *Chlamydia* no tratada durante el embarazo se asocia a un riesgo aumentado de parto pretérmino 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 en personas gestantes, exceptuando la recomendación de la prueba de cura a las 3 a 4 semanas después de finalizado el tratamiento, con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como método de elección y un nuevo control a los tres meses.

El tratamiento sugerido para la persona gestante es

Tratamiento de elección
Azitromicina 1gr VO monodosis **AI**
Tratamiento alternativo
Amoxicilina 500 mg cada 8 hs por 7 días **BII**

La prevención de la reinfección se basa en el tratamiento de la pareja sexual y el uso sistemático de preservativo en aquellas personas con múltiples parejas sexuales o cuya pareja no pueda ser tratada. En éstas últimas debería realizarse una nueva prueba diagnóstica durante el tercer trimestre.

En otros países se recomienda que las gestantes menores de 25 años de edad y aquellas con riesgo incrementado (nueva pareja sexual, más de una pareja sexual, pareja sexual con ITS) se realicen una prueba de tamizaje en el primer control y reiterar una prueba diagnóstica durante el tercer trimestre para prevenir complicaciones posparto e infección del recién nacido. Esta práctica no está protocolizada en nuestro país por lo cual es necesario el interrogatorio e investigación en cada consulta sobre factores de riesgo que la gestante pudiera tener para una infección de transmisión sexual.

INFECCIONES POR *NEISSERIA GONORRHOEAE* [8,11,12]

Es de gran importancia la identificación y el tratamiento de la infección por gonococo en la persona gestante ya que la infección se asocia a un mayor riesgo de parto pretérmino, 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 no gestante.

En cuanto al tratamiento, se recomienda **AI**:

Tratamiento de elección
Ceftriaxona 500 mg IM (+ tratamiento para *Chlamydia* si no pudiera ser excluida)

En casos de alergia a los betalactámicos y otras situaciones en las que no pueda administrarse, se recomienda la consulta con un especialista.

Se debe realizar el 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 tres meses posteriores al tratamiento. Se sugiere repetir el screening en el tercer trimestre.

HERPES GENITAL

Las manifestaciones clínicas de la infección primaria o de las recurrencias producidas por el Virus Herpes Simplex tipo 2 (VHS-2) o 1 (VHS-1) son similares a las personas no gestantes.

Las lesiones por el VHS-2 ocurren casi siempre en el área genital. Sin embargo, las producidas por VHS-1 pueden ser orales o genitales. La transmisión vertical ocurre indistintamente por ambos virus. [13]

El riesgo de transmisión es más elevado cuando la infección primaria ocurre próxima al parto (20-50%), comparado con las personas con historia de herpes recurrente o que lo adquieren en la primera mitad del embarazo (1% de riesgo de transmisión). El riesgo de infección neonatal dependerá de los antecedentes serológicos de la gestante, entre 60 a 80% ante primoinfección, 25% en primoinfección no primaria (primer episodio para un serotipo y presencia simultánea de anticuerpos para el otro serotipo) y 2 a 3% en reactivación. [14]

Toda persona gestante deberá ser interrogada en forma dirigida acerca de antecedentes de VHS genital desde el inicio de la gestación. Es importante recordar que solo un tercio de las primoinfecciones presentan

síntomas notorios, y la mayoría de las recurrencias suelen ser oligosintomáticas o atípicas. Las mismas son más frecuentes con VHS-2, y son frecuentes en el primer año post infección. [8]

En el momento del parto nuevamente se interrogará acerca de síntomas característicos (o pródromos) y se realizará un examen genital minucioso.

La presencia de lesiones activas en cérvix o genitales externos es indicación de cesárea **BII**, especialmente si el diagnóstico se realiza en el último trimestre, sobre todo en las últimas 4 a 6 semanas.

La rotura prematura de membranas mayor a 6 horas aumenta en 4 veces el riesgo de infección neonatal. En caso de rotura prolongada de membranas antes del término, se recomienda prolongar la gestación sosteniendo el tratamiento antiviral hasta el nacimiento. [15]

Aun así, se ha constatado transmisión vertical en neonatos que nacen por cesárea y con membranas íntegras. [15]

El momento de la transmisión al neonato es 5% intraútero, 85% periparto y 10% postnatal.

El cribado universal de la gestante NO está recomendado. Pero ante la aparición de lesiones activas durante la gestación, los métodos diagnósticos adquieren relevancia para el manejo neonatal. [16]

En personas sin evidencia de lesiones en vulva y/o cérvix puede procederse con el parto vaginal.

Diagnóstico

El diagnóstico es inicialmente clínico. Sin embargo, en gestantes sin antecedentes previos y ante la presencia de úlceras compatibles, la realización de técnicas de biología molecular (PCR) tienen mayor sensibilidad que el cultivo. La realización de IgG para VHS 1 y 2 cuando está disponible, colabora en la estratificación de la infección materna orientando sobre el riesgo de transmisión vertical.

No se recomienda la solicitud de IgM dado que la misma no es específica, pudiendo reaparecer en recurrencias genitales u orales. [8]

Escenarios de tratamiento y conducta para la finalización del embarazo [17]

I- Gestante con primer episodio de infección genital por herpes

a. Adquisición en 1° y 2° 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 3° trimestre: se debería considerar cesárea aún en ausencia de lesiones activas, 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.

II- Gestante con herpes genital recurrente: conlleva bajo riesgo de herpes neonatal.

a. Recurrencias en el 3° trimestre: el parto vaginal será apropiado en ausencia de lesiones al momento del mismo. La profilaxis antiviral con aciclovir 400 mg cada 8 horas vía oral desde la semana 36 de gestación puede prevenir la aparición de lesiones activas y de esta manera la necesidad de cesárea **AI**. La realización de PCR durante el final de la gestación en ausencia de lesiones activas, no está indicada.

b. Recurrencias en 1° y 2° 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 VHS y sin antecedentes de herpes genital.

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 el transcurso del final del embarazo, pero hay muy poca información disponible.

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

Prevención

Las personas gestantes sin antecedentes de infección herpética deben evitar las relaciones sexuales durante el 3° 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 gestante susceptible. La consejería sobre el uso de preservativos o la abstinencia sexual, particularmente durante el tercer trimestre, es de fundamental importancia en este escenario clínico.

Las personas con herpes labial deberían utilizar barbijo e higiene de manos en contacto con sus hijos menores de 6 semanas de vida.

INFECCIÓN POR *TRICHOMONAS VAGINALIS* [8,18]

El diagnóstico no difiere de la persona no gestante.

Si bien la transmisión perinatal es infrecuente, la importancia del tratamiento radica en la prevención de la infección respiratoria y genital del recién nacido. Además, la tricomoniasis se asocia con rotura prematura de membranas, parto pretérmino y bajo peso al nacer.

No se recomienda el screening de rutina excepto en gestantes con infección por el VIH, en quienes la infección por *Trichomonas vaginalis* aumentaría el riesgo de transmisión vertical del VIH. [19]

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. En mujeres sin infección por VIH se evaluó en ensayos controlados la dosis única versus las dosis múltiples de metronidazol encontrándose mayor frecuencia de negativización en el test de cura, con los regímenes de dosis múltiple por lo cual se prefieren. [20]

Tratamiento de elección
Metronidazol 500 mg cada 12 hs por 7 días **AII** o Metronidazol 2 gr única dosis **AII**

Para las puérperas que se encuentren amamantando la dosis de 500 mg de metronidazol dos veces por día durante 7 días produce menores concentraciones en la leche materna, en el caso de utilizar la monodosis de metronidazol se sugiere diferir la lactancia por 12 a 24 horas. Es fundamental el tratamiento de la pareja (aún asintomático) y reforzar el uso del preservativo.

VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) [21]

Toda persona gestante debe ser testeada para VHB en el primer trimestre con HBsAg independientemente de su historia de vacunación **AI**. Si hubiera disponibilidad, ampliar el testeo con AntiHBs permitirá no solo planear la estrategia de prevención vertical en caso de ser positivo el HBsAg, sino también iniciar o completar el esquema de inmunización de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) de la gestante susceptible, con una vacuna segura y eficaz.

En nuestro país a partir de noviembre del año 2000, se incorporó en el Calendario Nacional Obligatorio (Resol. Nro. 940/00) la inmunización de todos los recién nacidos y a partir del año 2012, se estableció la vacunación universal en otros grupos etarios. Esto implica que las gestantes nacidas previo al año 2000, podrían no estar inmunizadas y deberían recibir un esquema completo. Evaluar vacunación previa en toda gestante. [22]

La transmisión vertical se produce en el 95% de los casos en el momento del parto y el 5% restante intraútero.

Al igual que la población general, 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, plaquetas, transaminasas y el panel viral (HBeAg, anti-HBe y Carga viral). Si la gestante presenta enfermedad hepática avanzada, el tratamiento debería realizarse antes y durante la gestación, siendo tenofovir disoproxil fumarato (TDF) la droga de elección. Si la paciente ya recibía tratamiento con nucleosidos análogos al momento de diagnosticarse el embarazo, la recomendación es continuarlo. Si recibía tratamiento con entecavir (ETV), debe rotarse a TDF.

Sin embargo, el riesgo de infección del recién nacido dependerá de la infectividad del suero materno determinada por la carga viral materna (>10^8 copias se asocian a mayor riesgo de transmisión) y por la presencia de HBeAg (70 a 90% vs 10 a 40% en mujeres con HBeAg negativo).

Para la prevención de la infección neonatal se aconseja evaluar la carga viral precozmente. Si el mismo es mayor a 10^6 copias/mL (>200.000 UI/mL) debe iniciarse tratamiento con TDF 300 mg/día o tenofovir alafenamida (TAF) 25 mg/día entre las 28-32 semanas de gestación **BI**. Debería considerarse iniciar en el segundo trimestre, en mujeres con niveles muy altos de ADN- VHB, caso contrario, es posible que no se alcancen niveles de carga viral seguros en el momento del parto. [22,23]

En aquellos casos en los que la carga viral materna no cumpla criterios de tratamiento, debe repetirse a partir de las 28 semanas de gestación para constatar la persistencia de títulos bajos.

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.

Recién nacido: la ausencia de inmunoprofilaxis adecuada conlleva un riesgo de infección crónica en el 90% de los neonatos que adquieren la infección. Todo recién nacido debe recibir una dosis de **vacuna monovalente contra la hepatitis B** al momento de nacer.

