

ISBN 978-84-617-6554-6

AEPCC



Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

INFECCIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR



Para la citación de la presente AEPCC-Guía se hará constar:

AEPCC-Guía: Infecciones del tracto genital inferior. Coordinador: Fusté P. Autores: Alsina M., Arencibia O., Centeno C., de la Cueva P., Fuertes I., Fusté P., Galiano S., Martínez Escoriza J.C., Nonell R., Sendagorta E., Serrano M., Vall M.

Revisores-editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp: 1-66. ISBN 978-84-617-6554-6

Copyright@ AEPCC 2016

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), tiene como objetivo fundamental “**promover el conocimiento y la investigación del tracto genital inferior de la mujer**”. En cumplimiento de este objetivo, y sensible a la demanda de los profesionales dedicados a la patología del tracto genital inferior y colposcopia, la AEPCC ha creado las “**AEPCC-Guías**”

Las **AEPCC-Guías** abarcan áreas concretas del conocimiento de la patología del tracto genital inferior caracterizadas por su relevancia e importante repercusión en la práctica clínica. Las **AEPCC-Guías** son documentos basados en la evidencia científica y desarrollados de forma sistemática que pretenden ayudar a los profesionales a consensuar la toma de decisiones en la práctica clínica sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas de un determinado problema de salud.

Los objetivos específicos que se persiguen con las AEPCC-Guías son:

- Fomentar líneas estandarizadas de actuación basadas en la evidencia científica actual y en la información fiable y consensuada.
- Garantizar la equidad de las pacientes a la hora de ser atendidas independientemente de su localización territorial promoviendo la buena praxis.
- Mejorar la efectividad de las intervenciones y la calidad de la atención sanitaria.
- Favorecer la implantación de indicadores de control de calidad o de efectividad clínica.
- Facilitar la toma de decisiones en el ámbito administrativo para los gestores o planificadores de recursos sanitarios.

En definitiva, el rigor metodológico establecido para la elaboración de las **AEPCC-Guías** persigue la elaboración de documentos de excelente calidad científica cuya implementación permita una mejor práctica clínica y un mayor conocimiento de la patología del tracto genital inferior.

2. METODOLOGÍA

La metodología concreta que se ha seguido para la elaboración de las AEPCC-Guías incluye los siguientes aspectos:

- Designación de un Coordinador responsable de la elaboración de la **AEPCC-Guía** por parte de la Junta Directiva de la AEPCC. El coordinador, de acuerdo con la Junta Directiva, nombrará el Comité de Redacción constituido por él mismo, un secretario y los participantes. Los integrantes serán profesionales expertos miembros de la AEPCC o de otras Sociedades Científicas con reconocido prestigio sobre dicho tema.
- Elaboración consensuada del índice.
- Revisión crítica de la bibliografía disponible y asignación de niveles de evidencia.
- Discusión y consenso entre los miembros del Comité para la asignación del grado de recomendación.
- Elaboración del documento.
- Análisis final del documento por parte de un Comité de revisión y edición.
- Edición impresa y en formato on-line de la versión final.
- Difusión de las **AEPCC-Guías** en los Congresos, Cursos y Seminarios organizados por la AEPCC.
- Elaboración de Cursos de Formación Continuada on-line sobre el contenido de las **AEPCC-Guías** que permitan el conocimiento detallado de las mismas y faciliten su aplicación en la práctica clínica diaria (créditos de formación).
- Actualización de la **AEPCC-Guías**.

Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica. Se basan en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, se concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia. Para la elaboración de las **AEPCG-Guías** todas las recomendaciones realizadas han teniendo en cuenta la calidad de la documentación científica actual. La fuerza de la recomendación ha sido consensuada por el Comité responsable de la **AEPCG-Guía** en función de la calidad de los trabajos disponibles.

Para la clasificación de la evidencia científica y el grado y fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Para ello se han seguido las siguientes etapas:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados [“outcomes”]) y definición de las variables de resultado (en cuanto a beneficio y riesgo) para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables clave para tomar una decisión se les asignó una puntuación de 7 a 9; para las variables importantes (pero no clave), de 4 a 6, y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valoró como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos anteriormente descritos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en la tabla 1.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se consideró según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. En los casos en los que la evidencia para todas las variables clave favorecía la misma alternativa y había evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se consideró alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no comportó la disminución del grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos de un determinado procedimiento. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna(-1) o gran(-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

* 1: Subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p.ej: de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p.ej: de alto a bajo);
 ** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >2 (<0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.
 *** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >5 (<0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Tabla 2. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

	FUERTE	DÉBIL
Pacientes	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
Gestores/ Planificadores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

INFECCIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	09	3.2.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	22
2. INFECCIONES FÚNGICAS.....	10	3.2.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	22
2.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología.....	10	3.2.7. Seguimiento.....	22
2.2. Clínica.....	11	3.3. Linfogranuloma venéreo.....	22
2.3. Diagnóstico.....	11	3.3.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	22
2.4. Tratamiento.....	12	3.3.2. Clínica.....	22
2.4.1. Tratamiento de la candidiasis vulvovaginal (CVV) no complicada.....	12	3.3.3. Diagnóstico.....	23
2.4.2. Tratamiento de la CVV complicada.....	12	3.3.4. Tratamiento.....	23
2.4.2.1. CVV recurrente.....	12	3.3.5. Otras consideraciones en el manejo.....	24
2.4.2.2. CVV severa.....	13	3.3.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	24
2.4.2.3. CVV por <i>Candida albicans</i>	13	3.4. Infección por clamidias.....	24
2.4.3. Efectos adversos.....	13	3.4.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	24
2.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	14	3.4.2. Clínica.....	25
2.5.1. Tratamiento de CVV durante el embarazo.....	14	3.4.3. Diagnóstico.....	25
2.5.2. Tratamiento de CVV en pacientes infectadas por VIH.....	14	3.4.4. Tratamiento.....	25
2.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	15	3.4.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	26
3. INFECCIONES BACTERIANAS.....	15	3.4.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	26
3.1. Vaginosis bacteriana.....	15	3.5. Granuloma inguinal.....	26
3.1.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	15	3.5.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	26
3.1.2. Clínica.....	16	3.5.2. Clínica.....	26
3.1.3. Diagnóstico.....	16	3.5.3. Diagnóstico.....	27
3.1.4. Tratamiento.....	17	3.5.4. Tratamiento.....	27
3.1.4.1. Otros tratamientos.....	18	3.5.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	28
3.1.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	19	3.5.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	28
3.1.5.1. Embarazo.....	19	3.6. Lúes (sífilis).....	28
3.1.5.2. Recidivas.....	19	3.6.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	28
3.1.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	19	3.6.2. Clínica.....	28
3.2. Chancroide.....	20	3.6.2.1. Sífilis primaria.....	28
3.2.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	20	3.6.2.2. Sífilis secundaria.....	29
3.2.2. Clínica.....	20	3.6.2.3. Sífilis latente.....	29
3.2.3. Diagnóstico.....	20	3.6.2.4. Sífilis terciaria.....	29
3.2.4. Tratamiento.....	21	3.6.3. Diagnóstico.....	29
		3.6.3.1. Diagnóstico directo.....	29
		3.6.3.2. Diagnóstico indirecto. Pruebas serológicas.....	30

3.6.4. Tratamiento.....	30	4.2.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	45
3.6.4.1. Tratamiento sífilis precoz.....	30	4.2.5.1. Gestación y lactancia.....	45
3.6.4.2. Tratamiento sífilis tardía.....	31	4.2.5.2. Inmunosupresión.....	45
3.6.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	32	4.2.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	45
3.6.5.1. Sífilis en el embarazo.....	32		
3.6.5.2. Sífilis en pacientes VIH.....	32		
3.6.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	32		
3.7. Infección por Gonococo.....	33	5. INFECCIONES PARASITARIAS.....	46
3.7.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	33	5.1. Tricomoniasis.....	46
3.7.2. Clínica.....	33	5.1.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	46
3.7.3. Diagnóstico.....	33	5.1.2. Clínica.....	46
3.7.4. Tratamiento.....	34	5.1.3. Diagnóstico.....	46
3.7.4.1. Tratamiento de las infecciones no		5.1.4. Tratamiento.....	47
complicadas.....	34	5.1.4.1. Nitroimidazoles: metronidazol y	
3.7.4.2. Tratamiento de otras formas de		tinidazol.....	???
infección gonocócica.....	35	5.1.4.2. Alternativas terapéuticas.....	48
3.7.4.3. Tratamiento de segunda línea		5.1.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	48
tras fallo terapéutico.....	35	5.1.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	49
3.7.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	35	5.2. Pediculosis púbica.....	49
3.7.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	35	5.2.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	49
3.7.7. Seguimiento y test de curación.....	35	5.2.2. Clínica.....	49
		5.2.3. Diagnóstico.....	49
4. INFECCIONES VÍRICAS.....	36	5.2.4. Tratamiento.....	49
4.1. Herpes virus simple.....	36	5.2.4.1. Agentes pediculocidas.....	50
4.1.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	36	5.2.4.2. Agentes pediculocidas y ovoides.....	50
4.1.2. Clínica.....	36	5.2.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	50
4.1.2.1. Herpes genital en pacientes		5.2.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	50
inmunodeprimidos.....	37	5.3. Escabiosis (sarna).....	51
4.1.3. Diagnóstico.....	37	5.3.1. Microbiología y etiopatogenia.....	51
4.1.4. Tratamiento.....	38	5.3.2. Clínica.....	51
4.1.4.1. Tratamiento de la primoinfección por		5.3.3. Diagnóstico.....	51
herpes genital.....	38	5.3.4. Tratamiento.....	52
4.1.4.2. Tratamiento del herpes genital		5.3.4.1. Principios generales.....	52
recurrente.....	40	5.3.4.2. Permetrina crema 5%.....	52
4.1.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	41	5.3.4.3. Ivermectina.....	52
4.1.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	42	5.3.4.4. Prevención y control.....	53
4.2. Moluscum contagiosum.....	42	5.3.5. Tratamiento en situaciones especiales.....	53
4.2.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología..	42	5.3.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s.....	53
4.2.2. Clínica.....	43		
4.2.3. Diagnóstico.....	43	6. RESUMEN Y RECOMENDACIONES.....	54
4.2.4. Tratamiento.....	44	7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59

Participantes

INFECCIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

COORDINADOR

Dr. Pere Fusté Brull

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

REVISORES-EDITORES

Dr. Aureli Torné Bladé

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.
Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Dra. Marta del Pino Saladrígues

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.
Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

AUTORES

Cristina Centeno

Unidad de Ginecología Oncológica. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Valle d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Juan Carlos Martínez-Escoriza

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario de Alicante. Facultad de Medicina, Universidad de Alicante, Alicante, España.

Irene Fuertes

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Pere Fusté

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Martí Vall Mayans

Unidad de ITS Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Instituto Catalán de la Salud, Barcelona

Roser Nonell

Instituto Clínico de Ginecología Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic, Barcelona, España

María Serrano Velasco

Unidad de patología del tracto genital inferior. Servicio de ginecología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Elena Sendagorta

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Octavio Arencibia

Sección de Ginecología Oncológica. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, Universidad de las Palmas de Gran Canaria, España.

Mercè Alsina

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Pablo de la Cueva

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Sagrario Galiano Mejías

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

1. Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un problema de salud pública mundial. Según datos de la OMS, cada día se infectan más de un millón de personas en todo el mundo y cada año más de 350 millones adquieren clamidiasis, gonorrea, sífilis o tricomoniasis. Más de 500 millones de personas son portadoras del virus del herpes simple (VHS) y 290 millones de mujeres están infectadas por el virus del papiloma humano (VPH).

Las ITS, incluso aquellas que cursan de forma asintomática o paucisintomática, pueden causar complicaciones clínicas que deriven en secuelas importantes, con repercusiones potencialmente graves en la salud sexual y reproductiva. Además algunas de estas infecciones pueden transmitirse pre o postnatalmente al feto/neonato y causar complicaciones gestacionales, infección perinatal o anomalías congénitas de diversa índole.

El diagnóstico diferencial entre las diferentes infecciones del tracto genital en ocasiones resulta difícil, ya que muchas presentan una clínica similar (leucorrea, secreción uretral, úlcera, prurito). La anamnesis dirigida y la exploración clínica meticulosa son los pilares para el diagnóstico de presunción. Las pruebas complementarias (PCR, cultivo, pruebas de inmunofluorescencia, etc.) permiten orientar o confirmar el diagnóstico etiológico y se solicitan en función de la presunción diagnóstica. La mayoría de ellas exigen condiciones particulares de toma de muestra, transporte y procesamiento, que deben conocerse. En ocasiones, son pruebas simples, como el examen microscópico en fresco, KOH, tiras reactivas de pH..., pero en otras se trata de sofisticadas pruebas moleculares que exigen una buena coordinación con el laboratorio de referencia.

Establecer un buen diagnóstico de presunción permite indicar e incluso administrar "in situ" un tratamiento orientado. La administración de pautas monodosis, tras la presunción diagnóstica, facilita el control de las ITS, favorece el cumplimiento terapéutico, y evita demoras de tratamiento y secuelas posteriores, especialmente en aquellos casos en los que los síntomas se resuelven espontáneamente, las pacientes afectadas pueden ser poco cumplidoras o hay escaso conocimiento sobre las ITS y sus repercusiones. Por el contrario, las pautas terapéuticas de difícil adhesión

y cumplimentación y los controles innecesarios (visita de resultados de pruebas complementarias, control de curación...) dificultan el control de la enfermedad y deben ser evitados en lo posible.

Hay que recordar que la infección simultánea de varias ITS acontece con relativa frecuencia, por lo que deberemos considerar el cribado múltiple en distintos escenarios. Además, la existencia de determinadas ITS es un factor predisponente para la adquisición de otras, como por ejemplo la infección por VIH. Actualmente, en general se acepta realizar despistaje para VIH, virus hepatotropos, gonorrea, lues, clamidiasis y en determinadas circunstancias VHS.

Debe insistirse siempre en las medidas de protección para disminuir el riesgo de adquisición de ITS (prácticas sexuales seguras, uso de preservativo) y a mantener en general abstinencia sexual durante el tratamiento.

El estudio de las parejas para descartar una ITS y el tratamiento empírico de las mismas cuando está indicado contribuye también a la resolución de determinadas ITS y del riesgo de secuelas, por lo que debe promoverse siempre que sea posible.

La idoneidad del cribado de ITS en determinados grupos de población depende de varios factores: su prevalencia en la población considerada, las posibles repercusiones en la paciente (o en el feto/neonato en caso de embarazo), la disponibilidad de tratamientos eficaces y/o de vacunas preventivas, o consideraciones de costo-eficiencia. Corresponde a los Servicios de Salud Pública y a las Sociedades Científicas establecer pautas de recomendación para el cribado, así como para la declaración obligatoria de estas enfermedades.

Diversos profesionales y grupos multidisciplinarios enfatizan que existen diferentes acciones que podrían mejorar el conocimiento y control de las ITS. En el ámbito de promoción de la salud se debería: 1) promover acciones para mejorar el nivel de conocimiento de las ITS entre la población y entre los grupos de riesgo o especialmente vulnerables (adolescentes, embarazadas, inmunosupresión, grupos con altos índices de promiscuidad o con prácticas sexuales de riesgo); 2) informar sobre las prácticas sexuales y medidas de protección que minimicen el riesgo; 3) fomentar

la prevención primaria y cribado poblacional de todas aquellas infecciones y patologías relacionadas candidatas a ser abordadas mediante dichas estrategias (cáncer de cérvix, virus hepatotropos, VIH).

En el ámbito asistencial, se deberían potenciar las unidades de atención preferente a las ITS o las Unidades de Patología del Tracto Genital Inferior, dotándolas de profesionales con formación específica y medios diagnósticos y terapéuticos que garanticen la inmediatez asistencial, accesibilidad y confidencialidad, el diagnóstico diferencial exhaustivo, la administración de terapias in situ, la disponibilidad de seguimiento, así como la vigilancia epidemiológica.

Es necesario actualizar permanente los conocimientos sobre las ITS. La aparición de nuevos métodos diagnósticos (p.e. test de amplificación de ácidos nucleicos), la documentación de resistencias a tratamientos habituales, la disponibilidad de nuevos fármacos, así como las

nuevas evidencias sobre los tratamientos convencionales implican la necesidad de una constante actualización que permita ofrecer a la paciente el mejor abordaje ante la infección. La presente AEPCC-Guía pretende actualizar los conocimientos sobre las ITS y algunas infecciones del tracto genital inferior que, a pesar de no ser consideradas ITS, tienen gran importancia clínica y plantean problemas de diagnóstico diferencial. No se comentan en la guía las patologías derivadas de la infección por papilomavirus, puesto que se exponen en otras AEPCC-Guías específicas. Estos conocimientos actualizados se adaptan, además, a la realidad de nuestro país (fármacos y presentaciones disponibles, tests diagnósticos comercializados, etc.). Esta AEPCC-Guía ofrece recomendaciones en el diagnóstico y en el tratamiento de las patologías abordadas en base a la evidencia científica actualmente disponible, con el objetivo de ayudar y facilitar a los facultativos la toma de decisiones en su práctica clínica asistencial.

2. Infecciones fúngicas

2.1. MICROBIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La infección vulvo-vaginal (CVV) por *Cándida* es la segunda causa más frecuente de vulvo-vaginitis después de la vaginosis bacteriana. Un estudio de encuestas on-line observó una incidencia de CVV del 29 al 49%, con un riesgo de recurrencia tras un episodio inicial del 9% (a los 25 años) al 25% (a los 50 años)(1).

Los agentes del género *Cándida*, habitan en prácticamente todos los humanos y colonizan prácticamente todas las mucosas. Entre un 10 y un 50% de las mujeres en edad reproductiva son portadoras de *Cándida* como germen saprofito en el área vulvo-vaginal (2). No se conoce con exactitud los mecanismos por los cuales la *Cándida* se convierte en un organismo patógeno capaz de desarrollar una vulvo-vaginitis. Se apunta que diversos factores podrían explicar la capacidad de la *Cándida* para adquirir un potencial patógeno y desarrollar una vulvo-vaginitis: ciertas características de la *Cándida* (capacidad de formación de micelios, biofilms, o secreción de enzimas proteolíticas, entre las que destacan las “secreted aspartyl proteinasas”)

así como factores predisponentes del huésped, facilitarían la capacidad infecciosa de determinados de estos organismos.

Dentro del género *Cándida* la especie más frecuente es la *C. albicans* responsable del 85-95% de las CVV, seguida de lejos por la *C. glabrata* y *tropicalis*. Otras especies como la *C. pseudotropicalis*, y *C. kruzei*, son mucho más raras.

Factores predisponentes

Se han descrito múltiples factores que favorecen o predisponen al desarrollo de una CVV:

1. Embarazo. El elevado nivel de estrógenos, progesterona y glucógeno disponibles constituyen un medio ambiente favorable para la *Cándida*. El riesgo de CVV aumenta con el tiempo de gestación.
2. El debut de la actividad sexual. Los primeros años de actividad sexual, especialmente en la segunda década de la vida, se asocian a un aumento de la CVV. No existe relación con el número de parejas sexuales, pero sí con la práctica de sexo oral.
3. Anticonceptivos orales de alta dosis (no los de baja dosis) y/o uso de esponjas espermicidas.

4. Antibióticos de amplio espectro. En este caso la colonización vaginal previa por *Cándida* parece ser requisito indispensable.
5. Déficits metabólicos. La diabetes mellitus y otras alteraciones metabólicas se asocian a un mayor riesgo de infecciones, incluida la CVV.
6. Inmunosupresión, especialmente la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los tratamientos inmunosupresores. La incidencia de CVV aumenta proporcionalmente con el grado de inmunodepresión.
7. Predisposición familiar. Algunas familias portadoras del polimorfismo del gen de la “manose binding lectin”, que permite la captación y degradación de la *Cándida*, parecen ser más susceptibles a la CVV. Faltan estudios más amplios que confirmen esta hipótesis(3).