Además, a todo hijo de gestante con HBsAg positivo, independientemente del tratamiento materno recibido, se le indicará **gammaglobulina hiperinmune contra hepatitis B** (dosis de 0,5 mL intramuscular) en las primeras 12 horas de vida (esta puede utilizarse hasta los 7 días de vida, teniendo en cuenta que la demora en la colocación disminuye su eficacia), esta medida reduce el contagio del 90% a menos del 10%.

Los casos de falla con esta doble protección pueden ocurrir en madres HBeAg positivas con altos niveles de ADN- VHB (mayor a 200.000 UI/mL) al momento del parto. [22]

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 y testear la respuesta serológica al finalizar el mismo.

La lactancia materna no está contraindicada en neonatos que reciben inmunoprofilaxis, incluso cuando la madre se encuentre en tratamiento con tenofovir.

En las pacientes con VHB que están programando un embarazo, así como en las pacientes con embarazo reciente y que están bajo tratamiento, no se recomienda la suspensión del mismo por riesgo de reactivación posterior. [22]

No se debe olvidar el tamizaje de la pareja y demás convivientes para detectar nuevos casos o iniciar la vacunación de los susceptibles.

Recomendar el uso de preservativo hasta completar el esquema de vacunación, y las medidas de prevención habituales (no compartir máquinas de afeitar, cepillos de dientes ni otros elementos cortopunzantes), al igual que el testeo de otras ITS que compartan las vías de transmisión.

VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) [24,25]

La prevalencia mundial de la infección por el VHC en personas gestantes es de 1,7 a 3,6%. Las regiones con mayor prevalencia son Europa del Este y Mediterránea (6,2%), África (2,35%) y Norteamérica (2,09%), mientras que en Latinoamérica y el Caribe es de 1,62%. [26]

Algunos factores de riesgo para infección por el VHC en gestantes son: mayor edad, menor nivel educativo, multiparidad, tener más de una pareja sexual, antecedente de transfusiones sanguíneas, cirugía, procedimientos odontológicos, abortos, tatuajes, piercings, ser usuaria de drogas intravenosas e inhaladas, infección por el VIH, VHB y otras ITS. [26]

La infección por el VHC se asocia a complicaciones obstétricas tales como colestasis intrahepática, parto pretérmino, placenta previa, desprendimiento de placenta, rotura prematura de membranas, sangrado vaginal y muerte. Por otro lado, los recién nacidos de gestantes con VHC pueden tener bajo peso al nacer, prematuridad, muerte fetal y ser pequeños para la edad gestacional. [27-31]

La tasa de transmisión perinatal es variable, estimada en alrededor del 5% (4 a 6 %), con mayor posibilidad en gestantes virémicas y aumenta a 10% en la coinfección con VIH. No se conoce el papel de la coinfección con el VHB. Los factores que se asocian a mayor riesgo de transmisión son la carga viral materna elevada, la rotura prematura de membranas de >6 horas de evolución, el monitoreo fetal invasivo, la contaminación intraparto con secreciones infectantes, y el segundo recién nacido en un parto gemelar.

La transmisión ocurre con mayor frecuencia en el periparto, no encontrándose ningún beneficio con la realización de cesárea. La lactancia materna no está contraindicada salvo lesiones en el pezón o coinfección con el VIH. **BI**

- ☐ El screening de VHC en personas gestantes debe realizarse de manera universal idealmente en la primera consulta prenatal **BI**. [32]
- ☐ Debe realizarse la detección de anticuerpos contra VHC mediante ELISA. **BII**
- ☐ Un resultado negativo descarta la infección. Un resultado positivo debe confirmarse con la determinación de la carga viral de VHC. **BII**
- ☐ En las personas gestantes con serología para VHC reactiva se recomienda realizar la carga viral de VHC y pruebas de función hepática para determinar el riesgo de transmisión materno-neonatal y el grado de compromiso hepático. **BI**
- ☐ Se recomienda medir la carga viral plasmática en el período postparto por la posibilidad de aclaramiento viral espontáneo.

- ☐ Las gestantes con infección por el VHC y cirrosis tienen un mayor riesgo de complicaciones obstétricas (preeclampsia, hemorragias, cesárea y muerte) y neonatales (parto pretérmino, bajo peso al nacer y muerte neonatal).

Tratamiento [25]

- ☐ En mujeres en edad reproductiva y con infección por el VHC 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 VHC deben ser reevaluadas luego del parto con carga viral para determinar la curación espontánea de la infección. **BI**

Prevención [25,33,34]

- ☐ Toda gestante con infección por el VHC 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 VIH. **BI**
- ☐ Se sugiere la utilización de preservativo durante la gestación en el caso de pareja sexual VHC 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 (VPH)

La infección por el VPH es la ITS más frecuente y se estima que casi todas las personas sexualmente activas han tenido contacto con este virus. Sin embargo, un alto porcentaje controla la infección y no presenta manifestaciones clínicas.

Los factores de riesgo descritos para su adquisición son el inicio de las relaciones sexuales antes de los 17 años de edad, tener más de 5 parejas sexuales a lo largo de la vida sexualmente activa, tener un bajo nivel socioeconómico y educativo, no haber tenido embarazos, entre otros. [35]

Se estima que la prevalencia de infección por el VPH en personas gestantes es de alrededor del 30% (27 a 34%), variando de 20% en Europa a 46% en África y en las Américas. Por otro lado, entre las gestantes viviendo con VIH, la prevalencia alcanza el 65% (43- 84%). [35,36]

La prevalencia de lesiones es mayor durante el primer y segundo trimestre, en comparación con el último trimestre de la gestación (RR 1,11 y 1,22, respectivamente). [35]

Los tipos de VPH aislados en gestantes son 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 y 52. Siendo 16 y 18 los más frecuentes. [35]

La infección por el VPH puede asociarse a retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), rotura prematura de membranas, cambios placentarios, aborto y parto pretérmino. [35-43]

La transmisión desde una gestante infectada a su neonato varía de 4 a 70%. La mayoría de las infecciones se asocian a parto vaginal. La cesárea electiva reduce, pero no elimina el riesgo de transmisión debido a que el virus puede llegar al feto por vía ascendente, transplacentaria y por diseminación hematógena. Por lo tanto, no existe por el momento una recomendación clara sobre la realización de cesárea electiva para evitar la transmisión materno-neonatal. En cambio, se encuentra indicada cuando existe obstrucción del canal de parto o riesgo de sangrado grave. [40-43]

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 en la persona gestante, aunque hasta el momento no se ha demostrado la presencia de eventos adversos graves en relación a la gestación en aquellas personas que han recibido esta vacuna inadvertidamente durante la gestación. **BII**

LINFOGRANULOMA VENÉREO (LGV), GRANULOMA INGUINAL Y CHANCRO BLANDO [8]

Linfogranuloma venéreo: el diagnóstico no difiere de la persona no gestante. El tratamiento recomendado es azitromicina 1 gramo por semana durante tres semanas. Se recomienda el test de cura (NAAT) a las 4 semanas de terminado el tratamiento para documentar la erradicación de la infección.

Granuloma inguinal o Donovanosis: la metodología diagnóstica no difiere de la persona no gestante. El tratamiento de la gestante 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 la gestación. Debe realizarse seguimiento de la infección hasta la resolución de los síntomas.

Chancro blando o chancroide: el diagnóstico no difiere de la persona no gestante. El tratamiento recomendado es azitromicina 1 gr vía oral única dosis o ceftriaxona 250 mg intramuscular única dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, et al. Syphilis in the modern era: an update for physicians. Infect Dis Clin North Am. 2013;27:705–22.

2. La Iniciativa ETMI Plus 2010-2021. Fecha de última consulta: 20 de junio de 2024. Disponible en: https://www.paho.org/es/iniciativa-etmi-plus-2010-2021

3. Boletín n° 41 de Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Año XXVII. Diciembre de 2024. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación.

4. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, hepatitis B y Chagas. Iniciativa ETMI- Plus. Fecha de última consulta: 20 de junio de 2024. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/algoritmos_d_diag_y_trat_ip_vih_sifilis_vhb_y_chagas_2662024_0.pdf

5. Lin JS, Eder ML, Bean SI. Screening for Syphilis Infection in Pregnant Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;320:918–25.

6. 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 de VIH-SIDA/ETS. Fecha de última consulta: 20 de junio de 2024. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/documento-utilizacion-penicilina-benzatinica-como-tratamiento-para-prevencion-sifilis

7. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, et al. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. JAMA. 2019;321:188–99.

8. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70:1–187.

9. Deshpande S, Kallioinen M, Harding K. Routine antenatal care for women and their babies: summary of NICE guidance. BMJ 2021. 29;375:n2484

10. Gao R, Liu B, Yang W, et al. Association of Maternal Sexually Transmitted Infections With Risk of Preterm Birth in the United States. JAMA Netw Open. 2021;4:e2133413.

11. Ravindran J, Richardson BA, Kinuthia J, et al. *Chlamydia*, *Gonorrhea*, and Incident HIV Infection During Pregnancy Predict Preterm Birth Despite Treatment. J Infect Dis. 2021;224:2085–93.

12. Dutra K, Lazenby G. An Update on *Gonorrhea* and *Chlamydia*. Obstet Gynecol Clin North Am. 2023;50:299–310.

13. Batteiger TA, Rietmeijer CA. Herpes Simplex Virus: A Practical Guide to Diagnosis, Management, and Patient Counseling for the Primary Care Clinician. Med Clin North Am. 2024;108:311–23.

14. 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.

15. Ferreira CV, Sobrero H, Moraes M, et al. Guía para el abordaje de la mujer embarazada y el recién nacido expuesto o infectado por virus herpes simple. Enfoque prenatal y neonatal. Arch Pediatr Uruguay. 2021;92:2

16. Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein JO. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Elsevier Health Sciences; 2015. 1272 p.

17. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. Obstet Gynecol. 2003;102:1396–403.

18. Schumann JA, Plasner S. Trichomoniasis. StatPearls Publishing; 2023.

19. 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.

20. Howe K, Kissinger PJ. Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. Sex Transm Dis. 2017;44:29–34.

21. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67:370–98.

22. Guía de Hepatitis B. Sociedad Argentina de Hepatología. 2021. Disponible en: https://www.sahe.org.ar/es/consensos-guias

23. Badell ML, Prabhu M, Dionne J, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine: Hepatitis B in pregnancy: updated guidelines. Am J Obstet Gynecol. 2024;230:B2–11.

24. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;59:765–73.

25. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, et al. Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2023;ciad319.

26. Abbasi F, Almukhtar M, Fazlollahpour-Naghibi A, et al. Hepatitis C infection seroprevalence in pregnant women worldwide: a systematic review and meta-analysis. E Clinical Medicine. 2023;66:102327.

27. Kushner T, Djerboua M, Biondi MJ, et al. Influence of hepatitis C viral parameters on pregnancy complications and risk of mother-to-child transmission. J Hepatol. 2022;77:1256–64.

28. Safir A, Levy A, Sikuler E, et al. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome. Liver Int. 2010;30:765–70.

29. Money D, Boucoiran I, Wagner E, et al. Obstetrical and neonatal outcomes among women infected with hepatitis C and their infants. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36:785–94.

30. Huang QT, Hang LL, Zhong M, et al. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: A meta-analysis of observational studies. Medicine. 2016;95:e4777.

31. Shen GF, Ge CH, Shen W, et al. Association between hepatitis C infection during pregnancy with maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27:3475–88.

32. Andes A, Ellenberg K, Vakos A, et al. Hepatitis C Virus in Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. Am J Perinatol. 2021;38:e1–13.

33. Dibba P, Cholankeril R, Li AA, et al. Hepatitis C in Pregnancy. Diseases 2018.;6:31

34. Elrazek A, Saab S, Foad M, et al. Ongoing Transmission of HCV: Should Cesarean Section be Justified? Data Mining Discovery. J Transl Int Med. 2017;5:27–33.

35. Ardekani A, Sepidarkish M, Mollalo A, et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus among pregnant women: a systematic review and meta- analysis. Rev Med Virol 2023;33:e2374

36. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis. 2010;202(12):1789□1799.

37. Araújo MG, Magalhães GM, Garcia LC, et al. Update on human papillomavirus - Part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis. An Bras Dermatol. 2021;96:125–38.

38. Gómez LM, Ma Y, Ho C, et al. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. Hum Reprod. 2008;23:709–15.

39. Wiik J, Nilsson S, Kärrberg C, et al. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. PLoS Med. 2021;18:e1003641.

40. Zouridis A, Kalampokas T, Panoulis K, et al. Intrauterine HPV transmission: a systematic review of the literature. Arch Gynecol Obstet. 2018;298:35–44.

41. Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission – A meta-analysis. J Obstet Gynaecol. 2016;36:10–4.

42. Younes AS, Csire M, Kapusinszky B, et al. Heterogeneous pathways of maternal-fetal transmission of human viruses (review). Pathol Oncol Res. 2009;15:451–65.

43. Freitas AC, Mariz FC, Silva MAR, et al. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. Clin Infect Dis. 2013;56:1451–6.

Capítulo 21

RECOMENDACIONES DE MANEJO DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EMERGENTES

Autores:

Mpox
Iael Altclas, José Barletta

ECTOPARASITOSIS
Vanesa Roldán

INFECCIONES POR ENTEROPATÓGENOS
Ignacio Tourón, Romina Mauas

INFECCIONES por Neisseria *meningitidis*
Martín Brizuela, Mara Huberman, Romina Mauas

sadi

Introducción y epidemiología

La Mpox (anteriormente denominada viruela símica o *monkeypox*) es una zoonosis vírica endémica en regiones de África, causada por el virus *Monkeypox* (Mpox) que se caracteriza por un compromiso cutáneo (exantema vesicular) predominante y por síntomas similares a los de la viruela típica. [1]

Mpox es un virus ADN de doble cadena perteneciente al género *Orthopoxvirus* de la familia *Poxviridae*. Desde la erradicación de la viruela en el año 1980, se convirtió en la principal causa de brotes por *Orthopoxvirus* en humanos, aunque con una evolución más benigna y con una menor letalidad asociada. Sus hospedadores habituales son los roedores y primates no humanos. [1]

A partir del brote ocurrido en 2022 y 2023, se observaron cambios en el comportamiento del virus a nivel global incluyendo la Argentina. Específicamente, la transmisión comunitaria sostenida ocurrió fundamentalmente por transmisión de persona a persona por contacto estrecho y en particular sexual. Esto podría ser atribuible a cambios genómicos en el Mpox, sumado a diferentes situaciones como enfermedad en personas con vacunación contra la viruela (aplicada en nuestro país a todas las personas nacidas hasta el año 1978), disminución de las medidas de prevención para COVID-19 (menor utilización de barbijos o distanciamiento social), viajes, aumento de las interacciones sociales y de planes masivos. Una característica distintiva de este brote es que, en el 95% de los casos notificados fue posible vincular la transmisión con una relación sexual.[2,3]

Los casos de Mpox ocurridos a partir de este último brote han afectado desproporcionadamente a hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) y a otras poblaciones clave, lo que sugiere una amplificación en las vías de transmisión típicas del virus. De cualquier manera, se entiende esto como una situación circunstancial, lo que indicaría que puede ir trasladándose también a otras poblaciones y cualquier persona expuesta a la Mpox debería ser considerada susceptible independientemente de sus prácticas sexuales, su identidad de género o su orientación sexual. [4,5]

A partir de 2023 y 2024, se observó un aumento en el número de casos de Mpox por clado Ib, asociada a transmisión comunitaria sostenida amplificada por redes de trabajo sexual. Aunque se ha reportado que el clado Ib podría asociarse tanto a mayor gravedad y complicaciones como a mayor posibilidad de transmisión a contactos intradomiciliarios (además de transmisión sexual), la información disponible en este sentido es aún muy limitada.

Transmisión

La vía de transmisión de Mpox era clásicamente por contacto directo o indirecto con sangre, fluidos corporales, lesiones de la piel o mucosa de los animales infectados.

La transmisión secundaria o de persona a persona puede producirse mediante el contacto estrecho con secreciones de las vías respiratorias o lesiones cutáneas de una persona infectada, o con objetos contaminados recientemente con los fluidos de la persona infectada o materiales de la lesión.

El virus de la viruela símica se transmite por contacto estrecho con: [5,6]

- lesiones activas de viruela símica en personas o animales: pueden estar en la piel y/o mucosas (yugal, nasofaríngea, anorrectal, vaginal)
- fluidos corporales (saliva, semen, flujo vaginal, sangre)
- materiales contaminados (ropa, sábanas, toallas) de una persona infectada
- secreciones respiratorias (gota)
- transmisión transplacentaria de la persona gestante al feto o a través del canal de parto si hay lesiones activas al momento del mismo

Aunque se ha aislado genoma viral en muestras de semen, no está del todo claro si la transmisión sexual ocurre por el contacto con semen o fluidos genitales infectantes o por el contacto estrecho piel a piel. Sin

embargo, a partir del brote de 2022 y en el contexto actual, la transmisión durante las prácticas sexuales parece ser la forma predominante, aunque también se han reportado casos de transmisión perinatal durante el embarazo o parto, o por contacto cercano con el neonato después del nacimiento. [7]

Clínica

La Mpox suele tener un período de incubación de 6 a 13 días, pudiendo llegar a 21 días.

Suele manifestarse, inicialmente, con una o varias lesiones cutáneas, con predominio en el área anogenital, extremidades, cara o una combinación de todas estas. Los síntomas prodrómicos sistémicos suelen ser fiebre, malestar general, y astenia, entre otros.

Puede dividirse en 2 fases:

1. Fase prodrómica: entre el día 1 y 5 desde el contacto con el virus. Se presenta con fiebre, letargo, astenia, mialgias, cefalea intensa, linfadenopatías (característico y que suele servir como diagnóstico diferencial de otras entidades similares), artralgias y malestar general.

2. Fase de síntomas orofaríngeos y cutáneos: faringitis, odinofagia, epiglotitis y lesiones orales o en las amígdalas, en particular en los casos de transmisión durante prácticas sexuales orales. Las lesiones cutáneas suelen aparecer algunos días después desde el inicio de los síntomas prodrómicos (aunque pueden ocurrir en simultáneo) y tienden a concentrarse en la región genital, anal, cara y extremidades. La localización y el número de las lesiones es muy variable y parece depender al menos en parte del sitio o sitios de inoculación. Algunas personas solo presentarán una única lesión lo que puede dificultar el diagnóstico, siendo fundamental la sospecha en el contexto clínico-epidemiológico apropiado. Las lesiones cutáneas típicamente evolucionan de máculas a pápulas y a vesículas, luego pústulas y finalmente, costras que se secan y se caen. En total y hasta que se forma una nueva capa de piel, las lesiones pueden durar hasta 3 semanas (o más en personas inmunocomprometidas).[6,8] El dolor puede estar ausente o ser intenso e invalidante. Las lesiones suelen volverse pruriginosas en los momentos de evolución de pústula a costra o de costra a piel sana.

En personas gestantes con diagnóstico de viruela, se han reportado abortos espontáneos o mortinatos. [7]

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se hace con una prueba que permita identificar al virus tomando la muestra directamente de las lesiones de piel o úlceras mucosas. El primer paso para el diagnóstico de Mpox es tener la sospecha y realizar los diagnósticos diferenciales que se crean apropiados según clínica y epidemiología (contacto estrecho con casos confirmados de Mpox, parejas sexuales múltiples, antecedentes de viajes a lugares donde hay brotes en curso, clínica compatible). Es importante considerar como una posibilidad el diagnóstico de Mpox en personas que consultan por síntomas de otras ITS (uretritis, proctitis, chancro, rash maculopapular, etc) o de un síndrome mononucleosiforme y realizar un examen físico exhaustivo en busca de lesiones compatibles. El tipo de muestra recomendada para la confirmación de laboratorio de la Mpox es el material de la lesión cutánea o del lugar donde se encuentre presente según los síntomas. Estas incluyen, entre otras: hisopado del techo o del contenido de vesículas o pústulas, hisopado enérgico del lecho de lesiones ulceradas, costras de lesiones, hisopado rectal (en caso de proctitis), hisopado de fauces (en el caso de faringitis) o biopsia de las lesiones. La técnica mayormente recomendada para la detección del virus es la PCR (*polymerase chain reaction* o reacción en cadena de la polimerasa) debido a que tiene mayor sensibilidad y especificidad que otros métodos. Esta puede ser específica para la detección del virus de la Mpox o general para *Orthopoxvirus*. Debido al contexto epidemiológico actual, una PCR positiva ya sea para Mpox o para *Orthopoxvirus* sin especificar es considerada caso confirmado de Mpox. Los métodos de detección de antígenos o anticuerpos no están recomendados. Es importante consultar previamente a la obtención de la muestra con el laboratorio local y de referencia sobre las condiciones de transporte y almacenamiento de las mismas.