Sin embargo, en la práctica clínica, en la mayoría CVV no se identifica ninguno de estos factores

2.2. CLÍNICA

Los síntomas más frecuentes de la CVV son:

- El prurito vulvar. Es el síntoma más frecuente (aparece en el 90% de las mujeres) y relevante de la CVV. Su intensidad es variable, desde leve a intolerable, incluso puede impedir la actividad y descanso diario.
- La sensación de quemazón, particularmente tras la micción. Es un síntoma que refieren, especialmente, las mujeres que presentan excoりaciones y fisuras.
- La dispareunia. Puede ser importante sobre todo en nulíparas. En determinados casos plantea el diagnóstico diferencial con la vulvodinia.
- La leucorrea no es un síntoma frecuente y rara vez constituye el motivo de consulta. Cuando aparece, lo hace como una secreción con grumos blancos o blanco-amarillentos (semejantes al yogur o requesón). Sin embargo, este flujo característico no siempre es evidente y su ausencia no descarta que se trate de una CVV. De hecho, algunas pacientes pueden incluso referir sequedad.

La exploración de la paciente con CVV evidencia inflamación del área vulvar y vaginal, con eritema genital (a veces discretamente descamativo) que puede ser de muy intenso a casi imperceptible. Pueden observarse lesiones satélites al borde lesional vulvar o vulvoperineal.

De manera añadida podemos ver excoりaciones, fisuras y lesiones por rascado secundarias al prurito. La especuloscopia puede objetivar las características grumosas de la leucorrea, cuando está presente.

2.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CVV presenta dos puntos importantes que deben ser tenidos en cuenta. Por un lado, ninguno de los signos y síntomas de CVV son patognomónicos, por lo que el diagnóstico no puede basarse exclusivamente en la clínica. Por otro lado, la presencia de *Cándida* en la vagina no implica el diagnóstico de CVV, ya que este microorganismo es comensal y forma parte de la microbiota vaginal.

El diagnóstico de una CVV debe basarse en la combinación de sintomatología sugestiva y la confirmación de la presencia de hifas o esporas. Actualmente, no se dispone de un método fiable y rápido para la confirmación de la CVV, que evitaría el sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento asociados al diagnóstico exclusivamente clínico (cuya sensibilidad y especificidad no superan el 30-50%) (4). Sin embargo, diferentes pruebas de laboratorio como las que se describen a continuación son útiles para el diagnóstico:

1. pH vaginal: permanece inalterado en la CVV.
2. Observación al microscopio de una extensión en fresco de una muestra de flujo vaginal con suero fisiológico. El examen en fresco permite detectar esporas y pseudohifas en un 30-50% de casos, y hasta en dos tercios de los casos si se añade a la preparación una gota de KOH. La *C. glabrata* no forma pseudohifas lo que dificulta su reconocimiento por este método. La combinación de ambos tests (microscopio y pH vaginal) permite confirmar el diagnóstico y evaluar el resto de la flora vaginal y el grado de inflamación.
3. Cultivo vaginal: sólo está indicado cuando existe una elevada sospecha de CVV pero la observación al microscopio es negativa para la presencia de hongos u otras causas de vaginitis. Aunque se considera el “gold estándar”, el resultado se obtiene al cabo de 3-4 días por lo que ante la sospecha de CVV se debe iniciar el tratamiento de forma empírica.

2.4. TRATAMIENTO

El tratamiento de la CVV depende en gran medida de las características del cuadro clínico (intensidad de los síntomas, frecuencia de los episodios), la presencia de factores de riesgo difícilmente corregibles (inmunodepresión, déficits congénitos, diabetes mellitus...) y el tipo de *Candida* responsable de la infección (especies no *albicans*).

Existen múltiples fármacos antimicóticos para el tratamiento de la CVV: polienoles (nistatina y anfotericina B), derivados de imidazol, triazol, ciclopirox y ácido bórico. También se utilizan otras sustancias, como la flucitosina y los probióticos.

2.4.1. Tratamiento de la CVV no complicada

Se considera CVV no complicada, aquella que cursa con síntomas moderados/leves, no recurrente, en paciente sin factores de riesgo asociados y causada por *C. albicans*.

Recomendación

Se contemplan dos pautas de tratamiento, sin que ninguna de ellas haya demostrado superioridad frente a la otra.

1. Tratamiento con imidazoles tópicos. No se ha demostrado superioridad de ninguno de ellos sobre el resto. (Calidad de la evidencia: moderada. Grado de recomendación: fuerte a favor). En España disponemos de clotrimazol y miconazol (no se comercializan fármacos con tioconazol para la CVV). Existen formulaciones para la administración intravaginal. En general, se opta por el tratamiento combinado vaginal y vulvar.
2. Tratamiento con triazoles orales. Fluconazol en una única dosis o itraconazol en dos dosis repartidas en un solo día. El tratamiento oral es igualmente efectivo y constituye una alternativa al tratamiento tópico, aunque no se ha demostrado superioridad respecto a éste último (Calidad de la evidencia: moderada. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Cabe mencionar que la guía americana (CDC 2015)(5) no recomienda el itraconazol para el tratamiento de la CVV no complicada, mientras que sí lo hacen las guías IUSTI para Europa (<http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>).

Los probióticos también se utilizan como soporte al tratamiento. (Calidad de evidencia: muy baja. Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación

Existen múltiples tratamientos tópicos antimicóticos, derivados del imidazol y la nistatina; ninguno de ellos ha demostrado ser superior a los demás. Los porcentajes de curación para los azoles tópicos se sitúan entre el 80-90% independientemente del azol utilizado(2). Los tratamientos tópicos no han demostrado tampoco ser superiores al tratamiento con triazoles vía oral. En las revisiones publicadas, la efectividad es similar para ambas vías de administración tanto a corto plazo (5-15 días) como a largo plazo (2-12 semanas)(6). La elección del tratamiento se basa pues en el coste, seguridad, efectos secundarios y preferencias de la paciente. El ketoconazol oral se ha abandonado por su posible toxicidad sistémica (7).

Otros antifúngicos como la nistatina y ciclopirox también son efectivos para la CVV, pero no está disponible su forma comercial en España.

La utilización de los probióticos como tratamiento primario requiere más estudios de eficacia.

2.4.2. Tratamiento de la CVV complicada

Existen diferentes cuadros que podrían ser considerados como CVV complicada. Cada uno de ellos se aborda de forma individual en los siguientes apartados.

2.4.2.1. CVV recurrente

La CVV recurrente se define como la aparición de 4 o más episodios de CVV en 1 año. Ante una CVV recurrente es necesario descartar y tratar los factores predisponentes siempre que sea posible. Además, se recomienda realizar un cultivo vaginal para determinar la especie de *Cándida* responsable del cuadro clínico. En la mayoría de los casos se halla *C. albicans* o *glabrata*, Otros géneros de *Cándida* no *albicans* se observan en el 10-20% de los casos.

Inicialmente debe realizarse un tratamiento de inducción para conseguir la remisión clínica y micológica, y posteriormente realizar un tratamiento de mantenimiento o supresor, durante un periodo largo de tiempo.

Recomendación

El tratamiento de inducción puede ser: fluconazol oral 150 mg cada 72 horas, 3 dosis. Como alternativa se puede utilizar itraconazol oral, 200 mg cada 12 horas, durante 3 días o un azol tópico, como el clotrimazol 500 mg semanal durante dos semanas.

El tratamiento de mantenimiento de elección es el fluconazol oral 150 mg semanal, 6 meses (Calidad de la evidencia: moderada. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Cuando no sea posible utilizar fluconazol, puede realizarse el tratamiento con itraconazol oral (p.e. 200 mg/semana) (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor) o clotrimazol tópico (p.e. óvulo 500 mg semanal) (Calidad de la evidencia: muy baja. Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación

Dos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento supresor mediante fluconazol e itraconazol oral tiene una eficacia superior al 90% (8). Sin embargo, la sintomatología reaparece en un 30-50% de casos al suspender el tratamiento(9). Los resultados del tratamiento supresor con imidazol tópico han sido dispares.

2.4.2.2. CVV severa

Definimos CVV severa como aquella con sintomatología muy intensa (eritema, edema, fisuras, excoriaciones).

Recomendación

Se contemplan diferentes pautas de tratamiento de similar eficacia:

1. Tratamiento tópico con azoles durante 7 a 14 días, o
2. Tratamiento oral con fluconazol (150 mg/d) administrando una segunda dosis a las 72 horas de la primera (Calidad de la evidencia: moderada. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación

La CVV severa se asocia a un menor porcentaje de respuesta clínica con los tratamientos tópicos u orales de duración corta. Por ello deben utilizarse pautas de tratamiento más prolongadas(5).

2.4.2.3. CVV por candidas no albicans

Recomendación

Tratamiento de la CVV por *C. glabrata*: están indicados los azoles tópicos u orales, distintos a fluconazol, en tandas de mayor duración. (Calidad de la evidencia: muy baja. Grado de recomendación: débil a favor).

En caso de resistencia a los azoles, se recomienda tratamiento con ácido bórico en óvulos de gelatina de 600 mg, cada 12 horas durante 14 días, y si existe resistencia al mismo, se aconsejan óvulos de flucitosina (no disponible en España) con o sin anfotericina B (5). En España no existen formas comercializadas de estas alternativas terapéuticas, por lo que en caso necesario deben ser formuladas en farmacia. (Calidad de la evidencia: muy baja. Grado de recomendación: débil a favor).

Tratamiento de la CVV por *C. krusei*: se recomienda la utilización de azoles tópicos, como el clotrimazol o miconazol.

Tratamiento del resto de especies de *Cándida*: se tratan de la misma forma que la *C. albicans*. (Calidad de la evidencia: muy baja.; Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación

La *C. glabrata* es una especie menos agresiva. El 50% de los cultivos positivos para *C. glabrata* se observan en mujeres asintomáticas u oligosintomáticas. La dificultad en el tratamiento radica en las frecuentes resistencias al fluconazol y a cualquier otro azol. La *C. krusei* también es resistente a fluconazol e itraconazol oral. Por ello en estos casos se recomienda utilizar otros fármacos como primera opción de tratamiento. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos que aporten evidencia sobre el tratamiento de la CVV por *Cándida* no albicans. Las recomendaciones se basan únicamente en series retrospectivas, sin grupo control(10).

2.4.3. Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes de los imidazoles tópicos son irritación, enrojecimiento y quemazón de la vulva. Estos aparecen en el 1-10% de las mujeres tratadas (11).

Los triazoles orales, fluconazol e itraconazol tienen muy pocos efectos adversos a las dosis utilizadas.

Las interacciones medicamentosas con los azoles son

relativamente frecuentes y deben tenerse en cuenta antes de plantear un determinado tratamiento. El itraconazol oral interacciona con el ritonavir, levacetylmethadol, y algunos autores aconsejan no asociarlo al uso de anticonceptivos orales (12). El fluconazol puede interferir con fármacos como los anticoagulantes orales o la fenitoína (12).

El ácido bórico, diluido, se ha utilizado como solución antiséptica, en la piel y mucosas, incluida la vaginal. La absorción sistémica es insignificante, pero están descritos casos de intoxicación crónica con alteraciones digestivas, anemia, debilidad, confusión y anorexia. A pesar de que un estudio con más de 2.000 casos en los que se administró ácido bórico vaginal no detectó toxicidad local ni sistémica, se aconseja no realizar tratamientos prolongados ni utilizar esta alternativa terapéutica durante el embarazo. La ingesta oral accidental de ácido bórico puede ser mortal. No se han descrito interacciones medicamentosas con el ácido bórico (10).

2.5. TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

2.5.1. CVV durante el embarazo

Recomendación

1. El tratamiento de la CVV no complicada durante el embarazo se realizará con imidazoles tópicos, como clotrimazol y miconazol, en tandas de 7 días. (Calidad de evidencia: alta. Grado de recomendación: fuerte a favor).
2. Durante el embarazo, en caso de CVV recurrente debe realizarse el tratamiento de cada episodio individualmente y valorar en el post-parto la necesidad de tratamiento supresor.
3. Durante la gestación no está indicado el tratamiento de la colonización, de forma similar a la paciente no gestante. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación

Los azoles tópicos son efectivos durante el embarazo en tandas más prolongadas. Existe evidencia del aumento de riesgo de malformaciones congénitas asociadas al fluconazol, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo(11).

Tanto la colonización asintomática de *Cándida* sp. como

la CVV clínica son más frecuentes durante el embarazo, especialmente en los últimos dos trimestres(13). Existe poca evidencia sobre la relación entre la colonización por *Cándida* y determinadas complicaciones obstétricas como la rotura prematura membranas (RPM). Un único estudio piloto ha demostrado una disminución de RPM en pacientes con colonización por *Cándida* tratadas durante el tercer trimestre(14). La falta de evidencia hace prevalecer el principio de evitar la administración de fármacos durante el embarazo.

En el caso de la CVV recurrente durante la gestación el objetivo es tratar la sintomatología materna minimizando la exposición a fármacos por parte del feto, hasta que exista mayor evidencia de la seguridad del tratamiento supresor(15).

2.5.2. Tratamiento de CVV en pacientes inmunosuprimidas

En este apartado se aborda básicamente el tratamiento de mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Recomendación

El tratamiento de la candidiasis vulvovaginal en las mujeres infectadas por el VIH, incluidas las infecciones recurrentes, no difiere del aconsejado en mujeres sin inmunosupresión(2). (Calidad de la evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

No se aconseja el tratamiento profiláctico supresor en la paciente VIH si no presenta CVV complicada. (Calidad de la evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación

Las pacientes con infección VIH tiene mayores tasas de colonización vaginal y mayor número de episodios de CVV, siendo estos directamente proporcionales al grado de inmunosupresión. Sin embargo, la respuesta al tratamiento con azoles es el mismo que en las pacientes seronegativas. Por otro lado existe evidencia de que el tratamiento supresor disminuye la prevalencia de colonización vaginal, por *C. albicans* pero el reemplazo cada vez más frecuente por *C. glabrata* resistente a fluconazol obliga a no recomendarlo (16).

2.6. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA/S PAREJA/S

Recomendación

No está justificada la evaluación y tratamiento sistemático de la pareja de la mujer con CVV. (Calidad de la evidencia: moderada. Grado de recomendación: fuerte en contra). Sólo se considerará el tratamiento en el caso de que la pareja presente sintomatología y en el caso de resistencia al tratamiento.

Justificación

La Cándida forma parte de la microbiota vaginal y la CVV no se considera una enfermedad de transmisión sexual (5;17). Un ensayo clínico demostró que el tratamiento de la pareja no disminuye el número de recurrencias en mujeres con CVV recurrente (18).

3. Infecciones Bacterianas

3.1 VAGINOSIS BACTERIANA

3.1.1. Microbiología , etiopatogenia y epidemiología

El término vaginosis bacteriana (VB) se emplea desde mediados de los años ochenta. Anteriormente se habían utilizado diversas expresiones para designarla, como vaginitis no específica, vaginitis por haemophilus vaginalis, vaginitis por gardnerella vaginalis y vaginosis anaeróbica.

La VB es la infección vaginal más prevalente en las mujeres de países desarrollados en edad reproductiva. Representa la causa de leucorrea maloliente más frecuente y uno de los principales motivos de consulta médica. Además de su prevalencia, su importancia radica en la asociación con eventos adversos durante el embarazo, principalmente prematuridad, y el riesgo de infección pélvica, especialmente después ciertos procedimientos quirúrgicos gineco-obstétricos. Además, se ha descrito que la VB favorece la adquisición de la infección por VIH(19) y de infecciones urinarias. No queda clara la asociación de VB con la infección del virus del papiloma humano (VPH) y la neoplasia cervical intraepitelial (CIN).

A pesar de que es una patología altamente asociada con la actividad sexual, no se considera una enfermedad de transmisión sexual en relaciones heterosexuales, aunque sí parece serlo entre parejas de mujeres. Se describen como factores de riesgo asociados a la VB tres o más parejas en el último año, pareja sexual femenina en el último año, gestación previa y hábito tabáquico. Posibles

factores protectores son los anticonceptivos orales y el uso sistemático de preservativo (20,21). La etiopatogenia es compleja y no completamente conocida. No existe una definición de VB totalmente satisfactoria, pero, en general, se acepta que es un síndrome clínico resultante de la sustitución de la microbiota vaginal normal (Lactobacillus sp, principalmente) por elevadas concentraciones (x 100 ó 1000 veces la concentración fisiológica) de bacterias anaeróbicas tanto obligadas como facultativas (Prevotella sp, Mobiluncus sp, Bacteroides sp, Peptostreptococcus sp), así como Gardnerella vaginalis y Mycoplasma hominis. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la G. vaginalis también se encuentra en más de la mitad de las mujeres sanas, asintomáticas, en edad reproductiva. Ureaplasma urealyticum se encuentra en proporciones similares en mujeres con y sin VB.

Uno de los elementos claves de la fisiopatología de la VB es la desaparición de los lactobacilos productores de ácido láctico, que comporta un aumento del pH vaginal. Sin embargo, se desconoce si la VB es el resultado de la adquisición de un patógeno transmitido sexualmente, el resultado de una depleción de Lactobacillus, o si esto último es consecuencia de la proliferación de los microorganismos aislados en la VB. Además del ácido láctico, los lactobacilos producen otros componentes antibacterianos, entre ellos el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) Característicamente, los lactobacilos productores de H₂O₂ son los más afectados en la VB.

En la VB no hay apenas reacción inflamatoria. La presencia de esta flora anaeróbica, presumiblemente patógena, se

acompaña de la depleción de células inflamatorias (se observan escasos leucocitos). Aunque la falta de respuesta inflamatoria no está bien explicada, se postula que la secreción de sustancias como el ácido succínico por parte de gérmenes como *Mobiluncus* sp. o *Bacteroides* sp., podría inhibir la reacción inflamatoria.

3.1.2. Clínica

La principal manifestación clínica de la VB es la leucorrea, al igual que ocurre con otras infecciones de transmisión sexual (ITS), por lo que se requiere un adecuado diagnóstico diferencial. Esta secreción es blanquecina o grisácea, y adherente a las paredes vaginales. Una característica peculiar de la leucorrea asociada a VB es el malolor, que se describe como “olor a pescado”, y es consecuencia de la volatilización de ciertas aminas provenientes del metabolismo anaeróbico, en un ambiente de pH elevado. El prurito y la irritación vulvar y uretral son infrecuentes (escasa reacción inflamatoria) y cuando están presentes obligan a descartar otras causas de vulvovaginitis, como trichomoniasis o candidiasis. De hecho, no todas las mujeres con VB manifiestan “discomfort”. La mitad de mujeres con edad reproductiva con criterios diagnósticos de VB no refieren ninguna sintomatología.

3.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la VB es hasta cierto punto impreciso y a menudo difícil. No existe un método único simple y plenamente satisfactorio. Se basa en la presencia de criterios clínicos (criterios de Amsel), citomorfológicos (tinción de Gram) y en algunos casos incluso requiere la confirmación mediante criterios bioquímicos. Para diagnosticar VB se requiere la presencia de al menos tres de los cuatro criterios clínicos propuestos por Amsel et al. en 1983 (22) (Tabla 1).

El examen cito-microbiológico en fresco suele mostrar un fondo limpio con presencia de células “clave” o “clue cells” y muy escasos lactobacilos y leucocitos. Las “clue cells” o células guía son células epiteliales “envueltas” por los microorganismos patógenos, hecho que les confiere un aspecto característico. Como signo único, la presencia de “clue cells” resulta el elemento con mayor capacidad predictiva (VPP alrededor de 85%), aunque es poco sensible.

Para la medición del pH es importante evitar el contacto con el moco cervical, que es alcalino. El aumento del pH vaginal es muy sensible, pero poco específico (también está elevado ante hemorragia vaginal, ducha vaginal reciente, o en presencia de semen o trichomoniasis).

Tabla 1. Criterios de Amsel y cols. para el diagnóstico de VB (22)

Leucorrea blanquecina no inflamatoria, homogénea, ligera y adherida a las paredes vaginales.
Presencia de células clave o guía (“clue cell”) en el examen microscópico
pH vaginal > 4,5.
Olor característico a pescado, antes o tras añadir 10 % de KOH (“whiff-test” o prueba de las aminas).
El diagnóstico de VB se establece ante la presencia de al menos tres de estos criterios

El característico “olor a pescado” que refieren las pacientes o que puede notar el explorador clínico, se acentúa (o aparece) tras añadir a la secreción vaginal KOH al 10% (test de las aminas positivo). El test de aminas tiene una especificidad cercana al 90% para el diagnóstico de VB. Resulta relevante insistir en la utilidad de aplicar la medición de pH o el test de las aminas ante cualquier leucorrea de causa no aclarada.