En muchas ocasiones, las lesiones y el cuadro clínico de Mpox pueden ser confundidos, en particular si se presentan en forma conjunta con otras ITS. Dada la alta frecuencia de coinfecciones [9], si existe la sospecha clínica de Mpox, es importante obtener una muestra diagnóstica cuanto antes (en el mismo momento y en el mismo lugar de la consulta clínica) sin esperar el resultado de otras pruebas que se hubieran solicitado para confirmar o descartar otros diagnósticos diferenciales. Deben maximizarse los esfuerzos a nivel programático para derivar muestras y no personas.

Adicionalmente, se recomienda: [10]

- Descartar otras ITS, sobre todo en aquellos casos que se presentan en forma de proctitis o como lesiones únicas o múltiples en el área genital. Es prioritario ofrecer en forma sistemática el test de VIH y otras ITS a todas las personas con sospecha o confirmación de Mpox y a sus contactos y parejas sexuales. No es necesario esperar para ofrecer ninguno de estos tests, y no debe esperarse el resultado de ningún test para solicitar pruebas diagnósticas para Mpox si existe sospecha clínica.
- Dado que las personas con VIH (PcVIH) con enfermedad avanzada, bajo recuento de CD4 o carga viral detectable, tienen mayor frecuencia de complicaciones vinculadas a la Mpox y que es razonable suponer que estas complicaciones sean más frecuentes en quienes no reciben tratamiento antirretroviral, las consultas por sospecha o confirmación de Mpox en PcVIH deben ser una oportunidad para revincular al cuidado a aquellas personas que no estén recibiendo tratamiento. No hay evidencia de que el inicio o reinicio precoz del tratamiento antirretroviral en contexto de Mpox se asocie a mayor riesgo de síndrome de reconstitución inmune u otras complicaciones. [11]
- Debe rastrearse en forma sistemática la elegibilidad para profilaxis post-exposición (PPE) y profilaxis pre-exposición (PrEP) de todas las personas con sospecha o confirmación de Mpox. No es necesario esperar al alta para prescribir PrEP cuando esté clínicamente indicada, aunque debe hacerse énfasis en la importancia de mantener el aislamiento y la utilización de métodos de barrera incluso luego del alta de acuerdo a lo mencionado previamente.
- Descartar otras enfermedades eruptivas (ej: varicela, sarampión, rubéola) en función de la situación epidemiológica y de la sospecha clínica.
- Descartar otras lesiones de piel como sífilis, herpes, sarna y alergia a medicamentos

Diagnósticos diferenciales

En caso de sospecha clínica, resulta importante considerar otros cuadros que puedan coexistir o ser diferenciales de la viruela símica. Algunos de los diagnósticos diferenciales que se deben tener presentes son:

- Sífilis: debe plantearse sobre todo en los estadíos tempranos con la lesión de chancro típica y el rash maculopapular. De cualquier manera, es importante ofrecer siempre una prueba diagnóstica para sífilis en las personas que se presenten con un cuadro clínico compatible con Mpox, ya sea para hacer diagnóstico diferencial o detectar coinfección.
- Infección por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*: son diagnósticos diferenciales en los casos de faringitis y proctitis. Es importante señalar que en muchos casos pueden también coexistir la infección por Mpox con cualquiera de estas.
- Impétigo.
- Herpes simplex tipo I y II (HSV 1 y 2).
- Herpes Zoster.
- Varicela.
- Escabiosis o sarna.
- Molusco contagioso

  En todos los casos, un signo clínico que resulta útil para el diagnóstico diferencial es la linfadenopatía prodrómica, aunque esta también puede estar presente en la sífilis. Es de importancia tener en cuenta que todas estas entidades previamente mencionadas pueden coexistir, por lo que su sospecha o confirmación diagnóstica no debe descartar el diagnóstico de Mpox y viceversa.

Tratamiento

Consideraciones generales

Los síntomas suelen resolver espontáneamente. La atención clínica debe optimizarse al máximo para aliviar

los síntomas, tratar las complicaciones y prevenir las secuelas a largo plazo. En la mayoría de los casos, la Mpox es una infección autolimitada pero que puede causar disconfort significativo que no debería minimizarse. Es importante cuidar la erupción dejando que se seque si es posible o cubriéndola con un apósito húmedo para proteger la zona si es necesario. Debe evitarse tocar cualquier llaga en la boca o los ojos. Se pueden utilizar enjuagues bucales y gotas para los ojos siempre que se eviten los productos que contengan corticoides. Las lesiones de Mpox pueden ser muy dolorosas por lo que es fundamental un manejo apropiado (y de ser necesario agresivo) del dolor. Dado que aún no existe evidencia suficiente respecto de la posibilidad de transmisión por fluidos (seminal, vaginal, rectal), se sugiere el uso de métodos de barrera por al menos 12 semanas desde la curación de las lesiones mucocutáneas. [5]

Tratamiento antiviral específico.

A la fecha, la eficacia de antivirales para tratamiento específico de la Mpox no ha sido evaluada en forma sistemática.

Existe evidencia de que el antiviral tecovirimat, que actúa inhibiendo la proteína p37 de los *Orthopoxvirus* y que fue desarrollado para el tratamiento de la viruela, puede ser eficaz para el tratamiento de casos graves o con alto riesgo de complicaciones. El fármaco no fue aprobado por la European Medicines Agency para el tratamiento de la Mpox y por la US Food and Drug Administration para el tratamiento de la viruela; y existen actualmente varios ensayos clínicos en curso para evaluar con mayor certeza la eficacia y seguridad del fármaco en el tratamiento de la Mpox en distintos escenarios. No está disponible actualmente en Argentina.

Pronóstico

Es importante remarcar que las personas dejan de transmitir el virus a través de las lesiones en el momento que debajo de estas se vea piel sana y no tienen síntomas sistémicos. No está determinado si luego se pudiera seguir transmitiendo, por ejemplo, por fluidos corporales como el semen, pero debería considerarse recomendar el uso de métodos de barrera como el preservativo durante las relaciones sexuales y abstenerse de donar sangre, semen o cualquier otro tejido durante al menos 12 semanas después de la curación. [5]

Por lo general, la enfermedad suele ser autolimitada y las complicaciones o casos graves que requieran internación son una rareza, aunque puede ser necesario un abordaje agresivo para manejo del dolor.

En caso de presentarse, las complicaciones son más frecuentes en personas inmunocomprometidas (personas trasplantadas de órgano sólido o de células hematopoyéticas, personas con VIH con infección no controlada o CD4≤200 cél/mm^3, personas en tratamiento con inmunomoduladores o corticoides a altas dosis entre otras), niños y niñas menores de 8 años y personas gestantes. La tasa de letalidad es de 3 a 6%. [6]

Algunas complicaciones pueden incluir: dolor intenso que dificulta la deglución y/o la defecación, retención aguda de orina, infecciones secundarias como sobreinfección de piel y partes blandas, lesiones necróticas que requieren desbridamiento quirúrgico, bronconeumonía, sepsis, encefalitis, mielitis, afectación ocular con conjuntivitis o queratitis con pérdida de la visión. Las secuelas a largo plazo, por otro lado, pueden incluir estenosis cicatrizal, cicatrices atróficas y alopecia en parches, entre otras.

La necesidad de analgesia e hidratación parenteral puede ser un motivo frecuente de hospitalización. Otras causas de internación pueden ser las infecciones graves o necrotizantes de piel y partes blandas, faringitis severas que limitan la ingesta, lesiones oculares graves, insuficiencia renal aguda y miocarditis.

Vacunas

El control de los brotes de Mpox se basa principalmente en medidas de salud pública que incluyen la vigilancia, la identificación oportuna de los casos, el rastreo de los contactos, el aislamiento y la atención de las personas afectadas y la participación comunitaria en los procesos de toma de decisiones en el nivel programático. La vigilancia epidemiológica debe intensificarse para proveer la información suficiente para identificar a las personas con mayor riesgo de infección y, por lo tanto, la prioridad si se llevara a cabo la vacunación. Las vacunas contra la viruela producidas y utilizadas con éxito durante el programa de erradicación intensificada se denominan vacunas de primera generación y ya no están disponibles en el mundo. Las vacunas de segunda y tercera generación desarrolladas al final de la fase de erradicación y posteriormente son producidas mediante técnicas de cultivo celular. Las vacunas de segunda generación utilizan cepas del virus vaccinia replicantes,

mientras que las de tercera generación usan cepas de vacunas más atenuadas del virus vaccinia (LC16) o de virus cepas de virus vaccinia no replicativas (MVAa). Actualmente, se utiliza en Canadá, Estados Unidos y en la Unión Europea la vacuna basada en una cepa del virus vaccinia, conocido genéricamente como cepa nórdica bávara de Ankara modificada de vaccinia, o MVA-BN. Se estima que la vacunación contra la viruela podría brindar protección cruzada contra la viruela símica. Su producción a nivel mundial es limitada ya que está dirigida a la inmunización en áreas endémicas y poblaciones especiales específicamente seleccionadas. Al momento de edición de esta guía, la vacuna disponible no ha sido precalificada por la OMS. [12]

Actualmente, no se recomienda la vacunación masiva ni de la población general, pero puede considerarse su indicación a las poblaciones más afectadas en función de la disponibilidad de recursos y la epidemiología local. En este sentido, el grupo técnico asesor de la OMS (SAGE) recomienda a la fecha y en función de la disponibilidad considerar la vacunación:

- Ante un brote, la vacunación de personas en alto riesgo de exposición en el área donde ocurre. Se podría considerar como población a vacunar:
  - Adultos y niños en un área geográficamente definida o comunidad con riesgo documentado de exposición sostenida
  - Trabajadores/as sexuales; hombres que tienen sexo con hombres con múltiples parejas sexuales; u otros individuos con prácticas sexuales de riesgo.
  - Personal de salud con riesgo repetido y sostenido de exposición
  - Contactos conocidos de una persona con Mpox (idealmente dentro 4 días de la primera exposición), estos contactos pueden incluir niños y otras personas en el hogar o en entornos congregados (como prisiones, escuelas, centros de salud o centros residenciales).
- Fuera de brote al personal de laboratorio que trabaja con orthopoxvirus (revacunación cada 2-5 años)

Tabla 1. Vacunas disponibles (Recomendaciones clínicas para el abordaje de la viruela símica con enfoque de prevención combinada. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Año 2022)

	JYNNEOS/INVAMUNE/IMVANEX	ACAM2000
Plataforma	Vacuna de 3° generación de virus vaccinia no replicante en las células humanas.	Vacuna de 2° generación de virus vaccinia vivo atenuado que es capaz de replicarse.
Administración	Dos dosis por vía subcutánea (0,5 mL) con 28 días de diferencia (intervalo 24 a 35 días). *Personas que hayan recibido la primera dosis y luego se infecten con Mpox no deben recibir la 2da dosis, excepto inmunocomprometidos donde puede evaluarse.	Única dosis percutánea a través de una técnica de punción múltiple con una aguja bifurcada.
Respuesta inmunitaria máxima	14 días después de la 2da dosis	4 semanas
Reacciones adversas	Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, hinchazón y enrojecimiento. La fatiga, el dolor de cabeza y el dolor muscular son los EA sistémicos más frecuentes.	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el lugar de la inyección; fiebre; sarpullido; linfadenopatías. *Puede causar miocarditis y pericarditis. En ensayos clínicos, aproximadamente 1 de cada 175 personas que recibieron la vacuna por primera vez tuvo miocarditis y/o pericarditis dentro de las 3 semanas posteriores a la vacunación.
Contraindicaciones	Reacción anafiláctica a una dosis previa	Menores de 12 meses Inmunodeficiencia congénita o adquirida Eczema u otras afecciones exfoliativas de la piel Enfermedad cardiaca Enfermedad ocular tratada con esteroides tópicos
Precauciones	Reacción alérgica grave a la gentamicina o ciprofloxacina. Reacción alérgica grave a la proteína de pollo o huevo.	
Administración en embarazo y lactancia	Sin contraindicación	Contraindicada

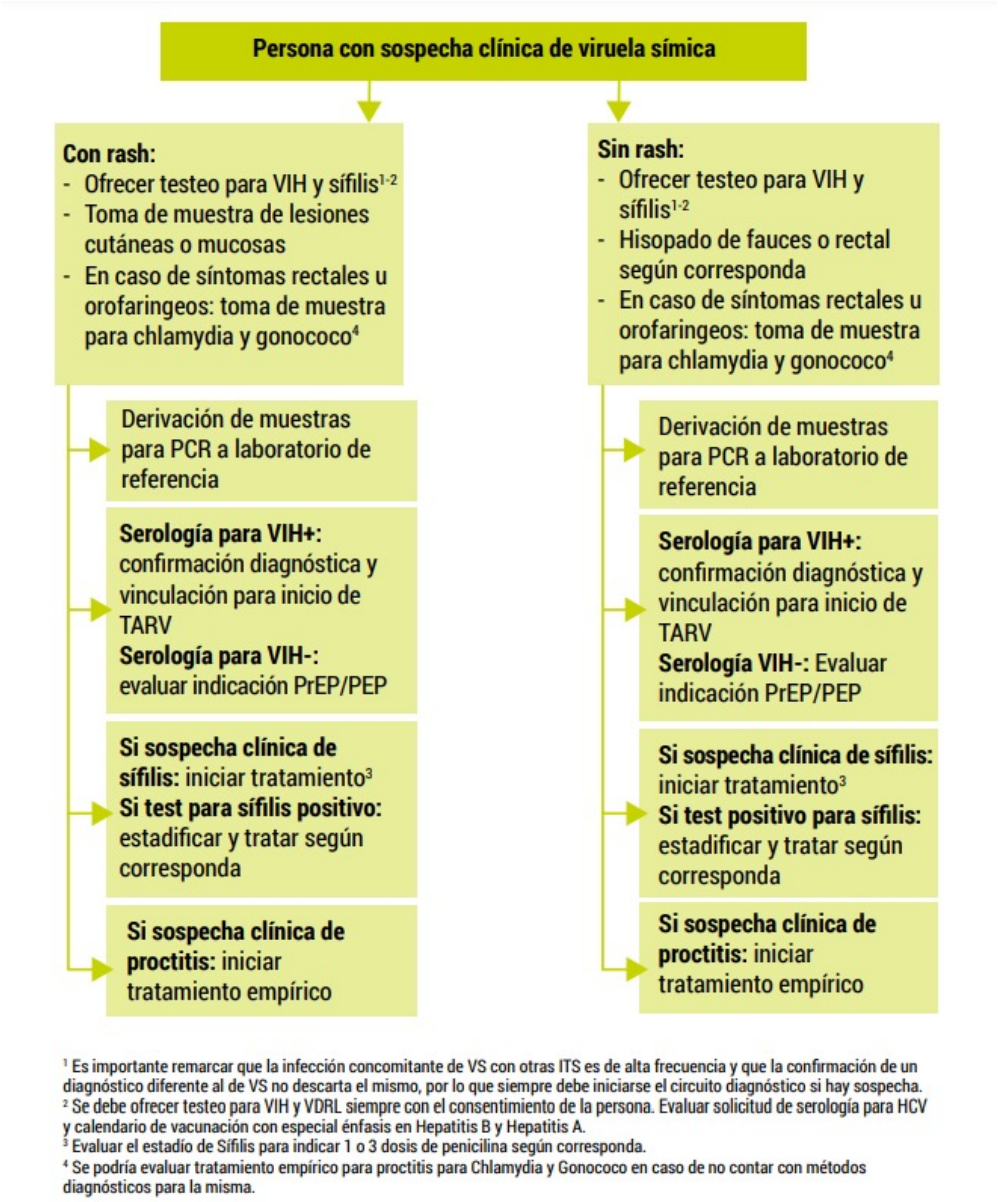


Figura 1. Recomendaciones clínicas para el abordaje de la viruela símica con enfoque de prevención combinada. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Año 2022

ECTOPARASITOSIS

A. ESCABIOSIS

Introducción

La escabiosis o sarna humana, es una enfermedad cosmopolita, que puede afectar a cualquier grupo etario. Su vía de transmisión requiere del contacto piel a piel sexual o no. Con menos frecuencia puede transmitirse por fómites, sobre todo, en situaciones de alta carga parasitaria como es el caso de la sarna costrosa, una forma clínica observada en la población inmunocomprometida. [13,14]

Epidemiología

La prevalencia mundial se estima en aproximadamente 200 millones de personas, con una incidencia de 455 millones de casos por año. La sarna fue categorizada como una "enfermedad tropical desatendida" por la OMS. [15,16]

Etiología

El agente etiológico es el ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Este parásito obligado, completa su ciclo de vida en el ser humano. Las hembras una vez apareadas excavan en la epidermis y ponen sus huevos, que luego de 2 a 3 días eclosionan y se convierten en adultos en dos semanas. Fuera del huésped los parásitos adultos pueden sobrevivir hasta 24-36 hs. [13,15]

Fisiopatología

El síntoma cardinal es el prurito intenso que aumenta por las noches y con el calor, y suele aparecer a las 4 a 6 semanas de la infección. Se origina en una reacción de hipersensibilidad retardada específica de antígeno mediada inmunitariamente contra las sustancias segregadas por los artrópodos a lo largo de su ciclo de vida (proteínas, heces, huevos). Esto explica por qué en las reinfecciones la latencia del prurito es mucho menor. [17]

El signo clínico patognomónico es la madriguera, surcos de trayectoria lineal de 2 mm x 15 mm excavados en la epidermis. Estas lesiones pueden quedar enmascaradas por las excoriaciones por rascado o por sobreinfección bacteriana. Otras lesiones observadas son las pápulas y vesículas. La distribución característica es en región interdigital, muñecas, brazos, piernas, glúteos y cintura. Los nódulos en genitales pueden estar presentes en casos de transmisión sexual. [17]

El cuero cabelludo, la cara, el cuello, las palmas y las plantas pueden estar afectadas en niños pequeños y en huéspedes inmunocomprometidos. [14]

La sarna costrosa también conocida como sarna noruega es una forma grave de presentación observada en huéspedes inmunocomprometidos. Debido a la alta carga parasitaria, es sumamente contagiosa y da lugar a lesiones cutáneas hiperqueratósicas que puede llevar a diagnósticos y tratamientos erróneos, como psoriasis o eczema. [14,18]

Complicaciones

Puede producirse la sobreinfección por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes,* originando lesiones de impétigo.

Diagnóstico

- Diagnóstico clínico: en base a la sintomatología, historia clínica sugestiva, distribución y visualización de lesiones características.
- Diagnóstico específico: el estándar de oro del diagnóstico es la visualización del ácaro bajo un microscopio óptico en una muestra proveniente de raspados de piel de los surcos. Es una técnica que insume tiempo y no está habitualmente disponible en el lugar de atención. Otra técnica para la visualización no invasiva es la dermatoscopia, mediante dispositivo portátil con aumento de 10x. En profesionales entrenados, la sensibilidad es mayor que la microscopía. [19]

Tratamiento

El objetivo del tratamiento no se limita a la eliminación de los parásitos y sus huevos, también se requiere mitigar los síntomas, prevenir la reinfección, la propagación y las complicaciones infecciosas de la enfermedad.

Los tratamientos escabicidas disponibles son tópicos, a excepción de la ivermectina.

Método de aplicación:

Recortar las uñas antes de la aplicación. Eliminar las costras, en la medida de lo posible, antes de la aplicación, en formas costrosas o hiperqueratósicas.

Aplicar en todas las áreas del cuerpo desde el cuello hacia abajo y dejar actuar por 8 a 14 horas. Quitar el producto en la ducha una vez transcurrido el tiempo de contacto recomendado.

Para reducir la propagación, todas las personas convivientes y parejas sexuales deben recibir tratamiento, incluso si no presentan síntomas.