Los criterios citomorfológicos también resultan muy útiles en la confirmación diagnóstica de la VB. La tinción de Gram es el método de referencia para el diagnóstico de la VB. Esta permite observar la sustitución de lactobacilos por diferentes morfotipos bacterianos. Se han descrito diferentes sistemas de puntuación de los cambios observados en la tinción de Gram, con diferentes ratios de sensibilidad y especificidad, como el propuesto por Nugent y col.(23) en 1991. La tinción de Gram no es fácilmente aplicable en régimen ambulatorio y requiere de formación específica por parte de los microbiólogos.

La tinción de Papanicolau parece menos sensible que la valoración mediante tinción de Gram para el diagnóstico de VB. El cultivo de la secreción vaginal carece de valor en la práctica clínica. La *G. vaginalis* se objetiva en al menos el 90% de los casos de VB, pero también se halla en hasta la mitad (30-50%) de las mujeres sanas, sin ningún síntoma ni signos de VB. El crecimiento de *G. vaginalis* en un cultivo, sin otros signos de VB, no permite realizar el

diagnóstico de VB ni justifica el tratamiento. Tampoco se justifica el cultivo para valorar la eficacia del tratamiento, ya que aproximadamente la mitad de los cultivos permanecen positivos, a pesar de la remisión de la sintomatología y signos claros de curación clínica.

La eficacia de la valoración clínica y la tinción de Gram parecen similares, por lo que a efectos prácticos una buena exploración clínica junto al examen microscópico en fresco pueden ser suficientes para llegar a un diagnóstico correcto y fiable en la mayoría de pacientes, permitiendo un diagnóstico "in situ" con mínimos requerimientos.

Las técnicas de biología molecular que permiten detectar la presencia de ADN de la *G. vaginalis* mediante sondas específicas así como el uso de test que detectan sustancias residuales del metabolismo de las aminas pueden ser útiles (24–26) en casos dudosos. Sin embargo, su uso en la práctica asistencial es mínimo. El coste, la disponibilidad y los escasos ensayos clínicos de validación son factores limitantes para su uso. El test Affirm VPIII (Becton Dickinson, Sparks, Estados Unidos) utiliza una técnica de hibridación de ADN para detectar simultáneamente concentraciones clínicamente significativas de *G. vaginalis*, *Cándida sp* y *Trichomonas vaginalis*(27).

3.1.4. Tratamiento

Todas las pacientes sintomáticas y las mujeres gestantes (independientemente de la sintomatología) deben tratarse, pero se desaconseja el tratamiento de las mujeres no gestantes asintomáticas, exceptuando algunas situaciones particulares (antes de ciertos procedimientos invasivos diagnósticos y/o quirúrgicos, o para reducir el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica).

El tratamiento de la pareja no influye en la prevención de recurrencias.

Recomendación

Las pacientes con VB sintomáticas deben tratarse con metronidazol o clindamicina por vía oral o tópica. (Calidad de evidencia: alta. Grado de recomendación: fuerte a favor). Las formulaciones tópicos son igual de eficaces que las orales y con mejor tolerancia, por lo que suelen ser las preferidas por las mujeres(28,29).

La administración vaginal de metronidazol en gel requiere menos días de tratamiento que la clindamicina en gel. La

administración de ovulos vaginales de clindamicina en óvulos intravaginales (un óvulo al día, tres días), es la pauta más cómoda, pero se considera un régimen alternativo por su menor eficacia. Ambos tratamientos conllevan un riesgo variable de candidiasis vulvovaginal.

De forma alternativa se puede utilizar tinidazol. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: débil a favor).

Si se opta por el tratamiento mediante metronidazol oral, debe tenerse en cuenta que se debe evitar el consumo de alcohol hasta 24 horas después de finalizar el tratamiento. Durante el tratamiento se recomienda la abstención de la actividad sexual o alternativamente el uso de preservativos.

Justificación

El tratamiento recomendado de la VB se basa en dos antimicrobianos anaerobicidas (metronidazol y clindamicina). La guía de CDC de 2015 (5) avala las pautas que aparecen en la tabla 2, y divide los diferentes regímenes en recomendaciones primarias o alternativas.

La clindamicina es un antibiótico de la familia de las lincosamidas con excelente actividad frente a bacterias anaerobias. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas actuando a nivel de los ribosomas, afectando la iniciación de la cadena polipeptídica. Metronidazol es un nitroimidazol derivado de síntesis con actividad antibacteriana y antiprotozoaria.

Clindamicina y metronidazol han demostrado actividad in vitro frente a la mayoría de microorganismos asociados a VB: *bacteoides spp*, *G. vaginalis* y *Peptostreptococcus spp*. Clindamicina es también eficaz frente *Mobiluncus spp* y *M. Hominis*. No han demostrado efectividad en *Candida spp*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. A diferencia de clindamicina, metronidazol es efectivo para el tratamiento de la *Trichomonas vaginalis*, sobre todo por vía oral.

Ambos fármacos recomendados muestran niveles de curación del 60-90% al mes de finalizado el tratamiento. Diferentes estudios demuestran su eficacia y equivalencia, aunque existen pocos estudios comparativos randomizados. A pesar de la eficacia del tratamiento, las recidivas son frecuentes.

El metronidazol oral resulta probablemente la pauta terapéutica con un ratio de coste-efectividad más favorable. Las diferentes pautas tienen eficacia similar, pero la dosis

Tabla 2. Pautas terapéuticas recomendadas por el CDC 2015 (5)

Regímenes terapéuticos recomendados	Presentaciones comercializadas en España
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol 500 mg/12h x 7 días VO • Metronidazol gel 0,75 %, 5 gr. 1 aplicación / día VV x 5 días • Clindamicina gel 2 %, 5 gr. 1 aplicación / día VV x 7 días 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos 250 mg. • No • Crema vaginal (tubo)
Regímenes alternativos	
<ul style="list-style-type: none"> • Tinidazol, 2000 mg VO / 24h, 2 días VO • Tinidazol, 1000 mg VO / 24h, 5 días VO • Clindamicina 300 mg /12h x 7 días VO • Clindamicina óvulos 100 mg; 1 óvulo / día VV x// 3 días 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos. 500 mg. • Comprimidos. 500 mg. • Comprimidos. 300 mg • Ovulos 100 mg

VO: vía oral; VV: via vaginal; v.: veces; aplic.: aplicación; gr: gramos; mg: miligramos

única tiene la ventaja de mejor cumplimentación (indicada en casos con baja adherencia al tratamiento o en profilaxis preoperatoria); no obstante, se considera un régimen alternativo por su menor eficacia.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de la clindamicina son gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) y la irritación vulvovaginal. Metronidazol también se asocia con náuseas, dolor cólico abdominal y sensación de sabor metálico, así como el efecto disulfiram-like en caso de ingesta alcohólica durante las 24 horas que siguen al tratamiento. La administración intravaginal de ambos supone una menor concentración plasmática y una menor tasa y severidad de las reacciones adversas.

3.1.4.1. Otros tratamientos

El cloruro de decualinio, comercializado en España a finales de 2015 para el tratamiento de VB, es un agente antiféccioso y antiséptico que pertenece a la clase de los compuestos de amonio cuaternario y tiene una actividad antimicrobiana de amplio espectro, tanto bactericida como fungicida (pauta: 10 mg, 1 comp. vaginal / día x 6 días) (30,31). Está indicado en mujeres de 18 a 55 años. Apenas hay absorción sistémica, por lo que parece que se puede administrar durante la lactancia, aunque la experiencia

es limitada. No hay datos suficientes de seguridad en el embarazo. No se sabe si es capaz de disminuir las recidivas de VB.

Otros tratamientos como antisépticos, suplementos de lactobacilos vaginales u orales o diferentes preparados acidificantes vaginales (ácido bórico, vitamina C, entre otros) se han mostrado útiles en estudios limitados de series de casos (29,32–38), pero deben ser investigadas en ensayos aleatorizados de mayor alcance. Los datos disponibles actualmente no apoyan el uso sistemático de antisépticos, lactobacilos no vaginales y las duchas vaginales para el tratamiento de la VB.

La adición de lactobacillus (terapia probiótica) a metronidazol como terapia adyuvante es una posibilidad que hay que estudiar en ensayos adecuados. Los datos actuales parecen avalar su eficacia, pero son insuficientes. Puede ser una opción a tener en cuenta frente a la falta de curación o ante recidivas frecuentes(29,32).

La revisión Cochrane de 2009 y la guías del CDC 2015 concluyen que a pesar de algunos estudios con resultados prometedores, los datos actuales en su conjunto no avalan la utilización de ninguna formulación con lactobacilos o cualquier otro probiótico como terapia adyuvante o única para el tratamiento de la VB (5; 38).

3.1.5. Tratamiento en situaciones especiales

3.1.5.1. Embarazo

Recomendación

1. Realizar tratamiento de la VB durante el embarazo en pacientes sintomáticas. (Calidad de evidencia: alta. Grado de recomendación: fuerte a favor)
2. El tratamiento de la VB durante el embarazo en pacientes asintomáticas está indicado en mujeres con factores de riesgo de parto prematuro. (Calidad de evidencia: moderada. Grado de recomendación: débil a favor)

El tratamiento recomendado de la VB en el embarazo es la administración oral de metronidazol (250 mg/8h x 7 días) o clindamicina (300 mg/12h x 5-7 días). Las dosis de metronidazol son menores que las utilizadas en pacientes no gestantes. Se prefiere la vía oral con el argumento conseguir la mejor cobertura sobre gérmenes que eventualmente hayan ascendido al tracto genital superior. Otras pautas alternativas son: metronidazol 2 gr/día, durante 2 días.

El tinidazol debe evitarse en el embarazo.

Justificación

Los estudios sobre VB en el embarazo revelan que se asocia con complicaciones importantes: amenaza de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, prematuridad, endometritis posparto e infección post-cesárea. Estas complicaciones son entre 2 y 7 veces más frecuentes que en gestantes sin VB.

El tratamiento de gestantes asintomáticas sin factores de riesgo resulta controvertido, con datos dispares en la literatura. Algunos autores aconsejan la detección sistemática de VB (cribado) en el embarazo y el tratamiento de todos los casos, incluidos los asintomáticos, aunque no todos están de acuerdo. De hecho, la eficacia del tratamiento para reducir las complicaciones gestacionales asociadas, tanto en pacientes con factores de riesgo (p.e. parto prematuro) como en gestantes de bajo riesgo está por resolver. Tampoco hay acuerdo sobre la idoneidad del cribado sistemático, el momento de realizarlo, la mejor pauta de tratamiento y la eficacia del mismo para reducir las complicaciones. La guía del CDC 2015 considera que la evidencia actual no soporta el cribado sistemático de VB en

pacientes de bajo riesgo para parto prematuro(5).

El metronidazol y la clindamicina están incluidos en el grupo B de la clasificación de uso y seguridad de fármacos durante el embarazo, por lo que pueden utilizarse con relativa seguridad en mujeres embarazadas.

El tratamiento tópico puede utilizarse en el primer trimestre en caso de temer riesgos con el tratamiento sistémico en el momento del desarrollo embrionario o en casos de intolerancia a la vía oral.

3.1.5.2. Recidivas

Recomendación

Las recidivas de VB pueden tratarse con la misma pauta o con otro principio activo o régimen. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor)

Justificación

El tratamiento de la VB suele ser eficaz en al menos 80-90% de los casos. En caso de desaparición de la sintomatología no es necesaria la comprobación clínico-microbiológica de curación ni seguimiento posterior. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor)

La recidiva es relativamente poco frecuente. Sólo hay que indicar a la paciente la necesidad de reevaluación en caso de persistencia o reaparición de la sintomatología. El tratamiento de la infección persistente o reincidente es a menudo difícil. Hay escasos trabajos realizados en pequeñas series de mujeres que valoran las pautas más apropiadas para estas pacientes. Aunque carecen de ensayos clínicos de apoyo, la adición adyuvante al tratamiento convencional de lactobacilos y / o pastillas vaginales acidófilas podría tener un papel en estos casos(33).

3.1.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

Recomendación

No está indicado el tratamiento sistemático de las parejas (nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte en contra).

Justificación

El tratamiento de la pareja masculina no disminuye las tasas ni el intervalo de las recidivas de VB en la mujer (39) (40). Excepcionalmente puede plantearse el tratamiento de

la pareja en casos de vaginosis recidivantes recalcitrantes. A pesar del incremento de riesgo en parejas femeninas con VB (20), no disponemos de estudios que valoren el tratamiento combinado de mujeres homosexuales.

3.2. CHANCOIDE

3.2.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología.

El Chancroide o chancro blando es una ITS causada por el *Haemophilus ducreyi*, y cuya principal manifestación clínica es una úlcera genital dolorosa.

H. ducreyi es un bacilo gram negativo. Pertenece a la familia Pasteurellaceae, pero no al género *Haemophilus* de acuerdo con los análisis genómicos. El bacilo de Ducrey se le incluye en este género debido a que no se ha creado uno nuevo para él.

Es un microorganismo altamente infeccioso que a menudo se agrupa en hilos largos paralelos con apariencia de “banco de peces”, aunque esta morfología no es un hallazgo consistente. La infección se produce por el paso del germen a través de microabrasiones de la piel o mucosa. La probabilidad de que la inoculación provoque una pápula depende de la cantidad del inóculo y factores del huésped. En los últimos años se ha observado una reducción drástica de su prevalencia incluso en los países endémicos, con algún brote esporádico en el sudeste de Asia y África. A pesar de ello, actualmente se reconoce el chancroide como el responsable de la mayoría de úlceras cutáneas no genitales en niños y adultos en estas regiones(41,42). Los europeos pueden contagiarse en las zonas endémicas o a través de parejas sexuales que procedan de allí.

El chancroide se observa con mayor frecuencia en el hombre que en la mujer (10:1). La circuncisión reduce el riesgo de contagio.

El estudio histológico de la lesión cutánea aparenta un exudado purulento superficial en la epidermis, con infiltrado perivascular intersticial de células mononucleares en la dermis. En la mayoría de los pacientes los neutrófilos son prominentes. El infiltrado de células mononucleares contiene abundantes CD4 y linfocitos, lo que puede explicar

el aumento del riesgo de transmisión del VIH entre los pacientes con el chancroide(5). El chancroide se considera un factor de riesgo de transmisión y adquisición de VIH. Facilita la transmisión del VIH favoreciendo una puerta de entrada, promoviendo la mutación viral y reclutando macrófagos y CD4 en la piel(43).

3.2.2. Clínica

Entre los 3 y 7 días tras la relación sexual aparecen pápulas eritematosas blandas en la zona genital (vulva, vagina y cérvix, en la mujer, y en el prepucio y frenillo del pene, en el hombre), zona perianal y/o parte interna de los muslos con rápida progresión a pústulas que al romperse dejan úlceras no induradas dolorosas, superficiales, con bordes irregulares, mal definidos y a veces congestivos, y base granulomatosa con exudado purulento blanco-grisáceo.

En mujeres, ocasionalmente se producen úlceras múltiples muy llamativas, a ambos lados de la cara interna de los labios (lesión especular).

Pueden aparecer adenopatías inguinales dolorosas, unilaterales en el 50% de los casos, con posible evolución (aunque rara) a bubones fluctuantes que pueden drenar espontáneamente.

3.2.3. Diagnóstico

En muchas ocasiones se puede establecer un diagnóstico de presunción únicamente en base a la presentación clínica y a datos epidemiológicos de la anamnesis. Esto basta para indicar tratamiento inicial. Posteriormente, las pruebas de laboratorio establecerán el diagnóstico microbiológico.

Es importante el diagnóstico diferencial con otras ITS que cursan con úlceras vulvares, como la lúes y el virus del herpes simple, así como con patología no infecciosa.

Clínica

Los criterios diagnósticos clínicos, avalados por las distintas guías clínicas(5) (44) son:

- Presencia de una o más úlceras genitales dolorosas.
- Características de la úlcera, típicas de chancroide y presencia de linfadenopatía/s.
- Exclusión de infección por *Treponema pallidum*.
- Pruebas negativas para la detección del virus del herpes simple en el exudado.

Laboratorio

Las pruebas de laboratorio que se pueden utilizar en el diagnóstico son:

- **Microscopía:** toma directa de la úlcera y tinción de Gram. Este método no está recomendado por la baja sensibilidad y especificidad.
- **Cultivo:** es difícil puesto que requiere medios selectivos, enriquecidos y combinación de más de un medio. La sensibilidad del cultivo está en torno al 40-80%. La ventaja del cultivo es que permite el diagnóstico definitivo y la realización del antibiograma, útil en caso de fallo terapéutico. Para la obtención de la muestra debe realizarse el lavado de la úlcera con suero fisiológico y toma del exudado con hisopo de algodón. Si el cultivo se realiza a partir de los bubones, la muestra se obtiene por punción y aspirado. El transporte requiere un medio adecuado (Amies o Stuart), manteniéndolo a 4° máximo 72 horas.
- **Tests de amplificación de ácidos nucleicos** (NAATs, del inglés, Nucleic Acid Amplification Tests): actualmente se consideran las pruebas de elección. No se requiere de medio específico de transporte, no depende de la evolución del cultivo y pueden realizarse en laboratorios alejados de la ubicación del enfermo. La muestra se toma con escobillón de nylon o similar sin medio de transporte. Su principal limitación es la disponibilidad. Existen técnicas comerciales de PCR múltiple que detectan simultáneamente *H. ducreyi*, *Treponema pallidum* (agente causal de la sífilis), y serotipos L de *Chlamydia trachomatis* (agente causal del linfogranuloma venéreo).
- **Serología:** la detección de anticuerpos frente al *H. Ducreyi* no es adecuada para el diagnóstico.

3.2.4. Tratamiento

Se debe iniciar el tratamiento ante la sospecha diagnóstica basada en la anamnesis y la exploración clínica, sin esperar la confirmación microbiológica. De esta manera se consigue el control precoz de la sintomatología y disminuir las posibilidades de transmisión.

Se debe informar al paciente de que se trata de una ITS, curable con tratamiento y que se considera un cofactor para transmisión del VIH y de otras ITS. Debe valorarse conjuntamente con el paciente la necesidad de descartar otras ITS.

Cuando no es posible acceder a la confirmación diagnóstica mediante las pruebas de laboratorio, la OMS recomienda el tratamiento antibiótico sintomático en función de la prevalencia local de la enfermedad ulcerosa y los patrones de susceptibilidad a los antibióticos, por ejemplo tratamiento simultáneo para sífilis y chancroide.

El tratamiento es curativo. Se aconseja la abstención de relaciones sexuales hasta completar el tratamiento.

Recomendación

Opción preferente: Ceftriaxona 250 mg IM dosis única o como alternativa azitromicina 1 gr VO dosis única. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Opción aceptable: Ciprofloxacino 500 mg/8h VO x 3 días, o eritromicina 500 mg/6-8 h x 7 días. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación

La ventaja del tratamiento en monodosis es que asegura casi el 100% de cumplimiento. Además, resulta de menor coste y reduce el riesgo de resistencia a antibióticos(45). Puede administrarse conjuntamente con otros antibióticos si se necesita ampliar la cobertura de otros patógenos causantes de ITS.

Diversos estudios randomizados demuestran una eficacia similar de ambas pautas monodosis. Un estudio compara azitromicina vs. eritromicina con tasas de curación del 89% y 91% respectivamente. Ambos tratamientos son bien tolerados. Se constatan fallos de tratamiento con azitromicina en pacientes VIH, por lo que no se recomienda en estos pacientes(46)(47).