La ropa, ropa de cama, toallas y otros artículos deben lavarse a máquina (a 50 °C o más), o conservarlos en el congelador a -10 °C durante 5 horas, o bien lavarse en seco, o sellarse y almacenarse en bolsas de plástico durante 8 días. [19]

- Crema de permetrina al 5%: piretroide neurotóxico que bloquea los canales de sodio. Su actividad ovicida es dudosa. Repetir la aplicación dentro de los 7 a 14 días. Es de primera elección en adultos, con igual eficacia que la ivermectina. Primera elección en mayores de 2 meses de edad y durante el embarazo y la lactancia. [20]

- Emulsión/loción de benzoato de bencilo al 10-25%: de 1 a 12 años en una concentración de 5% a 10%, en mayores de 12 años en concentración de 10% a 25%. Aplicación tópica durante 3 días consecutivos. Repetir el ciclo a los 7 días. Tiene una eficacia comparable a la ivermectina oral. [21]

- Ivermectina vía oral 200 ug/kg: lactona macrocíclica que produce bloqueos neurotóxicos de canales de cloro. Sin actividad ovicida. Dosis única y repetir en 7 a 14 días. Ingerir con alimentos grasos. Eventos adversos: neurotoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven-Johnson. Es de primera elección para niños con un peso > 15 kg. No está recomendado durante el embarazo. [17]

- Ivermectina loción 1%: No disponible en Argentina

- Azufre: acción queratolítica y escabicida. Tiene actividad ovicida. Presentación: vaselina, emulsión o loción al 10% y 5% (en personas menores de 1 año). Se usa mediante aplicación tópica durante 3 días consecutivos. Repetir el ciclo a los 7 días. Eventos adversos: dermatitis, eczema. De primera elección en lactantes < 2 meses. Está recomendado en el embarazo. [16,22]

El tratamiento es eficaz en la mayoría de los casos. Tener presente que el prurito suele empeorar durante 1 a 2 semanas después de comenzar el tratamiento. [13,16,19]

B. SARNA COSTROSA (SARNA NORUEGA)

En esta entidad la piel está infectada con miles o millones de ácaros, a diferencia de la sarna clásica, donde la infestación se limita a entre 10 a 15 ácaros. Puede ser la forma de presentación en población inmunocomprometida por VIH o por tratamientos inmunosupresores. Hay informes de casos entre personas con lepra lepromatosa debido a una inmunidad defectuosa mediada por células T. [17]

Debido a lo singular de esta forma de presentación clínica, la hiperinfestación, el estado inmunológico del huésped, la piel hiperqueratósica de difícil penetración con escabicidas tópicos y la gran cantidad de contactos infectados por su alta contagiosidad; se recomienda un tratamiento combinado de escabicidas tópicos y orales asociado a las pautas de prevención de propagación anteriormente detalladas para el entorno de la persona y sus contactos.

El tratamiento tópico debe repetirse diariamente durante una semana y luego cada 48 horas hasta la curación definitiva.

Algunos expertos recomiendan administrar ivermectina oral (200 µg/kg/dosis) que se pueden dar en tres

dosis (los días 1, 2 y 8), cinco dosis (los días 1, 2, 8, 9 y 15) o siete dosis (los días 1, 2, 8, 9, 15, 22 y 29), según la gravedad de la infección.[19,23]

Además, en presencia de costras o hiperqueratosis, se deben agregar queratolíticos a los escabicidas.

C. PEDICULOSIS PÚBICA

Es producida por *Pthirus pubis*, conocida como "ladilla" que parasita el vello púbico y con frecuencia cejas, pestañas y axilas; el vello corporal es menos afectado.

Se transmite por contacto sexual y no sexual en convivientes o en situaciones de hacinamiento.

Los huevos se depositan adheridos al pelo, cerca de la piel. Tras la eclosión, una semana después de la puesta, la cubierta vacía puede permanecer sujeta al pelo. Las ninfas alcanzan la madurez y la capacidad de contagio en 2 semanas. No sobrevive 24 hs sin alimentarse de sangre del huésped. [16]

Diagnóstico

Prurito en zonas afectadas y visualización del parásito y/o sus huevos.

Tratamiento

1. Pautas generales:

Aplicación del tratamiento tópico en la zona pilosa afectada (pubis y otras zonas que estén afectadas como perianal, axilas, tronco, cejas, pestañas, barba y bigote). Repetir el tratamiento a los 3-7 días. Eliminar las liendres manualmente. Descontaminar los fómites (ropa personal de cama y baño) en agua caliente o en bolsa cerrada durante 72 hs. Tratar a los contactos afectados y a las parejas sexuales de un mes previo. No compartir ropa y evitar el contacto corporal hasta que el caso y las parejas hayan cumplido el tratamiento. Vigilancia clínica una semana tras el tratamiento. El criterio de curación es la ausencia de piojos y/o huevos viables una semana tras finalizar el tratamiento.

2. Tratamiento farmacológico:

- De primera elección: permetrina al 1% (crema o loción), aplicar en las zonas afectadas, dejar actuar durante 10 minutos y lavar. Puede ser usada en todas las edades y en embarazadas.
- Alternativo: ivermectina oral 250 ug/Kg. Está contraindicada en el embarazo y en menores de 15 kg. [16]

INFECCIONES POR ENTEROPATÓGENOS

Introducción

Las infecciones por bacterias enteropatógenas causan una variedad de enfermedades que incluyen cuadros de diarrea leve hasta episodios de disentería y enterocolitis que pueden desencadenar en casos más graves, síntomas sistémicos y, excepcionalmente, bacteriemia. Son mayormente adquiridas a través de la exposición al agua, alimentos contaminados y heces de personas infectadas.[24]

Aunque esté menos difundida, desde la década de 1970, la vía de transmisión sexual ha adquirido gran importancia debido a brotes producidos en distintos países del mundo por bacterias como *Shigella* spp. y

Campylobacter spp., sobre todo en la población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), y en las décadas posteriores, en personas con VIH (PcVIH) y quienes reciben profilaxis pre-exposición para el VIH (PrEP). [25] La coinfección con otros patógenos como *Chlamydia* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, virus de la hepatitis C (HCV), entre otros, también ha sido descrita. [24]

Epidemiología

Factores de riesgo

I. Demográficos: residir en una ciudad capital o en grandes zonas urbanas facilita los encuentros sexuales casuales, favorecidos también por el acceso masivo a aplicaciones de sexo casual en los últimos años. [25] No obstante, quienes se encuentran en zonas alejadas y con menor acceso a campañas de salud pública no están exentos/as de padecerlas ya que pueden ver dificultada la información para la prevención de las transmisión de esta y otras enfermedades de transmisión sexual. [26]

II. Biológicos: la infección por VIH constituye un factor de riesgo independiente para la adquisición de la infección por enteropatógenos a través de la vía sexual. No estar en tratamiento antirretroviral (TARV) y tener un bajo recuento de linfocitos TCD4 y carga viral plasmática elevada (más de 100.000 copias/mL) aumenta el tiempo de excreción bacteriana y la posibilidad de transmisión. La infección concomitante, o la historia de haber padecido otra infección de transmisión sexual también se asoció con la transmisión sexual de enteropatógenos. [25]

III. Sociales: parejas sexuales ocasionales y múltiples, así como las prácticas orales-anales y la participación de eventos de sexo grupal, se ha asociado a una mayor tasa de infección por *Shigella* en HSH. Esto puede asociarse a la "*seroadaptación*" de las personas recientemente diagnosticadas con VIH, quienes buscan mantener prácticas sexuales con parejas con el mismo estado serológico. El advenimiento de la PrEP, el uso de drogas recreacionales (en particular en el contexto de *chemsex*) y el acceso a fiestas sexuales, favorece el sexo sin uso de preservativo y se asocia a determinadas prácticas que aumentan el riesgo de transmisión de enteropatógenos: sexo oral-anal directo ("*anilingus*") e indirecto a través del uso de juguetes sexuales, del puño de la mano o "*fisting*" (insertivo y receptivo) y coprofilia ("*scat play*"). También hay asociación con el uso de duchas anales y la mala higiene de manos previa y posterior al sexo. [25,26]

Agentes etiológicos

Si bien se han reportado casos producidos por diversos agentes etiológicos como *Campylobacter* sp., *Shigella* sp., *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cystoisospora belli*, *Cryptosporidium* sp., *Microsporidium* sp., *Strongyloides* sp., *Trichuris trichiura*, *E. vermicularis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., describiremos las infecciones producidas por los dos primeros dada su mayor frecuencia. [24]

A. Campylobacteriosis

Campylobacter spp. es un género de bacterias perteneciente a la familia *Campylobacteraceae*. Es un bacilo Gram-negativo móvil, con forma de coma, no esporulado y de crecimiento fastidioso. Su reservorio es el intestino de aves, ganado vacuno y animales domésticos, entre otros. La mayoría de las infecciones son causadas por *Campylobacter jejuni*.

La transmisión a humanos ocurre principalmente a través del manejo inadecuado y consumo de carne mal cocida, leche no pasteurizada o el contacto con heces de animales domésticos. La transmisión sexual interhumana ocurre a través del contacto oro-anal directo o indirecto a través de las manos y el uso de elementos contaminados. Se requiere un inóculo >= 500 UFC de *C. jejuni* para infectar a los seres humanos. [24,27,28]

La infección por *Campylobacter* spp. tiene un período de incubación de 2-4 días (con un máximo de 10 días) y puede causar enteritis y colitis caracterizadas por diarrea acuosa o sanguinolenta, asociada a dolor abdominal, fiebre, y en algunos casos, pérdida de peso. Suele autolimitarse en una semana. De forma menos frecuente, puede causar bacteriemia y manifestaciones extraintestinales. [24,28,29]

B. **Shigellosis**

Shigella spp. es un género de bacterias perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*. Es un bacilo Gram-negativo inmóvil, no esporulado y anaerobio facultativo. El reservorio lo constituyen los seres humanos y algunos primates. La mayoría de los brotes son causados por *Shigella sonnei* y *S. flexneri*. El mecanismo de transmisión de persona a persona se da de la misma forma que en la campylobacteriosis, y menos frecuentemente, a través de la ingesta de alimentos o agua contaminada.