Por otro lado, un estudio comparativo entre ciprofloxacino y eritromicina muestra una tasa de curación del 92% y 91% respectivamente(48), similar al tratamiento con monodosis (49). Existen pocos estudios sobre la eficacia de otros antibióticos en monodosis orales, como espectinomina (2 gr), fleroxacin (200 o 400 mg) o tiamfenicol, con tasas de curación entre 70%-90 %. Además del tratamiento médico, en raras ocasiones se precisa drenar los bubones adenopáticos con punción-aspiración bajo cobertura antibiótica, repitiendo el proceso hasta la curación.



3.2.5. Tratamiento en situaciones especiales

Embarazo: Se recomienda la misma pauta terapéutica que en no gestantes. Azitromicina, ceftriaxona y eritromicina son fármacos adscritos al grupo B de la FDA. Ciprofloxacino es del grupo C de la FDA, por lo que no es de elección en la gestación.

Infección por VIH: Existe poca evidencia respecto a la eficacia de la monodosis de azitromicina o ceftriaxona, algún estudio cuestiona su eficacia(47) y únicamente la guía británica del año 2013 recomienda de forma explícita el uso de eritromicina.

Independientemente del tratamiento prescrito, requieren seguimiento estricto ya que aumenta la posibilidad de fallo terapéutico.

3.2.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

Se recomienda la evaluación y tratamiento de todas las personas que mantuvieron relaciones sexuales con el/la paciente en los 10 días previos al inicio de los síntomas, aunque estén asintomáticos.

3.2.7. Seguimiento

Se debe realizar el seguimiento clínico a todas las pacientes después del tratamiento. Se recomienda realizar un primer control a los 3-7 días con el objetivo de confirmar mejoría clínica (no se requiere confirmación analítica) y programar los siguientes controles post-tratamiento con la finalidad de:- Valorar curación más lenta en pacientes inmunosuprimidas, VIH.

- Revalorar los casos sin mejoría clínica evidente y considerar las siguientes posibilidades (5):
- Diagnóstico incorrecto.
- Coinfección con otra ETS.
- Infección por VIH.
- Cumplimiento incorrecto de la prescripción.
- Resistencia a los antibióticos.

Se recomienda repetir a los 3 meses el test de sífilis y VIH, en los pacientes inicialmente negativos.

3.3. LINFOGRANULOMA VENÉREO

3.3.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología

El linfogranuloma venéreo (LGV) es una ITS endémica en Asia, África, Caribe y Sudamérica y rara en Europa y Norteamérica. En EEUU se reportan unos 500 casos anuales y en España sólo unos pocos.

La *Chlamidia trachomatis* es el microorganismo causante del LGV. Se trata de una bacteria que pertenece al género *Chlamydia*, familia *Chlamydiaceae*, orden *Chlamydiales*. Es un germen intracelular obligado que infecta sólo a humanos. Se han descrito 15 serotipos distintos de *C. trachomatis* en función de las características del antígeno proteico de tipo observándose una relación directa entre el tipo infectante y la clínica que produce. Los serotipos invasivos L1, L2 y L3 de *C. trachomatis* son los responsables del LGV (50). Según estudios epidemiológicos el serotipo L2b sería el principal implicado en los brotes de LGV diagnosticados en Europa, Canadá, Australia y Estados Unidos desde 2003 (51)(51)(51)(52). Estos brotes recientes en Occidente han afectado de forma casi exclusiva a hombres que tienen sexo con hombres (HSH), especialmente a pacientes infectados por VIH.

El LGV se transmite de forma prácticamente exclusiva por contacto sexual. La infección está favorecida por la presencia de erosiones o micro-abrasiones en el epitelio de las mucosas. La *C. Trachomatis* responsable del LGV puede infectar la faringe, a menudo de forma asintomática o paucisintomática, por lo que es posible su transmisión en relaciones oro-genitales u oro-anales. El uso compartido de juguetes sexuales con una persona infectada es también una vía de infección.

3.3.2. Clínica

El LGV tiene un periodo de incubación de 1 a 4 semanas. La presentación clínica característica, clásicamente observada en heterosexuales, se desarrolla en tres fases. La primera fase se caracteriza por la aparición de una úlcera genital en la zona de inoculación, dolorosa, poco evidente y autolimitada, que se acompaña de adenopatía inguinal o femoral, generalmente unilateral. Esta fase inicial pasa frecuentemente inadvertida progresando a una segunda

fase caracterizada por la afectación linfática en forma de adenopatías persistentes dolorosas que pueden fistulizar. La tercera fase se denomina “síndrome ano-genito-rectal”, y consiste en una afectación crónica que se manifiesta como una inflamación de tejidos profundos y linfáticos causante de secuelas cicatriciales (estenosis rectal, edema organizado genital, fístulas, abscesos, etc).

La mayoría de pacientes con LGV diagnosticados en la última década en Occidente, presentan proctitis o proctocolitis. Los síntomas son dolor con la defecación, sangrado o mucosidad rectal, a menudo acompañado de malestar general. La exploración puede evidenciar lesiones ulceradas anales o perianales y/o adenopatías en el área de drenaje urogenital. En ausencia de diagnóstico y tratamiento la clínica de proctitis puede persistir durante meses y simular un cuadro de enfermedad inflamatoria intestinal. Por otro lado, algunos pacientes únicamente presentan úlceras anales-perianales, sin proctitis o con clínica exclusivamente linfática, en forma de adenopatía dolorosa unilateral, de consistencia elástica. Otras formas menos frecuentes de LGV cursan con clínica exclusivamente genital o una tumoración rectal, generalmente acompañada de síndrome constitucional.

La infección faríngea raramente presenta síntomas y cuando están presentes se observa inflamación orofaríngea inespecífica y/o adenopatías cervicales (52).

Es importante destacar que en algunos estudios la proporción de infectados asintomáticos es considerable (53).

3.3.3. Diagnóstico

El diagnóstico del LGV requiere una alta sospecha clínica en base a la información epidemiológica y a la conducta sexual del paciente.

La confirmación diagnóstica puede realizarse mediante cultivo del aspirado de una adenopatía, inmunofluorescencia directa o detección de ácido desoxirribonucleico o ribonucleico (ADN/ARN) de tipos específicos de *C. trachomatis* en las lesiones ulceradas, el recto o el aspirado de una adenopatía.

El cultivo de la *C. trachomatis* es una técnica complicada debido a que se trata de un organismo intracelular obligado. Por este motivo, los nuevos enfoques diagnósticos

recomiendan el uso de técnicas moleculares mediante estudios de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) debido a su mayor sensibilidad, especificidad y rapidez tanto en infecciones sintomáticas como asintomáticas. Estas técnicas no están aún aprobadas para el estudio de áreas extragenitales, aunque datos de estudios iniciales parecen avalar su utilidad en el diagnóstico de LGV independientemente de la localización.

El protocolo del laboratorio para el diagnóstico del LGV implica 2 pasos:

1. Inicialmente se realiza un cribado de *C. trachomatis* mediante una prueba NAAT comercializado.
2. En caso de que se confirme una infección por *C. trachomatis*, se procede a detectar un biovar específico de LGV en la misma muestra mediante pruebas NAAT específicas (PCR en tiempo real / PCR múltiple cuádruple)(54,55).

En caso de que no se disponga de la posibilidad de utilizar NAATs, un título alto de anticuerpos específicos anti Clamidia tipo IgA en un paciente con una sospecha clínica elevada apoyaría el diagnóstico. Es importante destacar que la serología positiva a título bajo tampoco excluye el diagnóstico de LGV. No disponemos de estudios serológicos específicos para serovares LGV de clamidia. La identificación de neutrófilos en una muestra rectal en un paciente con proctitis es sugestiva de LGV, especialmente en pacientes HSH-VIH+, apoyando el diagnóstico (53).

3.3.4. Tratamiento

Recomendación

Opción preferente: doxiciclina 100mg/12h VO durante 21 días (contraindicado en gestantes) (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Opción aceptable: Existen dos opciones terapéuticas alternativas:

- Eritromicina 500mg/6h VO durante 21 días (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).
- Azitromicina 1g VO en monodosis o 1g/semana por 3 semanas) (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: débil a favor).

En gestantes y lactantes la doxiciclina está contraindicada por lo que se recomienda una pauta larga de azitromicina (56).

Las pruebas NAATS pueden tardar hasta 16 días en

negativizarse a pesar de realizar un tratamiento eficaz. Por este motivo, el test microbiológico de curación no se debe realizar antes de las 2 semanas (57).

Justificación

Los pacientes con LGV se deben tratar con fármacos antibacterianos que alcancen altas concentraciones intracelulares (58). Un único estudio demostró el beneficio del tratamiento antibiótico (tetraciclina, sulfadiacina o cloranfenicol) frente al tratamiento sintomático. Estudios posteriores han descrito respuesta a antibióticos como tetraciclina, minociclina y rifampicina (59). Actualmente, los fármacos recomendados son la doxiciclina, eritromicina y azitromicina y algunas quinolonas.

El tratamiento la doxiciclina 100mg/12h VO durante 21 días es altamente efectivo por lo que se considera la opción preferente de tratamiento. Sólo se ha descrito un caso de fracaso en LGV anorectal en un paciente HSH, VIH-negativo, que respondió con moxifloxacino 400 mg/24h durante 10 días. En el tratamiento de la afectación rectal, la doxiciclina parece ser más eficaz que la azitromicina (60). Sin embargo, algunos pacientes HSH con LGV inguinal no responden con doxiciclina durante 21 días. En estos casos el tratamiento debería ser más prolongado (61)..

La eritromicina durante 21 días parece ser eficaz en la mayoría de pacientes. Pautas más cortas son insuficientes para controlar la infección (57). El tratamiento con azitromicina 1 gr. se considera insuficiente por el índice de fracasos descrito, por ello se recomienda una dosis de 1 gr. semanal durante 3 semanas (60). En estos casos la respuesta clínica generalmente se observa tras la primera o segunda semana de tratamiento.

3.3.5. Otras consideraciones.

El dolor relacionado con la infección debe tratarse con analgesia. En pacientes con lesiones residuales cicatriciales o fístulas se puede considerar la posibilidad de realizar un tratamiento reparador quirúrgico. En caso de adenopatías fluctuantes se recomienda aspirado del material a través de piel sana. No se recomienda el drenaje quirúrgico de las adenopatías (56).

Es importante informar a los pacientes sobre los siguientes aspectos:

1. recomendar abstención sexual hasta que se haya completado el tratamiento y el seguimiento.
2. Informar a los pacientes que el LGV, si no se trata correctamente, puede causar secuelas a largo plazo.
3. Realizar pruebas diagnósticas para VIH y virus hepatotropos, sobretodo en HSH, y ofrecer información sobre prevención de las ITS (56).

3.3.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

Ante la confirmación diagnóstica de LGV se recomienda el estudio de los contactos sexuales de los 6 meses previos al inicio de los síntomas (62).

Los contactos sexuales de la paciente deben explorarse y se recomienda recoger muestras para estudio de NAAT en uretra, recto, pene o cérvix, según la mucosa expuesta. Si se confirma la infección en uno de los contactos debe realizarse tratamiento con doxiciclina 100mg/12h durante 3 semanas, o una pauta alternativa de al menos igual duración (56) (63), así como descartar otras ITS (62).

3.4. INFECCIÓN POR CLAMIDIAS

3.4.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología

Los serovares D-K de *C. trachomatis*, son los responsables de las infecciones urogenitales y se calcula que infectan a más de 100 millones de personas cada año por vía sexual. Las infecciones urogenitales por *C. trachomatis* son a menudo asintomáticas, lo que dificulta enormemente su prevención. Además, las infecciones por *C. trachomatis* no siempre desencadenan una respuesta inmune efectiva, lo que puede derivar en infecciones de larga evolución y complicaciones crónicas. Estas complicaciones son especialmente graves en mujeres por sus implicaciones reproductivas(64).

En las últimas dos décadas la *C. trachomatis* se ha convertido en la ITS bacteriana más frecuentemente diagnosticada en Occidente principalmente en los países desarrollados, en algunos de los cuales se han instaurado medidas de cribado poblacional (Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, países escandinavos...)(65,66).

Los principales factores de riesgo para la adquisición de una infección por *C. trachomatis* son: edad inferior a 25 años y factores relacionados con conductas sexuales de riesgo (relaciones desprotegidas, múltiples parejas sexuales en el último año o antecedente de una infección previa por *C. trachomatis*...) (67).

La infección por *C. trachomatis*, además puede afectar otras localizaciones no genitales y producir infecciones oculares (es una de las causa más frecuentes de ceguera en los países en vías de desarrollo) o pulmonares (la neumonía de los recién nacidos).

3.4.2. Clínica

La mayoría de infecciones por *C. trachomatis* son asintomáticas o paucisintomáticas (70-95% en mujeres y más del 50% en varones) (64). En estos casos, con frecuencia sólo se observa secreción uretral y/o disuria.

Los cuadros anatomoclínicos urogenitales asociados a la infección clamidiásica (excluido el LGV) son cervicitis, uretritis y enfermedad inflamatoria pélvica en mujeres, y uretritis y orquiepididimitis en hombres.

Cuando una infección es sintomática, las manifestaciones clínicas más frecuentes en mujeres son la secreción vaginal, el edema o friabilidad cervical (cervicitis), sangrado postcoital, el dolor abdominal o abdominopélvico, etc.(64). En varones puede presentarse dolor testicular o epididimitis. La infección rectal por *C. trachomatis* puede presentarse asintomática o en forma de proctitis o proctocolitis, sobre todo en hombres que tienen sexo con hombres (69). La mayoría de mujeres con *C. trachomatis* rectal (prevalencia 8.4%) presentan simultáneamente infección del área urogenital(68).

Las infecciones faríngeas por *C. trachomatis* pueden manifestarse como una faringitis inespecífica leve.

3.4.3. Diagnóstico

Las pruebas NAATs de amplificación del ADN o ARN son de elección para el diagnóstico de *C. Trachomatis* dada su elevada sensibilidad, especificidad y rapidez (69). Esta elevada especificidad hace innecesario realizar estudios de confirmación en caso de resultado positivo.

El cultivo en líneas celulares y la identificación mediante

inmunofluorescencia directa es una técnica compleja y con peores resultados, por lo que sólo se utilizan cuando no se dispone de técnicas NAATs.

Ante la sospecha de infección por *C. trachomatis* urogenital se analiza, como primera elección, una muestra vulvovaginal en mujeres o una muestra de orina (primera micción) en varones. En las mujeres, las muestras de orina presentan una menor sensibilidad para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis* que la muestra vulvovaginal(70). Los test NAATs aprobados por la FDA permiten que la muestra pueda ser tomada por la misma paciente (autotoma).

No se dispone de NAATs aprobados específicamente para diagnosticar *C. trachomatis* en otras localizaciones como la rectal o faríngea. Sin embargo, distintos estudios han demostrado su utilidad.

3.4.4. Tratamiento

Recomendación

Opción preferente: doxiciclina 100mg/12h VO durante 7 días (contraindicado en gestantes) o azitromicina 1g VO en monodosis (Calidad de evidencia: alta. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Opciones aceptables. Existen varias opciones de tratamiento alternativas:

- Eritromicina 500 mg/12h VO durante 7 días
- Levofloxacino 500 mg/24h VO durante 7 días (contraindicado en gestantes)
- Ofloxacino 200 mg vía oral /12h durante 7 días (contraindicado en gestantes)
- Josamicina 500mg/8h VO o 1g/12h VO durante 7 días. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: débil a favor)

Justificación

Hasta el momento, no hay evidencia de resistencias farmacológicas (para doxiciclina y azitromicina) en infecciones por *C. trachomatis* en humanos(71).

Un metanálisis de 12 estudios randomizados comparando doxiciclina y azitromicina para el tratamiento de infecciones urogenitales por *C. trachomatis* ha demostrado que ambas pautas son eficaces con unas tasas de curación microbiológica de 98% y 97% respectivamente(72). Otro estudio randomizado, en adolescentes, observa una elevada eficacia de ambos fármacos (doxiciclina 100% vs. azitromicina 97%) (73). La pauta de azitromicina en



monodosis, especialmente si el tratamiento se administra en presencia del personal sanitario, minimiza el riesgo de falta de cumplimiento (65). Sin embargo, distintos estudios sugieren que la monodosis de 1g de azitromicina podría aumentar el riesgo de resistencias a macrólidos en *Mycoplasma genitalium*. Por este motivo, ante la sospecha o coinfección confirmada de *C. trachomatis* y *M. genitalium* se recomienda alargar la pauta de azitromicina (500 mg el primer día y 250 mg/día durante 4 días posteriores). En casos de coinfección se recomienda realizar estudio de confirmación curación de los microorganismos implicados en la infección (74).

3.4.5. Tratamiento en situaciones especiales: VIH, gestación, sospecha EIP

Pacientes con infección por VIH: En los pacientes con infección por VIH se recomiendan las mismas pautas terapéuticas que en el resto de pacientes(74).

Embarazo: En mujeres embarazadas la azitromicina se considera la mejor opción terapéutica tanto por su eficacia en *C. trachomatis* como por su seguridad durante la gestación.

Sospecha de enfermedad inflamatoria pélvica: Se aplicarán los esquemas terapéuticos (en general más de un fármaco) correspondientes en función del grado de la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP). Todos los regímenes deben incluir doxiciclina ev o bien oral (100 mg/12h/10-15 días).

3.4.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

Ante un diagnóstico de infección por *C. trachomatis* es necesario realizar un estudio de contactos y documentarlo de forma apropiada (74). Las guías actuales recomiendan estudiar y tratar a todas las parejas sexuales de la paciente de los últimos 6 meses desde del inicio de los síntomas de la infección por *C. trachomatis* (74,75). Si se confirma la infección en uno de los contactos se debe informar sobre sus implicaciones y realizar cribado de otras ITS (62,75). Si no es posible examinar a algún contacto se le debe recomendar realizar tratamiento empírico (62,75). El tratamiento empírico a los contactos sexuales de pacientes con *C. trachomatis* urogenital disminuye el

riesgo de reinfección. Aun así, las tasas de reinfección de *C. trachomatis*, son superiores a las descritas en otras ITS, (19).

3.5. GRANULOMA INGUINAL

3.5.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología

El granuloma inguinal o Donovadosis está causado por *Calymmatobacterium Granulomatis*. Esta bacteria Gram negativa facultativa aeróbica, inmóvil y pleomórfica(76–78) que se tiñe bien con tinciones como Giemsa, Wright y de Plata(78), ha sido recientemente reclasificada, aunque no definitivamente, como *Klebsiella Granulomatis*.

El granuloma inguinal es una ITS poco frecuente y mal conocida. Se observan casos aislados principalmente en algunos países de clima tropical o subtropical, y mayoritariamente en poblaciones pobres marginales.

La transmisión de la infección ha sido motivo de controversia aunque, en general, se considera un germen de transmisión sexual (78) principalmente, si bien la vía fecal y la autoinoculación también son posibles. La transmisión al compañero sexual es rara. La transmisión transvaginal durante el parto ha sido informada en algunos casos en los que el recién nacido ha presentado afectación del oído, aunque es muy infrecuente (78).

El periodo de incubación se sitúa alrededor de los 50 días, aunque puede oscilar desde pocos días a varias semanas.

3.5.2. Clínica

El granuloma inguinal consiste en una úlcera que aparece en la zona genital en el 90 % de los casos y la zona inguinal en el 10 %. Es una patología más frecuente hombres que en mujeres. En más del 70 % de los casos se observa en individuos de entre los 20 y 40 años.

Tras el periodo de incubación, se observan, inicialmente, pápulas o nódulos inguinales o genitales indoloros, de crecimiento lento, que se ulceran progresivamente, incrementando su tamaño y extendiéndose a tejidos adyacentes.

También se han descrito úlceras cervicales y en otras

regiones genitales. En este caso, su aspecto puede simular un cáncer de cuello de útero u ovárico en la mujer (76). En el hombre las lesiones del pene también se asemejan a una neoplasia.

Sólo en el 6% de los casos se ven afectados los ganglios y áreas extragenitales (se han descrito lesiones en la boca, los pies, los ganglios pélvicos, osteomielitis y artritis séptica) (78).

En el embarazo, las lesiones tienden a crecer más rápidamente y en niños se han informado formas atípicas de afectación (76).