El período de incubación es de 1-3 días y los cuadros clínicos varían desde gastroenteritis autolimitadas a episodios de disentería severa. Se requiere un inóculo de menos de 10 microorganismos para infectar a los seres humanos. [24-26,29,30]

Diagnóstico

El diagnóstico para ambos microorganismos puede realizarse mediante coprocultivo (*Campylobacter* spp. requiere de un medio de cultivo selectivo para su detección e identificación) o pruebas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) disponibles actualmente como paneles gastrointestinales de PCR Multiplex. Sin embargo, el cultivo es la prueba diagnóstica "*gold standard*" para la identificación a nivel de especie y las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos para guiar el tratamiento. [31]

Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano puede evitarse en cuadros leves, mientras se aseguren las medidas de soporte como hidratación y el equilibrio de electrolitos.

La evidencia apoya el uso de antibióticos para tratar la diarrea severa o la disentería por *Campylobacter* spp. o *Shigella* sp. Los antibióticos reducen la duración de la fiebre y la diarrea entre 1 y 2 días, y se interrumpe la diseminación de patógenos, lo que reduce el riesgo de transmisión de persona a persona. La ciprofloxacina y la azitromicina por vía oral se consideran como terapia de primera línea en adultos. La ceftriaxona parenteral se recomienda para la Shigellosis en personas gravemente enfermas o inmunocomprometidos (tabla 2). [31]

Cabe destacar que algunas cepas de *Campylobacter* sp. y *Shigella* sp. en HSH se han asociado con resistencia a los antimicrobianos y fracasos del tratamiento. Las diferencias en los patrones de resistencia, principalmente a fluoroquinolonas y macrólidos, complican el diseño de un tratamiento empírico. Es crucial asegurar la toma de muestra para diagnóstico microbiológico en casos sospechosos para guiar el tratamiento y para fortalecer la vigilancia de resistencia a los antimicrobianos, así como de continuar con las investigaciones para comprender los factores que contribuyen a esta resistencia y evaluar la probabilidad de que estos microorganismos compartan determinantes genéticos de la resistencia. [32,33]

Tabla 2. Resumen de los esquemas de tratamiento para las infecciones entéricas

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
Campylobacter spp.	• Azitromicina 1 g monodosis (o 500 mg cada 12 hs.), por vía oral • Azitromicina 500 mg por día, durante 3 días	• Ciprofloxacina 500 mg cada 12 hs., por vía oral, durante 5 días • Eritromicina 500 mg por día, por vía oral, durante 3 días • Doxiciclina 100 mg cada 12 hs., por vía oral, durante 5 días
Shigella sp.	• Terapia oral: - Ciprofloxacina 500 mg cada 12 hs., por vía oral, durante 3 días - Levofloxacina 500 mg por día, vía oral, durante 3 días • Terapia parenteral para enfermedades graves: - Ceftriaxona 1 g cada 24 hs. durante 3 días, IV o IM	• Azitromicina 1 g VO monodosis (o 500 mg cada 12 hs.) • Azitromicina 500 mg VO por día, 3 días • Cefixima 400 mg VO por día, 3 días • Trimetoprima-sulfametoxazol 160/800 comp. c/12 Hs 5 días (si se conoce o se espera una susceptibilidad basada en datos locales)

Medidas de prevención

Todos los adultos sexualmente activos deben recibir asesoramiento sobre la prevención de la adquisición y transmisión de las infecciones entéricas durante las relaciones sexuales.

Es recomendable evitar el contacto directo con las heces, posponer las relaciones sexuales hasta que la diarrea se haya resuelto, y utilizar métodos de barrera de forma correcta y constante, incluyendo cambiar los condones después del sexo anal. Además, realizar una adecuada higiene de manos durante y después de las relaciones sexuales, así como un baño posterior, contribuyen a reducir el riesgo de transmisión de estas enfermedades.

INFECCIONES POR NEISSERIA *MENINGITIDIS*

Etiología y epidemiología

Neisseria meningitidis o meningococo es una bacteria diplococo Gram negativa considerada comensal de la vía aérea con capacidad para producir infecciones invasivas.

Se encuentra colonizando la orofaringe del 5 al 10% de los adultos sanos fuera de períodos epidémicos. La transmisión interhumana se produce principalmente por contacto estrecho o a través de gotas respiratorias desde una persona portadora. [34,35]

La portación orofaríngea asintomática y la enfermedad invasiva causada por cepas capsuladas de meningococo son menos comunes ahora en comparación con la era prevacunal, pero ha aumentado la portación en el tracto respiratorio superior de cepas no capsuladas. [36] También es posible detectar la coexistencia de *N. meningitidis* con *N. gonorrhoeae*. [37,38]

Neisseria meningitidis y *Neisseria gonorrhoeae* provienen de un ancestro no patógeno en común y han evolucionado en dos linajes diferentes con nichos diferentes. Típicamente, el meningococo ocupa la mucosa orofaríngea y el gonococo la mucosa genital. El meningococo puede producir dos entidades asociadas a contacto sexual, que se describen a continuación:

A. Enfermedad meningocócica invasiva (EMI)

Se presenta en brotes epidémicos entre HSH, debida a una cepa hipervirulenta de serogrupo C linaje 11.2 con capacidad para sobrevivir en ambientes anaerobios como el tracto urogenital y anorectal.

Es probable que la transmisión interhumana ocurra a través del contacto físico estrecho, los besos o a través de la dispersión de gotas respiratorias después de un contacto cercano prolongado con un portador de meningococo. [39]

Entre los HSH, es posible que las cepas del complejo clonal 11 (CC11) que colonizan los tractos urogenitales y anorrectales se transmitan a la orofaringe del compañero activo a través del sexo oral. También es posible que puedan invadir directamente el torrente sanguíneo y causar enfermedad invasiva, tras una ruptura en la piel o mucosa urogenital o anorrectal del compañero pasivo durante el sexo oral con un portador orofaringeo o durante sexo anal con un portador urogenital, si bien estas formas no han sido reportadas para enfermedad meningococcica invasiva.

Es importante considerar que se ha reportado que el riesgo de EMI por meningococo C es hasta cuatro veces mayor entre HSH respecto a los hombres que tienen sexo con mujeres (HSM). [40]

B. Uretritis meningocócica

Se han reportado casos asociados a cepas no tipificables pertenecientes a un clado denominado US NmUC (US *Neisseria meningitidis urethritis clade*) que comparte ciertas características con el CC11 productor de

EMI. [41,42] Se han notificado casos en HSH, pero recientemente también en hombres que tienen sexo con mujeres (HSM). En estos episodios, las cepas de meningococo implicadas eran no tipificables, y presentaban una menor capacidad para producir enfermedad invasiva.

El aumento en el número de casos de uretritis por meningococo en HSM fue inicialmente reportado por 2 unidades centinela norteamericanas pertenecientes al proyecto de vigilancia de aislamientos de gonococo (GISP), en Ohio y Michigan. En el brote de Ohio los hombres con uretritis por meningococo reportaron una media de 2 parejas sexuales en los 3 meses previos al episodio y se describieron algunas diferencias epidemiológicas en comparación con aquellos con uretritis gonocócica, como la raza y la orientación sexual: raza negra (81% grupo meningococo vs. 71% grupo gonococo, p=0,08) y HSM (99% grupo meningococo vs 78% grupo gonococo, p<0,01). Otro dato interesante, fue que las personas con uretritis meningocócica reportaron haber tenido sexo oral con una mujer (receptores de sexo oral) más frecuentemente que aquellos con uretritis gonocócica (96% vs. 73%, p<0.01). [38]

Por último, estas cepas han incorporado material genético de gonococo, y esto podría tener implicancia futura en la resistencia antimicrobiana.[43]

Manifestaciones clínicas

La forma de presentación clínica de la uretritis por meningococo es indistinguible de la producida por *N. gonorrhoeae*, con signos y síntomas habituales según el área comprometida. Sin embargo, el mecanismo de transmisión de *N. meningitidis* es único, ya que probablemente se transmite casi exclusivamente durante el sexo oral, desde la microbiota normal del tracto respiratorio superior de la pareja sexual al individuo que finalmente desarrolla uretritis.

En el brote de Ohio, la mayoría de los hombres con uretritis meningocócica presentaron secreción uretral (91% versus 73% en aquellos con uretritis gonocócica), mientras que la coinfección con *Chlamydia* sp. fue más frecuente en el grupo gonococo (24% versus 15% en meningococo). El número de días transcurridos desde el último encuentro sexual varió de 3 a 10 días, con una mediana de 7 días. [38]

Diagnóstico

Existen una serie de desafíos en el diagnóstico de la uretritis meningocócica.

Los métodos tradicionales de cultivo pueden diferenciar *N. meningitidis* de *N. gonorrhoeae,* aunque algunas pruebas bioquímicas de identificación pueden presentar limitaciones. Otros métodos de identificación pueden ser utilizados por los laboratorios de bacteriología clínica como la espectrometría de masas, conocida como *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* (MALDI-TOF MS).

A su vez, las técnicas moleculares como la PCR en tiempo real, están comenzando a jugar un rol importante. Si bien se utilizan en la práctica, hasta la actualidad ninguna PCR ha sido aprobada por entidades regulatorias como la FDA para la detección de meningococo a partir de muestras uretrales o de orina. [36]

Tratamiento

La uretritis meningocócica debe tratarse con el mismo enfoque que la uretritis gonocócica.

Se recomienda emplear ceftriaxona 500 mg (única dosis) por vía intramuscular en caso de contar con el aislamiento microbiológico de meningococo. Si no es posible identificar al meningococo como el agente causal, se recomienda tratar como "síndrome uretral" (*Ver capítulo: Uretritis*).

Contrariamente a lo observado con gonococo, la resistencia generalizada a los antibióticos clínicamente relevantes en *Neisseria meningitidis* sigue siendo infrecuente.

Sin embargo, el clado US NmUC ha adquirido ADN gonocócico a lo largo del tiempo, incluidos los alelos asociados con la disminución a la susceptibilidad antibiótica. A su vez, hay que tener en cuenta que, mientras que los antibióticos recomendados para el tratamiento de la gonorrea parecen seguir siendo eficaces para tratar las infecciones urogenitales relacionadas con US NmUC, los análisis de susceptibilidad fenotípica a los antibióticos se han reportado en un número limitado de casos, y algunos informaron una disminución

de la sensibilidad a penicilina, ciprofloxacina y azitromicina. Existe también evidencia de resistencia a la trimetoprima - sulfametoxazol. [43]

Por lo expuesto previamente, es fundamental implementar un programa de vigilancia de cepas de meningococo aisladas del tracto urogenital/ano-rectal, para monitorear la adquisición de nuevos genes que podrían conferir resistencia a los antimicrobianos.