La Donovanosis diseminada es rara, aunque es posible la afectación secundaria del hígado y el hueso. Dado que las úlceras sangran muy fácilmente, aumenta el riesgo de otras ITS, por lo que es necesario realizar test para VIH y sífilis y seguir los consejos preventivos para las ITS(76). La infección concomitante con VIH puede alterar la clínica del granuloma inguinal, haciendo que persistan más tiempo las lesiones y que respondan peor al tratamiento.

Se han descrito cuatro tipos de lesiones:

- Úlcero-granulomatosa: gruesas úlceras rojas que sangran fácilmente al contacto. Es la forma más frecuente(79).
- Hipertrófica: lesiones con bordes irregulares y elevados.
- Necrótica: úlcera muy maloliente con marcada destrucción tisular.
- Esclerótica o cicatricial: lesiones de tejido fibroso o cicatricial que pueden causar estenosis. Esta presentación es la expresión de cuadros incorrectamente tratados que se han cronificado.

Si las lesiones no se tratan, estas pueden seguir expandiéndose durante años. En etapas evolucionadas podemos observar elefantiasis genital, especialmente en mujeres.

3.5.3. Diagnóstico

El granuloma inguinal se incluye en el diagnóstico diferencial de las úlceras genitales. El diagnóstico de sospecha es clínico. Su confirmación requiere la observación al microscopio de muestras de tejido afectado. El material que se obtiene al presionar con un hisopo apoyado sobre la

úlceras suele ser suficiente para el examen. La microscopía directa es, pues, el método más rápido y fiable que existe para la confirmación diagnóstica. La tinción Giemsa es la de elección para el examen microscópico. También se pueden usar otras tinciones como la de Leishman o la de Wright's.

En el examen microscópico de la muestra teñida mediante Giemsa se pueden observar los "cuerpos de Donovan" en el interior de grandes células mononucleares: cuerpos de inclusión intracelulares en forma de bastón, ovalados, más teñidos en sus extremos, como si fueran imperdibles en el citoplasma de macrófagos e histiocitos(79). Estas inclusiones intracelulares son Klebsiellas Granulomatis encapsuladas. El uso de antibióticos, previamente a la toma dificulta la identificación de estos signos celulares(76).

Más recientemente se han desarrollado métodos de PCR, aunque todavía no hay tests disponibles en la práctica clínica. Los test serológicos no están validados.

3.5.4. Tratamiento

Recomendación

Opción preferente: azitromicina 1g/día durante 7 días VO o 500 mg/día hasta la curación (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Opción aceptable. Existen diferentes alternativas en segunda línea:

- Cotrimoxazol: 160/800 mg/12 h. VO
- Doxiciclina: 100 mg/12 h. VO.
- Eritromicina: 500 mg/6 h. VO (tratamiento de elección en el embarazo)
- Gentamicina: 1 mg/Kg/ 8 h, como adyuvancia (en caso de remisión lenta de las lesiones, en pacientes VIH y en gestantes).

La duración del tratamiento no debe ser inferior a 3 semanas o hasta que se logre la curación completa. (Calidad de evidencia: muy baja. Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación

El granuloma inguinal en general responde pronto y bien a los tratamientos antibacterianos adecuados (78). No hay ensayos clínicos aleatorizados, pero sí series y trabajos observacionales en los que el Gram negativo responde antes y mejor con azitromicina.



Existe muy baja evidencia para las propuestas alternativas del tratamiento del granuloma inguinal. Para la doxiciclina, por ejemplo, no hay ensayos bien diseñados al respecto, pero sí experiencia clínica acumulada. Ha sido recomendado como tratamiento de elección para la Organización Mundial de la Salud y los CDC. .

Hay pocas diferencias en las alternativas terapéuticas propuestas por distintas entidades (OMS, CDC, Ministerio de Salud Brasileño...)(77)

3.5.5. Tratamiento en situaciones especiales

La eritromicina es el tratamiento recomendado especialmente durante la gestación (77). Actualmente también la azitromicina se ha postulado como alternativa terapéutica durante el embarazo.

El tratamiento de esta enfermedad en niños, que con frecuencia presenta formas no típicas, se puede realizar con dosis reducidas de azitromicina (20 mg/Kg). Los recién nacidos de madre con Donovanosis deben recibir profilaxis con azitromicina a razón de 20 mg/Kg al día, durante 3 días.

3.5.6. Diagnóstico y tratamiento de las parejas

El granuloma inguinal afecta al doble de hombres que mujeres. Los varones homosexuales presentan mayor riesgo de contraer la enfermedad que los heterosexuales en caso de que la pareja este diagnosticada de Donovanosis(76). Las tasas de infectividad descritas van desde 0,4% al 52%(80). Actualmente, las Guías Europeas recomiendan que los contactos sexuales de los últimos 6 meses de un caso afecto sean evaluados mediante examen clínico(76).

3.6. LÚES (SÍFILIS)

3.6.1. Microbiología y etiopatogenia

La sífilis es una ITS causada por *Treponema pallidum*, una bacteria perteneciente al género *Treponema*, identificada por primera vez en 1905. Se trata de una bacteria del grupo de las espiroquetas que produce infección exclusivamente

en humanos.

T. pallidum es capaz de penetrar en el organismo a través de las mucosas intactas y a través de heridas de la piel. El microorganismo se disemina por los vasos linfáticos y sanguíneos, pudiendo afectar cualquier órgano del cuerpo. La vía más frecuente de transmisión es el contacto sexual con una persona infectada, pero también está descrita la transmisión por transfusión sanguínea y la vía intrauterina (transmisión vertical) (81). Tras el inóculo, se produce una respuesta inflamatoria local responsable de la lesión primaria (chancro sífilítico). Posteriormente, el treponema invade los espacios perivasculares y es capaz de diseminarse a múltiples tejidos y órganos (sífilis secundaria). También puede permanecer en fase "latente" durante un prolongado periodo de tiempo, con posibilidad de reactivarse posteriormente (sífilis terciaria).

La incidencia de lúes (al igual que la sífilis congénita) ha aumentado progresivamente en la última década, a pesar de que el tratamiento es barato y eficaz. Los hombres que practican sexo con hombres y los pacientes VIH son particularmente susceptibles a la infección.

3.6.2. Clínica

En ausencia de tratamiento, la sífilis es una infección crónica con gran variedad de expresiones clínicas que suceden con un ritmo cronológico determinado, definiendo tres periodos o fases

3.6.2.1. Sífilis primaria

Tras el período de incubación (3 a 4 semanas; rango medio: 9-90 días), aparece una pápula en el lugar de inoculación, que se ulcera y da lugar al chancro sífilítico. La úlcera o chancro sífilítico es una lesión indurada, no exudativa y poco o nada dolorosa. Los chancros pueden ser múltiples, especialmente en inmunodeprimidos, pero en general son lesiones únicas. La localización más frecuente son los genitales externos, seguidos del cuello uterino, boca y área perianal. Entre 2 y 3 semanas tras la exposición, suele aparecer acompañando al chancro una linfadenopatía regional, a menudo bilateral, no supurativa.

El chancro, habitualmente, cura de forma espontánea en 3-6 semanas, sin dejar lesión residual.

3.6.2.2. Sífilis secundaria

Supone el estadio clínico más florido de la infección. Es consecuencia de la afectación multisistémica debida a la diseminación hematogena del *T. pallidum*. Comienza a las 2-8 semanas desde la aparición del chancro y puede afectar cualquier órgano. Las manifestaciones clínicas son muy variadas en función del órgano afecto. La piel es el tejido afectado con más frecuencia, y clínicamente se presenta a menudo en forma de un exantema máculo-papuloso generalizado que afecta a las palmas y plantas de manos y pies, que puede desaparecer en unos días o persistir hasta 8 semanas. Cuando se localizan en zonas intertriginosas las pápulas se agrandan y erosionan produciendo unas placas denominadas “condilomas planos” que también pueden desarrollarse en mucosas, entre ellas la genital. Otras formas típicas de esta fase son la cefalea y meningismo (por afectación del sistema nervioso central), glomerulonefritis (por el depósito de inmunocomplejos en el riñón) hepatitis, alteraciones digestivas, osteítis, sinovitis, faringitis etc. La sintomatología sistémica característica de la sífilis secundaria es la de un síndrome pseudogripal con febrícula, anorexia, artralgias y linfadenopatías generalizadas.

3.6.2.3. Sífilis latente

La clínica de la sífilis secundaria remite en 2-6 semanas y el paciente entra en una fase latente en la que sólo las pruebas serológicas permiten detectar la infección. En este periodo la paciente puede permanecer asintomática de por vida o progresar de nuevo a una fase sintomática, la sífilis terciaria.

Se considera fase de latencia precoz toda seroconversión en pacientes que ya fueron diagnosticados y tratados de sífilis cuando sabemos que el contagio se ha producido en los últimos doce meses, mientras que si éste se produjo hace más de un año o se desconoce cuándo fue se trataría de una sífilis latente tardía.

3.6.2.4. Sífilis terciaria

Tras una o varias décadas de la infección, después de un período variable de latencia, la infección puede manifestarse afectando entre otros a: 1) sistema nervioso central (neurosífilis), bien sólo al LCR o bien a estructuras meningo-vasculares o parenquimatosas, produciendo

tabes dorsal o parálisis general; 2) grandes vasos (sífilis cardiovascular) con destrucción de los tramos ascendente y transversal del cayado aórtico; 3) globo ocular, produciendo iritis y coriorretinitis; 4) piel, por un mecanismo de hipersensibilidad retardada, produciendo sífilides tuberosas y 5) hueso, mucosa oral, vía respiratoria superior e hígado produciendo gomas o nódulos asintomáticos que con el tiempo se ulceran, drenan material necrótico, caseoso y curan.

Se denomina “sífilis precoz” a la sífilis primaria, secundaria y la fase de latencia precoz y “sífilis tardía” a la terciaria y a la fase de latencia tardía.

3.6.3. Diagnóstico

Se realiza mediante la identificación de *T. pallidum* o su ADN en las lesiones o la presencia de anticuerpos en suero o LCR. Para ello existen diferentes técnicas diagnósticas, por métodos directos o indirectos.

3.6.3.1. Diagnóstico directo

- **Examen en fresco con microscopía de campo oscuro:** es el método de diagnóstico más rápido y directo en las fases primaria, secundaria y sífilis congénita. La muestra que se examina es, en general, el exudado de las lesiones, aunque también puede utilizarse el material aspirado de los ganglios linfáticos. Para excluir el diagnóstico se requieren tres exámenes negativos.
- **Inmunofluorescencia directa (DFA-TP).** Tinción con anticuerpos monoclonales o policlonales fluorescentes dirigidos frente a *T. pallidum* en los frotis de lesiones sospechosas.
- **Demostración del germen en tejidos.** Requiere muestras tisulares obtenidas por biopsia, sobre las que se lleva a cabo una impregnación argéntica, o bien una tinción inmunofluorescente (DFAT-TP) o inmunoenzimática específica. Se suele utilizar en muestras de lesiones cutáneas de sífilis secundaria o de estadios sífilíticos tardíos (goma), así como en los tejidos afectados en la sífilis congénita.
- **Cultivo de *T. pallidum*:** Técnica considerada de referencia para el resto de las pruebas diagnósticas de la sífilis. Sin embargo, por su dificultad y peligrosidad sólo se realiza en laboratorios de referencia muy

específicos y en laboratorios de investigación.

- **Técnicas de biología molecular.** Los métodos de NAAT presentan una elevada sensibilidad para detección de *T. pallidum*. Por ello son útiles en los casos de alta sospecha en los que el resto de pruebas (menos sensibles) son negativas.

3.6.3.2. Diagnóstico indirecto. Pruebas serológicas

- Se basan en la detección de anticuerpos en el suero del paciente. Se detectan dos tipos de anticuerpos: los reagínicos, o no específicos o no treponémicos, y los treponémicos o específicos. Pruebas reagínicas o no treponémicas: los anticuerpos reagínicos son de tipo IgG e IgM dirigidos frente a un antígeno lipoideo que es el resultado de la interacción de *T. Pallidum* con los tejidos del huésped (cardiolipina-colesterol-lecitina).

Las pruebas reagínicas son pruebas poco específicas debido a que el antígeno utilizado en estas pruebas detecta tanto anticuerpos de la sífilis como de otras enfermedades no treponémicas agudas o crónicas. Los resultados falsos positivos son bastante frecuentes y pueden deberse a infecciones virales, parasitarias, lepra, vacunas, enfermedades autoinmunes, neoplasias, y situaciones como el embarazo, las toxicomanías y la edad avanzada. Sin embargo, tanto el RPR como el VDRL son pruebas sensibles y buenos marcadores de la infección en “actividad”. Se consideran los mejores métodos de diagnóstico serológico de la sífilis latente temprana y de la sífilis tardía y son útiles en el control de la respuesta al tratamiento en la paciente con inmunidad intacta.

Las pruebas reagínicas se dividen en:

- Floculación microscópica: VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), USR.
- Floculación macroscópica: RPR prueba en tarjeta de reagentes plasmáticas rápidas, ART, TRUST, RST.
- Enzimoimmunoensayo (ELISA) no treponémico: utiliza como antígeno el del VDRL.

El RPR ha pasado a ser la prueba de cribado habitual en los laboratorios y en los bancos de sangre. El VDRL es la prueba de elección para el diagnóstico de la neurosífilis en muestras de LCR. La mayor utilidad del ELISA es el cribado de poblaciones, por la gran cantidad de muestras que puede procesar al mismo tiempo.

Además, en el seguimiento deben realizarse serologías

reagínicas a los 6 y a los 12 meses desde la aplicación del tratamiento.

- Pruebas específicas treponémicas: utilizan un antígeno treponémico específico. Su utilidad se centra en confirmar los resultados positivos de los métodos no treponémicos. Como regla general, una prueba treponémica negativa indica la ausencia de infección, pasada o presente. Sin embargo, una vez se positivizan, se mantienen positivas. La mayoría de la personas tratadas adecuadamente permanecen positivas para las pruebas treponémicas por muchos años, y muchas por el resto de su vida, por lo que no son útiles para demostrar la actividad de la infección ni para el control terapéutico.

Al igual que en las pruebas no treponémicas, las pruebas específicas pueden presentar falsos positivos, aunque en mucha menor medida, en patologías como en el lupus eritematoso, usuarios de drogas, edad avanzada, enfermedades del colágeno, enfermedad de Lyme, etc.

Existen diversas pruebas treponémicas:

- Inmunofluorescencia: FTA-Abs (anticuerpos absorbidos fluorescentes anti-treponema) o la prueba FTA-Abs DS (variante del anterior con doble tinción).
- Hemaglutinación: TP-HA (TP-Haemagglutination Assay)
- ELISA de anticuerpos treponémicos.
- Enzimoimmunoensayo de membrana (western-blot) treponémico.
- Prueba de inmovilización de TP (TP-I).

3.6.4. Tratamiento

3.6.4.1. Tratamiento de la sífilis precoz

Recomendación

Opción preferente: penicilina G benzatina 2,4 millones UI, vía IM, dosis única (Calidad de evidencia: alta. Grado de recomendación: fuerte a favor).

El tratamiento penicilina G benzatina 2,4 millones UI, vía IM, debido al gran volumen, puede administrarse repartiendo la dosis en dos inyecciones en sitios diferentes. Se aconseja usar lidocaína como solvente para disminuir el intenso dolor que provoca la inyección IM. En las primeras 24 horas tras la administración del tratamiento, el paciente puede presentar un cuadro febril agudo que se suele acompañar de malestar general, cefalea, artralgias y mialgias (reacción de Jarisch-Herxheimer). Este cuadro es producido por la

destrucción masiva de treponemas y cede con antipiréticos y analgésicos convencionales.

Opción aceptable: Existen diversas alternativas terapéuticas:

- Azitromicina 2 gr VO, un solo día
- Doxiciclina 100 mg/12h, VO, 2 semanas
- Tetraciclina 500 mg/6 h, VO, 2 semanas
- Eritromicina 500 mg/6h, VO, 6 semanas

(Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

A falta de alternativas eficaces, en las pacientes embarazadas alérgicas a penicilina debe considerarse la desensibilización.

Justificación

La penicilina se considera un tratamiento efectivo para la sífilis desde antes de los ensayos clínicos aleatorizados (17). Las guías de tratamiento de la sífilis publicadas por el CDC se basan principalmente en estudios no controlados y la opinión de expertos y apoyan el uso de la penicilina parenteral como el medicamento de elección y el más eficaz para el tratamiento de todas las etapas de la sífilis, siendo rara la persistencia de *T. pallidum* tras un tratamiento correcto con penicilina. La penicilina oral puede lograr concentraciones séricas y tisulares adecuadas, pero no se recomienda debido a la posible falta de adherencia al tratamiento. Las directrices de los CDC indican que existen varias terapias eficaces en pacientes no embarazadas, alérgicos a la penicilina con sífilis primaria o secundaria(17). Entre otros, tetraciclina, doxiciclina, eritromicina o ceftriaxona han demostrado actividad anti treponema en ensayos clínicos y experimentales(82). Sin embargo, debido su menor efectividad (doxiciclina) o aparición de resistencias (azitromicina) se consideran de segunda elección y se recomiendan sólo como alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina.

El tratamiento con doxiciclina y otras tetraciclinas durante 28 días se ha utilizado durante muchos años y son alternativas aceptables a la penicilina para el tratamiento de la sífilis latente, siendo la doxiciclina la mejor alternativa a la penicilina debido a su mayor tolerancia. Las otras tetraciclinas pueden provocar efectos secundarios gastrointestinales y necesitan dosis más frecuentes. En los pacientes que no toleren (o esté contraindicado) la doxiciclina o tetraciclina se puede prescribir eritromicina

(500 mg por vía oral 4 veces al día durante 6 semanas), pero este tratamiento se considera menos eficaz. La azitromicina también ha sido estudiada para el tratamiento de la sífilis. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados publicado en 2008 que compara azitromicina con penicilina G benzatina para sífilis temprana mostró resultados favorables para la azitromicina(83). Un estudio de 2010 de Hook et al. evidenció que una sola dosis de azitromicina (2 g vía oral) es equivalente al tratamiento de elección, penicilina G benzatina (2,4 millones de unidades IM), en pacientes con sífilis temprana sin VIH, con curación serológica después de 6 meses de seguimiento; sin embargo los pacientes que fueron tratados con azitromicina tuvieron una mayor incidencia de efectos adversos (síntomas gastrointestinales)(84). Una revisión de Cochrane también concluye que azitromicina y penicilina-G tienen eficacia similar(85). Aunque la azitromicina es eficaz, están aumentando el número de resistencias al fármaco, por lo que se debe utilizar sólo en las zonas de baja resistencia o en la sífilis temprana con seguimiento clínico estrecho(86). Azitromicina es una buena alternativa en caso de alergia a penicilina o en caso de dificultad para la administración intramuscular.

La ceftriaxona es eficaz para el tratamiento de la sífilis temprana, aunque no se ha establecido la dosis y la duración óptima.

3.6.5.2. Tratamiento sífilis tardía

Recomendación

Opción preferente: penicilina G benzatina 2,4 millones UI, vía IM, una vez por semana durante tres semanas consecutivas (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Opción aceptable: En caso de alergia a la penicilina, puede realizarse con:

- Doxiciclina 100 mg/12h, VO, 2 semanas
- Tetraciclina 500 mg/6 h, VO, 2 semanas
- Eritromicina 500 mg/6h, VO, 6 semanas

(Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Se considera fallido el tratamiento si persiste la clínica y/o se incrementan los títulos de la prueba no treponémica más de 4 veces del valor basal. Si no disminuyen por debajo

de 1:8, se habla de seroresistencia. Ante cualquier ITS se debe solicitar serología de VIH, pero con más motivo en los casos de seroresistencia y serorecidiva, en los cuales la probabilidad de coinfección es más elevada.

3.6.5. Tratamiento en situaciones especiales

3.6.5.1. Sífilis en el embarazo

Es aconsejable realizar una prueba no treponémica en las mujeres embarazadas durante el primer trimestre. En aquellas mujeres con riesgo elevado de exposición al treponema, las pruebas deben repetirse en el tercer trimestre del embarazo y después del parto.

En caso de gestación con infección por *T. Pallidum* el tratamiento varía según la fase de la enfermedad en que se diagnostique la paciente, teniendo en cuenta que el período de más riesgo de fallo en el tratamiento con afectación fetal es durante la sífilis secundaria en la gestante. Una reacción de Jarisch-Herxheimer puede provocar contracciones prematuras de intensidad leve, aunque no suele desencadenar partos prematuros.

La penicilina es el único tratamiento recomendado para la sífilis en el embarazo. En caso de alergia a la penicilina confirmada mediante prueba cutánea debería llevarse a cabo la desensibilización y tratamiento con penicilina en un centro médico. Después del tratamiento se repetirá mensualmente una prueba reaginica cuantitativa durante todo el embarazo por si fuese necesario repetir el tratamiento. A pesar de un tratamiento apropiado el 14% de las pacientes pueden presentar muerte fetal o contagio al feto(87).

3.6.5.2. Sífilis en pacientes VIH

La evaluación de los pacientes con sífilis debería incluir estudio serológico del VIH. La interpretación de las pruebas serológicas treponémicas y no treponémicas es la misma que para pacientes no infectados por VIH, aunque conviene tener en cuenta los falsos positivos.

El tratamiento recomendado para pacientes con sífilis infectados por VIH es análogo al de los pacientes no infectados por VIH. Para la sífilis primaria, secundaria y

latente precoz: penicilina G benzatina 2,4 millones UI, vía IM, en una sola dosis. Para la sífilis latente tardía y sífilis tardía: penicilina G benzatina 2,4 millones UI, vía IM, una vez por semana durante tres semanas consecutivas.

Se recomienda seguimiento clínico y serológico a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses tras el tratamiento(88).

3.6.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

Las personas que han tenido un contacto sexual con una persona con sífilis primaria, secundaria o latente precoz deben ser evaluadas clínica y serológicamente y tratadas de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

- Las personas que han tenido un contacto sexual con una persona diagnosticada de sífilis primaria, secundaria o latente precoz en los 90 días previos al diagnóstico deberían ser tratadas para sífilis precoz, independientemente de los resultados de los test serológicos.
- Las personas que han tenido un contacto sexual con una persona diagnosticada de sífilis primaria, secundaria o latente precoz más de 90 días antes del diagnóstico deberían ser tratados para sífilis precoz si los resultados de las pruebas serológicas no están disponibles de manera inmediata y el seguimiento del paciente es incierto. En este caso, el tratamiento debería basarse en la evaluación clínica, serológica y en el estadio de la sífilis. Si las pruebas serológicas son negativas no es necesario el tratamiento
- En algunas poblaciones con tasas altas de sífilis se recomienda notificación y tratamiento de los contactos sexuales de personas diagnosticadas de sífilis latente tardía que presentan títulos altos de anticuerpos en las pruebas no treponémicas, debido a que títulos altos podrían ser indicativos de sífilis precoz. Estas parejas deberían ser tratadas como si padecieran sífilis precoz.

3.7. INFECCIÓN POR GONOCOCO

3.7.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología

Neisseria gonorrhoea es un germen Gram negativo que presenta tropismo específico por el epitelio columnar de uretra, endocérnix, recto, faringe y conjuntiva. Es una de las ITS bacterianas más prevalentes, junto a la infección por clamidia, aunque con notables diferencias geográficas. La transmisión se produce por contacto directo con secreciones infectadas de una mucosa a otra (genital-genital, genital-anorectal, oro-genital, oro-anal). Es posible la transmisión vertical en el nacimiento. Afecta más a hombres que a mujeres, y especialmente a los adultos jóvenes (15 a 30 años).

La infección por este germen suele ser localizada, pero puede ascender hacia tracto genital superior causando enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) en la mujer y orquiepididimitis en el varón, así como bacteriemia o infección diseminada.

Desde hace años la gonococia ha desarrollado resistencias a la mayoría de antimicrobianos utilizados. Por esta razón, el manejo de la infección por gonococo exige seguir estrictamente las recomendaciones, que son actualizadas periódicamente, tanto para su diagnóstico como tratamiento, y conocer bien las pruebas diagnósticas disponibles y la epidemiología a nivel local. En 2013 el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC), a través de su programa de vigilancia epidemiológica antimicrobiana del gonococo, situó a España a un nivel >5% de resistencia (MIC>0.125 mg/L) a cefixima y detectó la presencia de cepas resistentes a la ceftriaxona(89). Los profesionales involucrados en el manejo de esta enfermedad infecciosa deben estar alerta y notificar a las autoridades de salud pública los posibles casos de fallo terapéutico. Asimismo, deben poder derivar a otros especialistas los casos que requieran un manejo complejo.

3.7.2. Clínica

Con relativa frecuencia las infecciones por gonococo son asintomáticas, especialmente las infecciones a nivel rectal y faríngeo (90).

En las mujeres, los síntomas de gonococia en el tracto

urogenital inferior son consecuencia de la infección endocervical y uretral. Los síntomas más frecuentes son: flujo vaginal aumentado o alterado ($\leq 50\%$), dolor en hipogastrio ($\leq 25\%$), disuria (10-15%) y raramente menorragia o sangrado intermenstrual.

Muy a menudo la exploración ginecológica es normal, pero, en ocasiones, en el cuello del útero puede evidenciarse una secreción mucopurulenta, ocasionalmente acompañada de hiperemia y hemorragia de contacto.

La EIP es la complicación de la diseminación de la infección al tracto genital superior. El dolor pélvico es el signo guía, que puede acompañarse de fiebre y signos analíticos de infección. La movilización cervical dolorosa es un signo exploratorio muy característico. El absceso tuboovárico con pelviperitonitis representa la forma grave de la EIP.

La bacteriemia gonocócica es excepcional (menos de 1% de las infecciones) y por lo general se manifiesta por lesiones en la piel, fiebre, artralgia, artritis aguda y tenosinovitis (infección gonocócica diseminada).

3.7.3. Diagnóstico

No existe una prueba que ofrezca una sensibilidad y especificidad del 100%. La *N. gonorrhoeae* se puede detectar en cualquier localización anatómica, preferentemente mediante tests de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN, del inglés) o por cultivo.

- El estudio microscópico de un frotis teñido con la técnica de Gram permite observar la bacteria, aunque tiene un rendimiento limitado. Este procedimiento tiene una baja sensibilidad a nivel endocervical ($\leq 55\%$) o rectal ($\leq 40\%$) y no se recomienda como test de exclusión en estas situaciones(91). El rendimiento es algo mejor para la uretritis sintomática en hombres y no es aconsejable en muestras faríngeas.
- El cultivo es una prueba muy específica y asequible que permite la confirmación diagnóstica. Es la única prueba que permite testar la sensibilidad a los antimicrobianos (92). La sensibilidad ronda el 80-85%. Se requieren de condiciones específicas para la toma adecuada de la muestra, transporte, medio de cultivo e incubación.
- Los TAAN son más sensibles y ofrecen más ventajas que el cultivo(93). La toma de muestras es simple y los resultados se obtienen en poco tiempo. Existen

TAAN que permiten el diagnóstico simultáneo de varias ITS. Su sensibilidad es alta (>96%) en infecciones sintomáticas y asintomáticas, por lo que es un método ideal para el cribado. La sensibilidad es similar para la muestra obtenida por el profesional sanitario o mediante autotoma vaginal. El VPP debería ser superior al 90%, aunque está condicionado por la prevalencia de la infección en la población estudiada. Si el VPP no supera el 90% se recomienda confirmar las muestras positivas con otro TAAN dirigido a otra diana. El cribado vaginal con TAAN, puede descartar infección localizada en el endocervix o uretra, aunque sea asintomática. Se recomienda cribado rectal o faríngeo en los casos con exposición sexual. Aunque el resultado positivo con TAAN puede observarse a los 2 días de la infección, es aconsejable tomar las muestras pasados unos 15 días del contacto sospechoso.

El diagnóstico mediante TAAN suele asociarse a cultivo, por la necesidad del antibiograma para valorar la susceptibilidad a antibióticos

Las indicaciones para realizar un cribado de gonococia incluyen:

- Cribado de ITS en mujeres jóvenes < 25 años
- Cribado en mujeres con múltiples parejas sexuales
- Diagnóstico de otra ITS
- Pareja sexual diagnosticada de gonococia u otra ITS
- EIP
- Vaginitis/leucorrea con factores de riesgo para ITS (edad <30 años, nueva pareja sexual)
- Cervicitis mucopurulenta
- Conjuntivitis purulenta con sospecha de gonococia, también en recién nacidos

La gonococia es una enfermedad de declaración obligatoria.

3.7.4. Tratamiento

Disponemos de guías clínicas internacionales recientemente actualizadas para el manejo de las infecciones por gonococo (CDC, OMS, IUSTI) (5;17;94;95). Es conocida la capacidad de *N. gonorrhoeae* de desarrollar resistencia a múltiples antibióticos, incluyendo penicilinas, tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas. En los últimos años *N. gonorrhoeae* ha desarrollado resistencia a algunas cefalosporinas (ceftriaxona, cefixima). A falta de una alternativa robusta a las cefalosporinas como

tratamientos eficaces en monodosis, se ha adoptado la terapia combinada de amplio espectro con cefalosporinas y azitromicina, antibióticos que han mostrado sinergias in vitro e in vivo; esta combinación es capaz además de erradicar la infección por *Chlamydia*(94);(95). Se insiste a extremar las precauciones con los tratamientos y la comprobación de sensibilidad en los antibiogramas.

El tratamiento de presunción, sin confirmación microbiológica, se realiza en base a la sospecha clínica, los factores de riesgo para adquirir la infección y los datos epidemiológicos locales.

3.7.4.1. Tratamiento de las infecciones no complicadas

A continuación se describe el tratamiento de las infecciones por *N. gonorrhoeae* no complicadas de cuello del útero, uretra, recto y faringe en adultas y adolescentes.

Recomendación

Opción preferente: ceftriaxona 500 mg, vía IM, dosis única + azitromicina 1 g, VO, dosis única. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Opción aceptable: ceftriaxona 250 mg, vía IM, dosis única o cefixima 400 mg, VO, dosis única + azitromicina 1 g, VO, dosis única. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

El tratamiento en pacientes con alergia a la penicilina y cefalosporinas es con azitromicina 2 g, VO, dosis única, y como alternativa espectinomina 2 gr, IM, dosis única. La espectinomina no se encuentra disponible en nuestro país desde 2014. (Calidad de evidencia: alta. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación

A pesar que la evidencia es todavía limitada, cefalosporinas y azitromicina han mostrado sinergias frente a gonococo. La adopción de esta combinación se ha hecho en base a consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, la publicación de casos con resistencia a cefalosporinas, estudios de susceptibilidad in vitro y previsión de resistencias, además de los pocos datos de eficacia que aportan los limitados ensayos clínicos(94)(95).

En casos de alergia a penicilina y cefalosporinas se debe

realizar antibiograma que confirmen la sensibilidad del antibiótico elegido o los alternativos.

Se propone una estricta vigilancia epidemiológica de las resistencias. Las variaciones regionales en el espectro de resistencias pueden plantear la necesidad de modificar las pautas genéricas recomendadas para adaptarlas a los datos epidemiológicos locales.

3.7.4.2. Tratamiento de otras formas de infección gonocócica

Aunque esta guía se ciñe a la infección del tracto genital inferior, resumimos los tratamientos para otras formas de infección en la mujer (excluimos la orqui-epididimitis y la ophtalmia neonatorum):

- Infección del tracto genital alto (EIP): ceftriaxona 500 mg, IM, en dosis única junto con doxiciclina 100 mg/12h, VO y metronidazol 400 mg/12 h, VO, ambos durante 14 días.
- Infección gonocócica diseminada:
 1. Ceftriaxona 1 gr/24h, IM ó ev, 7 días.
 2. Espectinomocina 2 gr/12h, IM 7 días, pero puede conmutarse por terapia oral tras 24-48 libre de signos, utilizando cefixima o fluoroquinolonas en función de antibiograma. La espectinomocina no está actualmente comercializada en España.
- Conjuntivitis gonocócica: ceftriaxona 500 mg/24h, IM, 3 días.

3.7.4.3. Tratamiento de segunda línea tras fallo terapéutico

Se ajustará a susceptibilidad según antibiograma en caso de disponer de él y constatar resistencia.

En caso de tratamiento inicial con terapia única o pauta no recomendada previa, se ajustará el tratamiento a las recomendaciones actuales. En caso de tratamiento inicial con terapia dual en monodosis conforme a recomendaciones, se puede optar por:

- 1) Incrementar dosis en terapia dual monodosis: ceftriaxona 2 gr, IM + azitromicina 2g VO, o bien cefixima 800 mg VO + azitromicina 2g VO.
- 2) Utilizar en pauta única: gentamicina 240 mg, IM + azitromicina 2g VO, o bien: espectinomocina 2 gr, IM (no en infección orofaríngea) + azitromicina 2g, VO. La espectinomocina no está disponible en España.

Debe distinguirse el fallo de tratamiento de la reinfección. En caso de sospechar reinfección se instaure de nuevo el régimen recomendado, haciendo hincapié en la necesidad de utilizar preservativo y tratar la/s pareja/s. Se recomienda comprobar la reinfección mediante cultivo y antibiograma.

3.7.5. Tratamiento en situaciones especiales: gestación y lactancia

Recomendación

Opción preferente ceftriaxona 500 mg, vía IM, dosis única. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

La seguridad de la azitromicina en el embarazo no ha sido confirmada, pero la experiencia clínica indica que puede ser utilizada con seguridad. La azitromicina pasa a la leche materna y no sería recomendable durante la lactancia. Sólo debe utilizarse bajo supervisión médica si el beneficio esperado para la madre se cree que es mayor que el posible riesgo para el feto o lactante.

3.7.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

Para los casos de gonorrea, todas las parejas sexuales durante los 60 días previos a la aparición de los síntomas o el diagnóstico deben ser evaluadas y tratadas. El diagnóstico de gonococia requiere consejo y valorar la detección de otras posibles ITS concomitantes.

3.7.7. Seguimiento y test de curación

Se recomienda la vigilancia post-tratamiento para confirmar el cumplimiento del mismo, la resolución del cuadro clínico, excluir reinfección y la información a los contactos. Por ello se recomienda un control a todos los pacientes al cabo de 2 semanas de finalizar el tratamiento.

Además, se recomienda también realizar un test de curación (entre 3 y 7 días tras finalizar el tratamiento) para excluir infección persistente y eventual aparición de resistencias. Es particularmente importante en caso de infección faríngea. En caso de persistencia de síntomas es preferible el cultivo (el único procedimiento que permite investigar resistencias a determinados antibióticos), seguido a la semana de TANN en caso de cultivo negativo. En pacientes asintomáticos puede utilizarse TANN tras dos semanas de finalizar el tratamiento, añadiendo cultivo y antibiograma antes de empezar un nuevo tratamiento en caso de TANN positiva.

4. Infecciones Víricas

4.1. HERPES VIRUS SIMPLE

4.1.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología

El herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual causada por los virus herpes simple (VHS) tipo 1 y tipo 2.

Los VHS-1 y VHS-2 pertenecen a la familia de los herpes virus, y dentro de esta, junto al virus de la varicela zoster (VVZ) a la subfamilia de los alfa-herpesvirus. La partícula vírica es de 180 a 200 nm y tienen una estructura similar que consta de cuatro componentes. El núcleo central contiene un ADN de doble cadena, rodeado de una cápside protectora proteica que consta de siete proteínas diferentes. El tegumento rodea la cápside, y a su vez está rodeado por la membrana lipídica en la cual están incluidas las glicoproteínas de los virus herpes.

Los VHS-1 y VHS-2 son lo suficientemente diferentes para distinguirlos como especies, pero la mayoría de sus proteínas y antígenos son similares. La glicoproteína G ha es lo suficientemente distinta como para emplearla como antígeno para la serología tipo específica.

Los seres humanos son los únicos reservorios conocidos. Los virus permanecen en sus huéspedes y son responsables de infecciones latentes y de las reactivaciones, a menudo asintomáticas.

Tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden provocar herpes genital inicial y recurrente, aunque el VHS-2 es el agente causal más frecuente de la infección genital. La infección por VHS-1 recurre con menor frecuencia que la infección por VHS-2 en la región genital.

La lesión por VHS Es la causa más frecuente de úlcera vulvar en la población sexualmente activa en los países desarrollados. En los últimos años se ha objetivado un progresivo aumento de la infección por VHS, debido en parte a los cambios socioculturales, pero también a que la mayoría de las infecciones son asintomáticas, lo que favorece la transmisión(96). En los Estados Unidos, aproximadamente una de cada seis personas entre 14 y 49 años tiene herpes

genital(97). Según datos de la OMS, se estima que en todo el mundo hay 417 millones de personas de 15 a 49 años de edad (11%) infectadas por VHS-2(98). Además, es una importante causa de morbilidad en el neonato por el riesgo de transmisión durante el embarazo, y un cofactor para la transmisión del VIH en pacientes expuestos.

El ciclo infeccioso del virus se inicia cuando, tras entrar en contacto con la mucosa oral o genital, penetra a través de abrasiones o microfisuras de la piel. Se replica en la epidermis y penetra en las terminaciones cutáneas de los nervios sensitivos de la epidermis. Posteriormente es transportado a través del axón al núcleo de las neuronas localizadas en los ganglios sensitivos de la médula espinal (espinales o trigeminales). El VHS se replica dentro de las neuronas ganglionares sensitivas o permanece en latencia. El virus latente dentro de las neuronas se reactiva espontáneamente o en respuesta a diversos estímulos (radiación solar, estrés, fiebre, determinados medicamentos, enfermedades agudas o procesos inmunosupresores). La reactivación del virus latente determina enfermedad recurrente. El virus desciende a través del nervio sensorial hasta la superficie del cuerpo correspondiente a los dermatomas inicialmente infectados (especialmente orolabial y vulva). El virus se replica en las células epidérmicas, y ocasiona su excreción asintomática en las secreciones orales o genitales, o bien recurrencias clínicas manifiestas(99).

4.1.2 Clínica

Los síntomas y signos clínicos del herpes genital varían en función del tipo de VHS, sexo del paciente, estado de inmunidad y exposición previa al VHS.

El primer episodio clínico de herpes genital en pacientes sin evidencia de infección previa por VHS (herpes genital primario) suele ser más intenso que en pacientes con infección previa (herpes genital inicial no primario).

Herpes genital primario: En el 7-50% de los casos está causado por la infección de VHS-1, mientras que el 50-93% se debe a VHS-2. Estas proporciones varían

en función del ámbito geográfico y socioeconómico. El periodo de incubación es de unos 4 días (2-12 días). Las lesiones clínicamente evidentes están precedidas de una fase prodrómica en el 90% de los pacientes, entre 2 y 24 horas antes de la aparición de las lesiones. Entre las manifestaciones prodrómicas sistémicas puede acontecer fiebre, malestar general, dolor de cabeza y mialgia, que son prominentes y más frecuentes en las mujeres (70%) que en los hombres (40%). Además, puede aparecer escozor o picor en la zona anal-genital, flujo vaginal anómalo y dolor en piernas, nalgas o genitales.

En las mujeres inmunocompetentes, las lesiones se manifiestan en las áreas de inoculación (vulva, cuello del útero, vagina, periné o uretra). Aparecen ampollas dolorosas de color rojizo que progresan a úlceras. Al cabo de unos días se transforman en costra y curan, generalmente sin secuelas. Son frecuentes la uretritis y la linfadenopatía inguinal dolorosa. Hasta el 25% de las mujeres desarrollan lesiones extragenitales, probablemente por autoinoculación, en nalgas, ingle, muslos y con menor frecuencia, ojos o dedos. La meningitis (meningitis de Mollaret) suele cursar de forma benigna, y la encefalitis es rara.

Las complicaciones más frecuentes se derivan de las lesiones cutáneas extragenitales, la afectación del sistema nervioso central y las sobreinfecciones fúngicas. Otras complicaciones neurológicas menos frecuentes incluyen la radiculomielitis sacra, que puede ocasionar retención urinaria, la mielitis transversa y la neuralgia. Las complicaciones se presentan más frecuentemente en las mujeres que en los hombres.

En el herpes genital inicial no primario los síntomas locales y sistémicos son menos graves y se resuelven con mayor rapidez que en las infecciones primarias.