Prevención

Los contactos estrechos, incluidos los sexuales, con una persona con diagnóstico de EMI deben recibir profilaxis antibiótica con rifampicina, ceftriaxona o ciprofloxacina.

De la misma manera que para los contactos sexuales de gonococo, los contactos sexuales de personas con uretritis meningocócica deben recibir tratamiento antibiótico.

El tratamiento de la portación orofaríngea de meningococo en personas asintomáticas es controvertido. No existe evidencia clara por el momento que avale su uso. Algunas series de casos han reportado el tratamiento antimicrobiano en estos escenarios con el objetivo de reducir la transmisión. Se sugiere una toma de decisión individualizada y compartida, discutiendo potenciales riesgos y beneficios. [19,44,45]

Los CDC de los Estados Unidos recomiendan la administración de dos dosis separadas por al menos 8 semanas de la vacuna tetravalente conjugada contra meningococo (A, C, W, Y) a personas mayores de 18 años de edad viviendo con el VIH, debido al riesgo incrementado de infecciones por dicha bacteria. [44] En nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación recomienda su utilización en esta población según el contexto epidemiológico. Por el momento no tiene una indicación precisa para su aplicación. [46]

Finalmente, la vigilancia epidemiológica y los estudios de brotes asociados a la actividad sexual son fundamentales para entender la dinámica de la transmisión del meningococo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, Heskin J, McOwan A, Tittle V, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of confirmed human Monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, United Kingdom. SSRN Electron J. 2022. Disponible en: https://dergipark.org.tr/en/pub/bshr/issue/72769/1162473. Fecha de última consulta: 16 de julio de 2024.

2. World Health Organization. 2022-24 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global. Fecha de última consulta: 16 de julio de 2024.

3. Boletín epidemiológico nacional. Semana epidemiológica 52. Año 2023. Dirección de epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/salud/boletin-epidemiologico-nacional/boletines-2023. Fecha de última consulta: 20 de julio de 2024.

4. Katoto PD, Muttamba W, Bahizire E, Malembaka EB, Bosa HK, Kazadi DM, et al. Shifting transmission patterns of human Mpox in South Kivu, DR Congo. Lancet Infect Dis. 2024;24:e354–5.

5. Mpox (monkeypox): diagnostic testing. Disponible en: https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-diagnostic-testing. Fecha de última consulta 16 de julio de 2024.

6. Viruela símica (Mpox). Disponible en: http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox. Fecha de última consulta: 16 de julio de 2024.

7. Clinical considerations for Mpox in people who are pregnant or breastfeeding. Disponible en: https://www.cdc.gov/poxvirus/Mpox/clinicians/pregnancy.html. Fecha de última consulta: 30 de julio de 2024.

8. Mpox (poxvirus). Disponible en: https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/. Fecha de última consulta: 16 de julio de 2024.

9. Mauas R, Rolón MJ, Montaldo F, Lopardo G, Fiori A, Tisné A, y col. Caracterización clínica y epidemiológica del brote de viruela símica en Buenos Aires, Argentina: estudio multicéntrico. Disponible en: https://infectologia.info/abstracts/caracterizacion-clinica-y-epidemiologica-del-brote-de-viruela-simica-en-buenos-aires-argentina-estudio-multicentrico/. Fecha de última consulta: 2 de septiembre de 2024.

10. UNAIDS calls for urgent global response to the Monkeypox Public Health Emergency with rights-based public health and equitable access to vaccines. Disponible en: https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2022/july/20220722_Monkeypox. Fecha de última consulta: 30 de julio de 2024.

11. Rodríguez-Aldama JC, Edgar PB, Graciela HS, Jezer Ivan LM, Ana Karen OL, Berenice GF, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Related to ART Initiation in PWH with Mpox: An Observational, Retrospective Study. Open Forum Infect Dis. 2024:8;ofae374.

12. Community experiences of the 2022–2023 Mpox outbreak in Europe and the Americas. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240077287. Fecha de última consulta: 31 de julio de 2024.

13. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:1248–53.

14. Agyei M, Ofori A, Tannor EK, Annan JJ, Norman BR. A forgotten parasitic infestation in an immunocompromised patient-a case report of crusted scabies. Pan Afr Med J. 2020;36:238.

15. Arlian LG, Runyan RA, Achar S, Estes SA. Survival and infestivity of *Sarcoptes scabiei* var. *canis* and var. *hominis*. J Am Acad Dermatol. 1984;11:210–5.

16. Galván-Casas C, Ortiz-Álvarez J, Martínez-García E, Corbacho-Monné M. Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) expert recommendations for the management of sexual transmitted parasitosis. Scabies, and pediculosis pubis. Actas Dermosifiliogr 2024;115:475–92.

17. Vañó-Galván S, Moreno C, Carrillo R, Jaén-Olasolo P. Scabies. Med Clin 2009;132:486.

18. Bergamin G, Hudson J, Currie BJ, Mounsey KE. A systematic review of immunosuppressive risk factors and comorbidities associated with the development of crusted scabies. Int J Infect Dis. 2024;143:107036.

19. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70:1–187.

20. Rosumeck S, Nast A, Dressler C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4:CD012994.

21. Meyersburg D, Welponer T, Kaiser A, Selhofer S, Tatarski R, Handisurya A, et al. Comparison of topical benzyl benzoate vs. oral ivermectin in treating scabies: A randomized study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:160–5.

22. Strong M, Johnstone P. Interventions for treating scabies. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;2007(3):CD000320.

23. Ectoparasitic infections. Disponible en: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/ectoparasitic.htm. Fecha de última consulta: 20 de julio de 2024.

24. McNeil CJ, Kirkcaldy RD, Workowski K. Enteric Infections in Men Who Have Sex With Men. Clin Infect Dis. 2022;74:S169–78.

25. Siddiq M, O'Flanagan H, Richardson D, Llewellyn CD. Factors associated with sexually transmitted *Shigella* in men who have sex with men: a systematic review. Sex Transm Infect. 2023;99:58–63.

26. Simms I, Field N, Jenkins C, Childs T, Gilbart VL, Dallman TJ, et al. Intensified shigellosis epidemic associated with sexual transmission in men who have sex with men- *Shigella flexneri* and *S. sonnei* in England, 2004 to end of February 2015. Euro Surveill. 2015;20.

27. Williamson DA, Chen MY. Emerging and Reemerging Sexually Transmitted Infections. N Engl J Med. 2020;382:2023–32.

28. Kuhn KG, Hvass AK, Christiansen AH, Ethelberg S, Cowan SA. Sexual Contact as Risk Factor for Campylobacter Infection, Denmark. Emerg Infect Dis. 2021;27:1133–40.

29. Mitchell H, Hughes G. Recent epidemiology of sexually transmissible enteric infections in men who have sex with men. Curr Opin Infect Dis. 2018;31:50–6.

30. Richardson D, Devlin J, Fitzpatrick C, Pinto-Sander N. Sexually transmitted *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* in men who have sex with men. Sex Transm Infect. 2021;97:244.

31. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. Shigellosis. Lancet. 2018;391(10122):801–12.

32. Baker KS, Dallman TJ, Ashton PM, Day M, Hughes G, Crook PD, et al. Intercontinental dissemination of azithromycin-resistant shigellosis through sexual transmission: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis. 2015;15:913–21.

33. Heiman KE, Karlsson M, Grass J, Howie B, Kirkcaldy RD, Mahon B, et al. Notes from the field: *Shigella* with decreased susceptibility to azithromycin among men who have sex with men - United States, 2002-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63:132–3.

34. Gold R, Goldschneider I, Lepow ML, Draper TF, Randolph M. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. J Infect Dis. 1978;137:112–21.

35. Cartwright KAV, Stuart JM, Jones DM, Noah ND. The Stonehouse survey. Epidemiology and Infection. 2005;133:S37–9.

36. Burns BL, Rhoads DD. Meningococcal Urethritis: Old and New. J Clin Microbiol. 2022;60:e0057522.

37. Kratz MM, Weiss D, Ridpath A, Zucker JR, Geevarughese A, Rakeman J, et al. Community-Based Outbreak of *Neisseria meningitidis* Serogroup C Infection in Men who Have Sex with Men, New York City, New York, USA, 2010-2013. Emerg Infect Dis. 2015;21:1379–86.

38. Bazan JA, Turner AN, Kirkcaldy RD, Retchless AC, Kretz CB, Briere E, et al. Large Cluster of *Neisseria meningitidis* Urethritis in Columbus, Ohio, 2015. Clin Infect Dis. 2017;65:92–9.

39. Ladhani SN, Lucidarme J, Parikh SR, Campbell H, Borrow R, Ramsay ME. Meningococcal disease and sexual transmission: urogenital and anorectal infections and invasive disease due to *Neisseria meningitidis*. Lancet. 2020;395:1865–77.

40. Lucidarme J, Hill DMC, Bratcher HB, Gray SJ, du Plessis M, Tsang RSW, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. J Infect. 2015;71:544–52.

41. Retchless AC, Kretz CB, Chang HY, Bazan JA, Abrams AJ, Norris Turner A, et al. Expansion of a urethritis-associated *Neisseria meningitidis* clade in the United States with concurrent acquisition of *N. gonorrhoeae* alleles. BMC Genomics. 2018;19:176.

42. Urra E, Alkorta M, Sota M, Alcalá B, Martínez I, Barrón J, et al. Orogenital transmission of *Neisseria meningitidis* serogroup C confirmed by genotyping techniques. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:51–3.

43. Bazan JA, Tzeng YL, Bischof KM, Satola SW, Stephens DS, Edwards JL, et al. Antibiotic Susceptibility Profile for the US *Neisseria meningitidis* Urethritis Clade. Open Forum Infect Dis. 2023;10:ofac661.

44. Immunizations for preventable diseases in adults and adolescents with HIV: Adult and adolescent OIs Disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/immunizations. Fecha de última consulta: 16 de julio de 2024.

45. Morselli S, Gaspari V, Cantiani A, Salvo M, Foschi C, Lazzarotto T, et al. Meningococcal Carriage in "Men Having Sex With Men" With Pharyngeal Gonorrhoea. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:798575.

46. Recomendaciones, manuales y lineamientos. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos. Fecha de última consulta: 20 de julio de 2024.

sadi