La duración media de excreción viral es de 12 días en la enfermedad primaria y de 7 días en la no primaria.

Herpes genital recurrente: Las recurrencias, uno de los principales problemas de esta enfermedad, dependen del tipo de virus, de la intensidad del primer episodio y del huésped. Son más frecuentes durante el primer año tras la infección primaria, cuando el responsable de la infección inicial es el VHS-2 (80-90% por VHS-2 frente a 20% por VHS-1, en el primer año), tras un primer episodio muy intenso, en caso de infección en edades más tempranas

y en los hombres más que en las mujeres. Existe gran variabilidad entre los pacientes en cuanto al número de brotes, gravedad de los mismos y curso natural de las recurrencias.

Las manifestaciones cutáneas suelen aparecer en la misma zona de la infección inicial, con una extensión menor (10% de la inicial), a menudo unilateral. A veces, son inespecíficas y apenas perceptibles, como fisuras y grietas, lo que provoca errores diagnósticos. Incluso en ocasiones no llegan a producirse lesiones, lo que dificulta el diagnóstico de recurrencia. Los síntomas sistémicos son poco frecuentes y de menor gravedad en las recurrencias. Las recurrencias son más dolorosas y prolongadas en las mujeres.

Las recurrencias del herpes genital son algo más frecuentes durante el embarazo, pero tienen una evolución y duración similares. La tasa de infección neonatal en la primoinfección materna durante el parto es de 20-50%, en la recurrencia de un 5%, y durante una excreción asintomática de un 1%(100).

Los días de excreción viral durante la recurrencia son menores, 2-5 días de media frente a 19 días en la infección primaria.

4.1.2.1. Herpes genital en pacientes inmunodeprimidos

En los pacientes inmunodeprimidos las manifestaciones clínicas dependen del estado inmunológico. El espectro varía desde pacientes que se encuentran asintomáticos, con síntomas parecidos a los inmunocompetentes, a la presencia de manifestaciones atípicas como la presencia de úlceras profundas perianales o hipertrofia pseudotumoral. En términos generales la recurrencias suelen ser más frecuentes y de mayor intensidad.

4.1.3 Diagnóstico

La presencia de múltiples vesículas y úlceras dolorosas puede orientar al diagnóstico. Pero una sospecha clínica siempre debe confirmarse con pruebas de laboratorio, ya que sólo de esta forma se consigue la evidencia para ofrecer una adecuada información y asesoramiento. Además es imprescindible para emitir un pronóstico y administrar el tratamiento más adecuado. Aun así, la sospecha clínica es

suficiente para iniciar un tratamiento empírico precoz, que acorta y mejora la sintomatología.

El diagnóstico clínico de herpes genital puede ser difícil respecto de otras causas infecciosas y no infecciosas de úlcera genital, especialmente si no se acompaña de la clínica característica o una historia de recurrencia con lesiones similares en el mismo lugar. En base a la historia y la inspección clínica muchas lesiones atípicas pueden no ser correctamente diagnosticadas.

- **Cultivo viral:** el aislamiento del VHS en cultivo celular es relativamente sencillo y rápido en comparación con otros virus. Es sensible y específico. El rendimiento es mayor ante la presencia de las típicas vesículas (80%) y menor en la fase de costra o en las recurrencias (25-50%). Las muestras para el cultivo se obtienen rompiendo el techo de una o más lesiones vesiculosas con una aguja estéril y raspando la base de la lesión con una torunda o, cuando las lesiones están ulceradas, mediante frotis directo. El líquido de las vesículas y el extremo de la torunda se sumergen en el medio de transporte específico para virus y se conservan a 4°C antes de su cultivo (cultivo celular). Los efectos citopáticos característicos (destrucción celular) suelen aparecer en el plazo de 12-48 horas.
- **Inmunofluorescencia directa:** el antígeno del VHS puede ser detectado con rapidez empleando técnicas de inmunofluorescencia. Es menos sensible que el cultivo (85-95%), pero los resultados están disponibles en pocas horas.
- **PCR:** su principal aplicación es el diagnóstico de la encefalitis por VHS. Además, debido a su elevada sensibilidad es útil para detectar la excreción viral en pacientes asintomáticos y para diagnosticar las lesiones negativas en el cultivo. La mayor objeción es el coste económico y el requerimiento de laboratorios y personal especializado. Actualmente existen kits comerciales para la determinación de la infección por herpes simple exclusivamente o en combinación frente a otras ITS. Además, también permiten diferenciar entre VHS tipo 1 y 2, aspecto que el cultivo no permite. Por todos estos motivos la PCR ha ido desplazando progresivamente al cultivo como método de diagnóstico de la infección por VHS(101).
- **Serología específica de tipo:** la serología para los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) anti VHS específicos de tipo es útil en pacientes con historia

de lesión genital atípica no diagnosticada y para determinar la susceptibilidad de la pareja de un sujeto con herpes o seleccionar las gestantes con riesgo de transmisión al recién nacido. Existen limitaciones, ya que el anticuerpo para la glicoproteína se detecta a partir de las 6-8 semanas y aproximadamente en el 5% de los pacientes no hallamos niveles detectables. Tiene una alta sensibilidad (93-96%) y especificidad (80-98%). No se recomienda su utilización en pacientes asintomáticos, dado la alta tasa de falsos positivos en la población de bajo riesgo(102). Un resultado serológico (detección IgG) negativo indicará ausencia de contacto previo con VHS o la falta de respuesta inmunitaria debido a alteraciones en el sistema inmune, o infección en fase inicial. La presencia de anticuerpos totales, por el contrario, será evidencia de infección herpética en fecha no precisada. Una IgM negativa indicará una infección no activa en el momento del estudio. La presencia de IgM refleja una infección en evolución, aunque no siempre es sinónimo de infección primaria, ya que es posible detectar IgM en algunas recurrencias. Así, la IgM no parece mejorar la especificidad del diagnóstico serológico en los pacientes con signos clínicos de infección por VHS, y no debe utilizarse para diferenciar infección primaria de reactivaciones.

4.1.4. Tratamiento

El tratamiento del herpes genital plantea diferentes retos, entre otros: el tratamiento del brote clínico, la necesidad de disminuir las recurrencias, el tratamiento durante el embarazo, la idoneidad de tratar la secreción asintomática (en aras de disminuir la contagiosidad), o el tratamiento de formas clínicas severas o atípicas. Disponemos de fármacos antivirales de aplicación tópica, oral o endovenosa, sin olvidar las medidas de soporte sintomáticas.

4.1.4.1. Tratamiento de la primoinfección por herpes genital

Las pacientes con sospecha de herpes genital deben ser tratadas, independientemente del tiempo de evolución. El uso de fármacos antivirales es beneficioso en la mayoría de los pacientes que presentan síntomas de infección herpética. Con ellos se consigue una curación más rápida de las lesiones y se atenúan los síntomas, además

de acortar el tiempo de excreción viral y el riesgo de contagio. Los máximos beneficios se obtienen cuando se administra la terapia antivírica en las primeras 72 horas. Desafortunadamente, no se consigue erradicar el virus latente y, por tanto, las recidivas. La terapia no modifica el curso natural de recurrencias de la enfermedad, ya que los pacientes tratados tienen las mismas probabilidades que aquellos no tratados de sufrir recidivas.

Actualmente existen tres fármacos aprobados para el herpes genital: aciclovir, famciclovir y valaciclovir.

Recomendación

El tratamiento del herpes primario se puede realizar con aciclovir, famciclovir o valaciclovir. (Calidad de evidencia: alta. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Los tres fármacos presentan una eficacia similar para el manejo de la primoinfección. Las pautas recomendadas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento de la primoinfección.	
Oral	
	Aciclovir 200 mg x 5 veces al día, 10 días
	Aciclovir 400 mg / 8h, 10 días
	Famciclovir 250 mg / 8h, 7-10 días
	Valaciclovir 1000 mg / 12h, 10 días
Sistémico	
	Aciclovir 5-10 mg/8h IV 2-7 días o hasta mejoría clínica, seguido de terapia VO hasta completar 10 días de tratamiento.

En caso de que se presenten complicaciones se recomienda el tratamiento endovenoso con aciclovir en dosis de 5-10 mg/kg de peso cada 8 horas, generalmente entre 7 y 10 días.

Justificación

La mayoría de los estudios sobre el manejo del herpes genital están basados en el tratamiento con aciclovir. En un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo el aciclovir consigue disminuir el dolor, el tiempo de curación de las lesiones y la excreción viral(103).

Estudios comparativos de famciclovir frente a aciclovir han demostrado que no existen diferencias significativas entre ambos en el tiempo hasta la curación completa y desaparición de todos los síntomas. Además, el perfil de efectos adversos es similar para ambos fármacos(104).

Un ensayo randomizado sobre 643 adultos no encontraba diferencias significativas en cuanto al tiempo del curación, mejoría del dolor y aclaramiento viral entre aciclovir (200 mg, 5 c/día) y valaciclovir (1 gr, 2 c/día). Valaciclovir administrado a dosis de 1 gr dos veces al día durante 10 días ha demostrado ser igualmente eficaz que aciclovir a dosis de 200 mg cinco veces al día durante cinco días en la resolución de los signos y síntomas del primer episodio de herpes genital(105).

Los pacientes con VHS resistente a aciclovir tampoco responden al tratamiento con famciclovir o valaciclovir. La alternativa es el foscarnet, que se administra por vía intravenosa en dosis de 40 mg/kg de peso cada 8 horas hasta la resolución del cuadro. El cidofovir es otro fármaco que se utiliza por vía intravenosa o tópica en las infecciones que no responden a los fármacos habituales.

A continuación se describen los detalles sobre mecanismo de acción y efectos secundarios de los 3 tratamientos principales.

1) Aciclovir

- **Mecanismo de acción:** Inhibe la enzima ADN polimerasa viral actuando como un inhibidor competitivo de la guanosina trifosfato. Tras la ingesta oral se fosforila inicialmente por la timidín kinasa viral y luego por kinasas celulares a aciclovir trifosfato, que se une a la ADN polimerasa viral, inhibiéndola. Tiene poca afinidad por las enzimas de células no infectadas, por lo que tiene un excelente perfil de seguridad.
- **Efectos secundarios:** son raros e incluyen dolor de cabeza, náuseas, erupciones cutáneas y toxicidad renal, por lo que hay reajustar la dosis en la insuficiencia renal. Con la terapia intravenosa se puede producir alteración de la función renal secundaria al depósito de cristales de aciclovir en los túbulos renales, y alteración en la función del sistema nervioso central. No se ha observado evidencia de teratogenicidad en los estudios en animales.

El aciclovir se puede administrar por vía tópica, oral o intravenosa. Se ha demostrado que el tratamiento tópico es

ineficaz para el manejo del herpes genital. Debido a su baja solubilidad, la absorción por vía oral es muy lenta y variable (biodisponibilidad entre un 10% al 30% y decrece con el aumento de la dosis), por lo que es necesario administrarlo en dosis frecuentes a lo largo del día.

Se ha descrito resistencia del VHS a aciclovir en individuos gravemente inmunodeprimidos, pero es rara en inmunocompetentes.

2) Famciclovir

- Mecanismo de acción: es un análogo de la guanósina con un espectro antiherpético similar al del aciclovir. Se administra por vía oral y tras su absorción se convierte en el metabolito activo penciclovir. La transformación del penciclovir al principio activo penciclovir trifosfato (PCV-TP) depende de la actividad de la timidina cinasa vírica. PCV-TP compite con la desoxiguanosina trifosfato para incorporarse al ADN vírico, bloqueando la síntesis y la replicación viral. El PCV-TP posee una vida media intracelular más prolongada que el aciclovir trifosfato, ya que persiste de 10 a 20 horas en las células infectadas por el virus. La elevada estabilidad intracelular del PCV-TP, unida a sus altas concentraciones intracelulares, permite que continúe ejerciendo sus efectos antivíricos aún después de que las concentraciones plasmáticas hayan disminuido. Su biodisponibilidad es del 77% y además no varía con la ingestión de alimentos.
- Efectos secundarios: tiene una tolerancia y efectos secundarios similares al aciclovir.

3) Valaciclovir

- Mecanismo de acción: El valaciclovir es el éster L-valina del aciclovir. Se metaboliza rápida y completamente a aciclovir por la valaciclovir hidrolasa en la pared intestinal y en el hígado. La biodisponibilidad del aciclovir a partir del valaciclovir es del 54% y no se ve afectada por el alimento. Como consecuencia de ello el valaciclovir incrementa la biodisponibilidad del aciclovir entre 3 y 5 veces. Las características farmacocinéticas del aciclovir tras su conversión a partir del valaciclovir son idénticas a las del aciclovir administrado directamente.
- Efectos secundarios: En general es un fármaco bien tolerado y con escasos efectos secundarios, similares a los provocados por el aciclovir.

4.1.4.2. Tratamiento del herpes genital recurrente

Existen fundamentalmente dos estrategias terapéuticas para el manejo de las recidivas del herpes genital. La elección dependerá de la frecuencia y la severidad de las recurrencias y el riesgo de transmisión o contagio. La opción de no tratar se plantea en pacientes con episodios infrecuentes y con muy escasa sintomatología.

En caso de tratamiento, se puede optar por tratar los brotes cuando ocurren (terapia episódica), o intentar prevenir los futuros brotes (terapia supresora).

La tabla 4 resume las características de la terapia supresora o episódica, las indicaciones y ventajas.

Tabla 4. Diferencias entre la terapia supresora y la terapia episódica del herpes genital

	Terapia supresora	Terapia episódica
Administración	Tratamiento diario.	Iniciar el día 1 de aparición de lesiones o durante la fase prodrómica.
Indicaciones	> 6 episodios al año. Alteración de la calidad de vida. Disfunción sexual. Múltiples parejas sexuales.	< 6 episodios al año.
Ventajas	Reduce frecuencia de recurrencias en 70-80%; 50% sin recurrencias. Mejora la calidad de vida. Disminuye riesgo de transmisión en un 48%.	Acorta la duración de las lesiones. Mejor adherencia. Más barato.

Terapia episódica

Se indica en pacientes con escasos brotes, con síntomas prodrómicos y con poca alteración de la calidad de vida y de la función sexual. Con frecuencia, es el propio paciente el que inicia el tratamiento una vez que presenta los síntomas prodrómicos. Se administra el fármaco antivírico por vía oral, entre 3 y 5 días (consultar posología en tabla S3). Este régimen terapéutico pretende acortar la duración del episodio y aliviar los síntomas de la infección. No altera la frecuencia de las recurrencias y no ha demostrado disminuir el riesgo de contagio(106–108).

Recomendación

El tratamiento episódico del herpes recurrente se puede realizar con aciclovir, famciclovir o valaciclovir. (Calidad de evidencia: moderada. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Terapia supresora

El tratamiento supresor es recomendable en pacientes con un número frecuente de brotes que afecta a su calidad de vida y a su esfera sexual. Este régimen terapéutico pretende disminuir el número de recurrencias y el riesgo de transmisión a las parejas sexuales. Se administra un fármaco antiviral de forma diaria. Está recomendado en pacientes con más de seis episodios al año, consiguiendo reducir los brotes hasta en un 70-80% 15-17.

También se puede emplear la terapia supresora de forma intermitente, administrando el fármaco antivírico durante un tiempo limitado para reducir la probabilidad de aparición de un brote en algún periodo determinado de la vida del paciente, como en el momento del parto.

Se recomienda realizar profilaxis preoperatoria con aciclovir intravenoso o valaciclovir oral (500 mg/12 horas) en pacientes portadores del VHS, que van a ser sometidos a un trasplante.

En casos con múltiples brotes (más de 10 brotes al año) el valaciclovir 1000 mg tiene ligera ventaja sobre los otros tratamientos(109).

Recomendación

El tratamiento supresor del herpes recurrente se puede realizar con aciclovir, famciclovir o valaciclovir. El valaciclovir tiene ligera ventaja en casos que presentan múltiples brotes al año (Calidad de evidencia: moderada. Grado de recomendación: fuerte a favor).

En la tabla 5 figuran las pautas propuestas para los tratamientos episódico y supresor según la guía de CDC-2015.

4.1.5. Tratamiento en situaciones especiales: gestación

La mayor parte de las infecciones por VHS se producen durante la edad fértil, aumentando así el riesgo tanto de transmisión a la pareja sexual como la transmisión vertical durante la gestación al feto o recién nacido. Al menos un 2% de las nuevas infecciones por herpes genital en la mujer se producen durante el embarazo. El riesgo de transmisión al neonato a partir de madres varía en función del momento del contagio materno. Si el contagio del VHS es próximo al parto, la transmisión fetal se da en el 30-50% de los casos, mientras que dicho riesgo es del 1% en mujeres con

Tabla 5. Pautas para el tratamiento episódico y supresor del herpes genital según la Guía CDC 2015.

Tratamiento Episódico	Tratamiento Supresor
<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 800 mg/12 h, 5 días • Aciclovir 800 mg/8 h, 2 días • Aciclovir 400 mg/8 h, 5 días • Famciclovir 125 mg/12 h 5 días • Famciclovir 1000 mg/12 h, 1 día • Famciclovir 500 mg, seguido de 250 mg/12 h, 2 días • Valaciclovir 1000 mg/24 h, 5 días • Valaciclovir 500 mg/12h, 3 días 	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 400 mg/12 h, 6-12 meses • Famciclovir 250 mg/12 h, 6-12 meses • Valaciclovir 500mg/24 h, 6-12 meses • Valaciclovir 1000mg/24 h, 6-12 meses

antecedentes de herpes genital o infección en la primera mitad de la gestación, debido a la protección pasiva fetal de anticuerpos IgG anti VHS que la madre transfiere al feto. En la primoinfección próxima al parto estos anticuerpos todavía no están presentes. Sin embargo, la historia previa de VHS materno no confiere una protección absoluta al feto y está indicada la terapia supresora (especialmente si presenta VHS recurrente) desde la semana 36 para minimizar el riesgo de transmisión vertical y de tener que realizar un parto mediante cesárea.

En las mujeres no infectadas por VHS y que tengan una pareja positiva, las medidas para disminuir el contagio durante el embarazo son la abstinencia sexual, el uso del preservativo o instaurar tratamiento supresor en el varón. No hay datos suficientes sobre la seguridad de emplear antiherpéticos en el tercer trimestre de gestación, aunque tampoco se han detectado problemas relacionados con su uso en este periodo. Las pautas con Aciclovir 400 mg c/8 horas o Valaciclovir 500 mg c/12 horas son las más utilizadas(110–112).

4.1.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

Uno de los objetivos es disminuir el contagio de las futuras parejas. Para eso es importante el asesoramiento y que el paciente y su pareja conozcan la historia natural y el riesgo de transmisión de la enfermedad. El impacto psicológico tras el diagnóstico de herpes genital es muy variable. Las principales preocupaciones se centran en la gravedad de las manifestaciones clínicas, los episodios recurrentes, las relaciones sexuales y el riesgo de transmisión a las parejas o durante la gestación. Se debe informar sobre las manifestaciones clínicas del herpes genital y sobre la posibilidad de que la transmisión sexual puede ocurrir durante episodios asintomáticos, y que dicha excreción asintomática es más frecuente durante los 12 meses posteriores al contagio. Además, también es importante que conozcan que:

- La terapia supresora es eficaz para prevenir las recurrencias y el riesgo de transmisión.
- El uso de la terapia episódica acorta la duración de los episodios recurrentes.
- Es necesario informar sobre el herpes a las parejas actuales y futuras.
- El contagio es posible durante los periodos

asintomáticos.

- Abstenerse de tener relaciones sexuales con parejas no infectadas ante la presencia de lesiones o síntomas prodrómicos.
- La utilización correcta del preservativo disminuye, pero no elimina el riesgo de transmisión.

Debe recomendarse la realización de serologías a las parejas asintomáticas para conocer el riesgo de contagio.

En la actualidad la terapia viral no ha conseguido disminuir el riesgo de contagio. De hecho, se objetiva un aumento progresivo de los casos de herpes genital. Actualmente, no existe una vacuna clínicamente disponible(113).

4.2. MOLUSCUM CONTAGIOSUM

4.2.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología

El *Molluscum contagiosum* es un virus ADN de doble cadena de la familia de los poxvirus. Cuando afecta a adultos lo hace generalmente en área anogenital, considerándose en estos casos una infección de transmisión sexual. Se han descrito 4 genotipos que no parecen diferenciarse en la presentación clínica. El genotipo más prevalente es el 1, aunque el 2 es el que infecta más frecuentemente el área anogenital, especialmente en inmunosuprimidos y pacientes infectados por VIH(1)

Es una infección de distribución mundial. La prevalencia de la infección es elevada, habiéndose descrito en un estudio Australiano una prevalencia de anticuerpos del 39% en pacientes adultos, lo que sugiere una elevada tasa de infecciones subclínicas(115).

La infección por *M. contagiosum* ocurre en tres contextos:

- Infección en niños y adolescentes menores de 15 años debida al contacto piel con piel y con fómites. Las áreas anatómicas más afectadas son el cuello, tronco y extremidades (116).
- ITS que afecta especialmente a adultos jóvenes. En este caso la infección predomina en genitales, pubis, parte inferior del abdomen y muslos (116).
- Infección en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en asociación con la infección por VIH. La prevalencia de infección por *M. contagiosum* en pacientes VIH se calcula entre 5 y 18% (117)

Factores de riesgo

En pacientes inmunocomprometidos las infecciones por *M. contagiosum* son más prevalentes, con un curso más prolongado y refractario al tratamiento (117).

La dermatitis atópica se ha considerado también un factor de riesgo para la infección por *M. contagiosum* (alteración de la barrera cutánea, cambios inmunológicos y uso de inmunomoduladores) (118)(119). Sin embargo, esta hipótesis no se ha confirmado. Tampoco se han encontrado diferencias en la evolución natural de la infección en estos pacientes(120).

Transmisión

El *M. contagiosum* se transmite de forma directa por contacto piel con piel pudiendo afectar a cualquier área anatómica. Es frecuente la autoinoculación por rascado o por técnicas depilatorias, particularmente en zona genital. También se ha descrito la transmisión por fómites.

En adultos sexualmente activos la vía de transmisión más frecuente es el contacto sexual y se considera como una infección de transmisión sexual cuando aparecen lesiones en área ano-genital. Sin embargo, es importante destacar que en niños, las lesiones en esta área son en la mayoría de las ocasiones secundarias a la autoinoculación por rascado.

Se han descrito casos de transmisión vertical de la madre al feto que se consideran adquiridos en el momento del parto (121).

4.2.2. Clínica

Se estima que el período de incubación para el desarrollo de lesiones es variable, desde 1 semana hasta 6 meses, siendo lo más típico entre 2-6 semanas.

La infección por *M. contagiosum* se presenta como pequeñas pápulas umbilicadas de consistencia firme. El tamaño es variable, habitualmente alrededor de 3-5 mm de diámetro, de color piel, blanco o amarillento. En adultos, las lesiones se concentran en pubis, cara interna de muslos y genitales en la mayoría de los casos, aunque pueden presentar cualquier localización. El número de lesiones es variable, habitualmente entre 1 y 30(122).

Las lesiones drenan un material blanquecino cremoso cuando se traumatizan o exprimen. Aunque habitualmente

son asintomáticas algunos pacientes pueden presentar prurito leve, especialmente si se asocia a eccematización local.

En pacientes inmunocompetentes las lesiones de *M. contagiosum* se resuelven sin cicatriz de forma espontánea pasados unos 2 meses. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta infección persistente durante años(123). Es bastante frecuente observar placas de eccema rodeando las lesiones de *M. contagiosum*, que se resuelve de forma espontánea una vez desaparecidas las mismas (124), como probable respuesta inmune local a la infección. Una lesión de *M. contagiosum* que presenta signos de inflamación a menudo indica una resolución clínica inminente(124).

En pacientes inmunodeprimidos se han descrito formas de *M. contagiosum* de mayor tamaño y persistentes, especialmente ante CD4 por debajo de 200.

4.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de *M. contagiosum* es directo y basado en la clínica en la gran mayoría de los casos. No existe la posibilidad de cultivo directo del virus. La serología no se utiliza de forma rutinaria en el laboratorio. En caso de dudas diagnósticas, puede realizarse un examen histológico. La tinción con hematoxilina eosina permite observar una lesión bien delimitada sin afectación dérmica, caracterizada por una hiperplasia epidérmica, en ocasiones con un área deprimida central y típicamente presencia de cuerpos de inclusión eosinófilos dentro de los queratinocitos que se van haciendo basófilos a medida que ascienden en el epitelio. La dermatoscopia puede ser también útil para apoyar el diagnóstico, al visualizarse la umbilicación central con estructuras amorfas amarillentas polilobulares con vasos puntiformes en corona.

Diagnóstico diferencial

Otras infecciones que se presentan en forma de pápulas cutáneas múltiples, particularmente aquellas que afectan al área genital en adultos, pueden plantear el diagnóstico diferencial con *M. contagiosum*. En paciente inmunocompetentes pueden plantear dudas las lesiones causadas por el virus del papiloma humano (verrugas anogenitales o condilomas) o bien tumores anaxiales, quistes epidérmicos, fibromas o incluso neoplasias. En

pacientes inmunocomprometidos el diagnóstico diferencial incluye la criptococosis y la histoplasmosis, entre otros.

En el contexto de las infecciones de transmisión sexual el principal diagnóstico diferencial se establece con las verrugas anogenitales, especialmente ante formas atípicas de éstas, siendo en ocasiones útil exprimir o curetear la lesión para comprobar la salida del material blanquecino característico de la infección por *M. contagiosum*.

En pacientes sexualmente activos con infección por *M. contagiosum* en el área genito-anal debemos realizar cribado de otras ITS. Además, cabe informar que el uso de métodos barrera no protege totalmente, aunque puede reducir el riesgo de transmisión.

4.2.4. Tratamiento

A pesar de la elevada prevalencia de la enfermedad la evidencia acerca del tratamiento del *M. contagiosum* es escasa. Una revisión sistemática del 2009 no encontró evidencia suficiente para concluir que ningún tratamiento es efectivo, por lo que la necesidad de tratar las lesiones de *M. contagiosum* sigue siendo en la actualidad objeto de debate(94).

Las ventajas potenciales de tratar las lesiones incluyen: 1) posibilidad de limitar la diseminación de la lesión a otras áreas, 2) disminución de la transmisión a otras personas, 3) la reducción del prurito y del riesgo de eccematización secundaria, y 4) disminución del estrés psicosocial relacionado con el aspecto estético de las lesiones. Por otra parte, el tratamiento puede ser desalentador y resultar en efectos adversos como dolor, irritación, despigmentación y cicatrización.

En la revisión sistemática, el manejo expectante, sin tratamiento, es la opción recomendada para pacientes inmunocompetentes. Sin embargo dicha revisión no hace referencia a *M. contagiosum* del área genital(120), en los que el tratamiento puede disminuir el riesgo de contagio a las parejas sexuales(94).

En pacientes inmunocomprometidos, se aconseja el tratamiento precoz para evitar la diseminación de la enfermedad(94).

Los pacientes han de ser informados acerca del riesgo de auto-inoculación, por lo que deberían evitar el afeitado de la región genital para prevenir la extensión de las lesiones.

Modalidades de tratamiento

Cabe comentar que muchos de los datos sobre las modalidades de tratamiento no se refieren específicamente a las lesiones genitales.

Podofilotoxina 0'5%: fármaco antimitótico en solución o gel que puede ser auto-aplicado por el paciente (2 veces al día, durante 3 días consecutivos a la semana durante un máximo de 16 semanas). En un estudio aleatorizado, 150 varones entre 20 y 26 años aplicaron podofilotoxina al 0,5%, podofilotoxina al 0,3% o placebo (dos veces día, 3 días en semana hasta 4 semanas) y aclararon todas las lesiones el 92%, 52%, y 16 % de los pacientes respectivamente (125). El efecto secundario más notorio es la irritación local en el área de aplicación, con inflamación y erosiones. Su seguridad y eficacia no se ha establecido claramente en niños.

Crioterapia: la congelación de las lesiones constituye una alternativa terapéutica muy empleada en adultos, ya que en niños es peor tolerado debido al dolor de la aplicación. Este tratamiento se ha demostrado eficaz en un ensayo clínico(126). Los posibles efectos adversos son cicatrices permanentes y cambios en la pigmentación.

Curetaje: técnica muy utilizada por su inmediatez, que consiste en eliminar las lesiones mediante una cureta o cucharilla. Es una técnica muy sencilla que debe ser realizada siempre por personal sanitario. El sangrado y el dolor leves son los únicos inconvenientes de ésta alternativa terapéutica, además del riesgo de desarrollo de pequeñas cicatrices deprimidas en la zona. El dolor puede ser atenuado mediante el uso de anestésicos tópicos en crema o mediante la aplicación previa de cloretilo.

Existen datos contradictorios sobre su eficacia en la literatura(127)(128). Los factores asociados a fallo terapéutico son el elevado número de lesiones y la presencia de dermatitis atópica concomitante. Algunos autores no lo consideran un tratamiento apropiado para el área genital.(94)

Imiquimod 5%: imiquimod es un fármaco inmunomodulador aprobado para el tratamiento de las verrugas anogenitales, que induce una respuesta inmune local estimulando la producción de citoquinas. En España se comercializa en crema al 5% y al 3,75, aunque en la actualidad no

tiene aprobada en ficha técnica la indicación para *M. contagiosum*. Se trata de un tratamiento auto-aplicado. Se han documentado respuestas favorables a imiquimod en series de casos y estudios no controlados. Sin embargo, en 2 ensayos clínicos desarrollados en niños tratados con imiquimod 5%, no se ha demostrado que fuera superior al placebo. En ambos se administraba el fármaco 3 veces/semana hasta 16 semanas(129)(130). El imiquimod se ha comparado en un ensayo controlado con crioterapia, demostrándose un aclaramiento más rápido con crioterapia (una vez a la semana) que con imiquimod 5% (5 días a la semana), pero el aclaramiento final fue similar(126). En base a éstos resultados, actualmente, no se puede recomendar el imiquimod como tratamiento de primera línea.

Cantaridina: es un agente tópico vesicante que se utiliza para el tratamiento de *M. contagiosum*. El tratamiento ha de administrarse por el médico y nunca ser auto-aplicado por el paciente. La aplicación en el área anogenital no se recomienda por su alto poder irritante(94).

Hidróxido de potasio (KOH): se ha utilizado en concentraciones del 5 al 10% para el tratamiento del *M. contagiosum*. Se ha aplicado a intervalos variables en función de la concentración, desde dos veces/día hasta 3 veces/semana. En un ensayo randomizado en el que 20 niños eran tratados con 10% KOH o suero salino dos veces al día 7 de 10 aclararon las lesiones versus 2 de 10 en el grupo de suero salino(131). La diferencia no fue estadísticamente significativa por lo que son necesarios más estudios para evaluar la eficacia de éste medicamento. Como efectos adversos no es infrecuente el escozor local y las alteraciones de la pigmentación(131)(132).

Láser: se han descrito buenos resultados en cuanto al tratamiento de lesiones de *M. contagiosum* en pacientes inmunocompetentes e infectados por VIH con láser, particularmente con luz pulsada, láser CO2 y láser KTP (fosfato de titanio y potasio de titanilo)(133). No disponemos de suficiente evidencia científica que avale este tratamiento, siendo por otra parte de un abordaje costoso.

Cimetidina oral: antihistamínico con propiedades inmunomoduladoras. Existe controversia acerca de la eficacia de éste agente en el tratamiento del *M. contagiosum*. Son necesarios más estudios para valorar su eficacia real.

Recomendación

1) No existe ningún tratamiento del *M. contagiosum* en el área genital que sea superior a los otros o a la actitud expectante en las pacientes inmunocompetentes. (Calidad de evidencia para utilizar cualquier tratamiento: muy baja. Grado de recomendación: débil a favor).

Justificación

Existen pocos estudios que comparen las distintas opciones entre sí o con la actitud expectante, y la mayoría no se han realizado sobre del área genital, por lo que no podemos concluir superioridad de ninguna de las propuestas.

4.2.5. Tratamiento en situaciones especiales

4.2.5.1. Gestación y lactancia

Durante el embarazo y la lactancia se recomienda o bien no tratar o utilizar terapias físicas ablativas. Fármacos como imiquimod y podofilotoxina están contraindicados en estas situaciones(134).

4.2.5.2. Inmunosupresión

Los pacientes inmunosuprimidos pueden desarrollar lesiones más severas y persistentes. El curetaje es a menudo una alternativa poco eficaz por el gran número de lesiones que presentan los pacientes. El imiquimod ha demostrado ser eficaz en algunas series. Otros fármacos, también utilizados en el tratamiento del VPH, como el cidofovir tópico o endovenoso y el interferón intralesional o sistémico han mostrado eficacia en casos aislados y series cortas. En pacientes VIH la mejoría del estado inmunológico gracias al tratamiento antirretroviral suele ser suficiente para la resolución de las lesiones de *M. contagiosum*. Paradójicamente se ha descrito el aumento de lesiones en estos pacientes en contexto de un síndrome de reconstitución autoinmune inmediatamente después del inicio de tratamiento antirretroviral (135).

4.2.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

Un simple examen físico será suficiente para descartar la infección por *M. contagiosum* en la pareja sexual. No es necesario realizar pruebas complementarias adicionales. Aunque la evidencia al respecto es escasa, el uso del preservativo podría reducir parcialmente la transmisión.

5. Infecciones parasitarias

5.1. TRICOMONIASIS

5.1.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología

Trichomona vaginalis es un protozoo anaeróbico/microaerófilo, móvil, ovoide y flagelado de 10-20 μm , que coloniza el epitelio humano del tracto urogenital. La movilidad le viene proporcionada por 4 flagelos anteriores y un flagelo anclado en una membrana ondulante. Recientes hallazgos ayudan a comprender mejor la biología y patogenicidad de este complejo parásito. Un elemento importante de su estructura es el hidrogenosoma, un orgánulo que pudo haberse desarrollado a partir de la mitocondria y que genera hidrógeno y energía, ya que no puede formar ATP por fosforilación oxidativa por desarrollarse en medios bajos en oxígeno(136,137). Con el fin de ejercer un efecto citopático, es necesario que *T. vaginalis* se fije a la matriz extracelular o epitelio del huésped, por medio de varias proteínas y otras moléculas de superficie, tanto de la *T. vaginalis* como del huésped. Algunos elementos de *T. vaginalis* necesarios para la adhesión alcanzan la superficie del epitelio a través de los exosomas. La lesión celular se produce por medio de varios efectores incluyendo varios tipos de proteasas y fosfolipasa A2(136).

El periodo de incubación es desconocido. En modelos in vitro parece que en el 50% de los casos dura entre 3 y 21 días.

Aunque su prevalencia es difícil de estimar, se trata de una infección relativamente frecuente. Es la ITS no vírica más frecuente. Afecta entre el 1 y el 8 % de las mujeres sintomáticas en edad reproductiva.

5.1.2. Clínica

Aunque hombres y mujeres se contagian con una frecuencia similar, en los varones los síntomas suelen ser más leves y las infecciones suelen desaparecer en semanas. En la mujer la infección y los síntomas pueden persistir, incluso muchos años.

Se estima que el 80% de todas las infecciones son

asintomáticas(136). Cuando causa clínica, los síntomas derivan de la vulvovaginitis y uretritis. Prurito y leucorrea maloliente son los más frecuentes. Otros síntomas y signos descritos en la mujer incluyen disuria, dispareunia, eritema vulvar y/o vaginal, cérvix en fresa (provocado por la dilatación vascular y hemorragias puntiformes, que se observa por colposcopia hasta en el 90% de las pacientes) (138), leucorrea espumosa o dolor pélvico. Los síntomas suelen empeorar durante la menstruación(139). No existe leucorrea endocervical, salvo que se asocie a infección por *Clamidia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*. A pesar de lo anodino de los síntomas en la mayor parte de los casos, la infección por *T. vaginalis* puede provocar: 1) uretritis y cistitis, 2) mayor riesgo de contagio por VIH, 3) riesgo de parto prematuro, 4) infección del neonato durante el parto o 5) exacerbación de los síntomas si se presenta asociada con infección por *Mycoplasma hominis*. También se asocia a infección por VPH y a anormalidades citológicas(140), y se ha sugerido un posible aumento del riesgo de cáncer de próstata.

La mejor forma de prevenir el contagio es con el uso del preservativo durante la penetración(141). No se ha demostrado la transmisión por fómites pero las mujeres pueden transmitirlo al tener relaciones sexuales con otra mujer. La prevalencia de *T. vaginalis* en hombres que tienen sexo con hombres es baja(142).

5.1.3. Diagnóstico

- Signos clínicos: sólo tienen un valor orientativo ya que el pH vaginal $>4,5$ y el tipo de leucorrea son muy inespecíficos. Sin embargo, la leucorrea claramente espumosa es un signo característico.
- Examen microscópico: la visualización del parásito móvil en fresco es rápida y barata, por lo que es el método más frecuentemente empleado, aunque la sensibilidad es baja (51-65% en muestra vaginal)(5) y todavía más baja si se retrasa la valoración de la muestra (un 20% tras una hora de la toma)(5). La evaluación microscópica también puede hacerse en seco con diversas tinciones (acrídina, Giemsa, Papanicolaou), o combinarse con el cultivo.

- Cultivo: es de ayuda cuando existen signos clínicos sugestivos de *T. vaginalis* pero el examen microscópico no es concluyente. Su sensibilidad se aproxima al 100%. En la mujer es preferible la toma vaginal a la de orina(5).
- Test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT): útil ante una prueba microscópica negativa o falta de diagnóstico. Se trata de una prueba con alta sensibilidad y especificidad. En España están disponibles diversos tests:
 - » Test APTIMA *T. vaginalis* assay (Hologic), que detecta RNA, con sensibilidad de 95,3-100% y especificidad 95,2-100%(143).
 - » BD Probe Tec TV Qx Amplified DNA assay (Becton Dickinson), que como el APTIMA puede utilizar muestras vaginales, endocervicales o de orina y está validado por la FDA(5). Esta prueba permite además la determinación de clamídea y gonococo de forma simultánea.
- Otros tests aprobados por la FDA para la mujer (no para el hombre) son:
 - » OSOM *T. rapid test*, que detecta antígenos por inmunocromatografía de flujo capilar, con resultados disponibles en 10 minutos, sensibilidad de 82-95% y especificidad de 97-100%.
 - » Affirm VP III, que por hibridación detecta *T. vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* y *Candida albicans*, con resultados disponibles en 45 minutos (sensibilidad de 63% y especificidad de 99,9%).

Dada la relativa frecuencia de asociación de *T. vaginalis* con otras ITS se debe plantear realizar pruebas de detección para éstas(5).

5.1.4. Tratamiento

El principal y casi único tratamiento contra *T. vaginalis* son los nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol)(144).

Dado el alto porcentaje de reinfección, se aconseja volver a estudiar a las pacientes en los siguientes 3 meses tras el tratamiento (con prueba de NAAT, que se puede hacer a las 2 semanas de tratar).

Las pacientes VIH positivas, que están infectadas por *T. vaginalis* en un alto porcentaje, deben ser cribadas y tratadas en caso de confirmación, por alto riesgo de EIP. En este caso, la pauta de de metronidazol 500mg/2 veces

al día durante una semana parece más efectiva que la unidosis(5).

Mecanismo de acción

Profármacos que en un ambiente microaerófilico/ anaeróbico se vuelven tóxicos, produciendo lesión en el ADN. Forman aductos (unión directa de dos moléculas sin que se produzcan cambios estructurales) con proteínas que causan acciones inhibitoras y producen daño oxidativo en la célula por depleción de grupos tiol(136).

Posología

Toma única, 2 gr vía oral, de cualquiera de los dos, aunque los estudios sugieren que tinidazol es equivalente o superior a metronidazol en cuanto a resolución de síntomas y curación.

El metronidazol como régimen alternativo puede prescribirse a razón de 500mg, 2 veces al día, por 7 días. Puede ser útil ante un fracaso del tratamiento con la pauta de unidosis. El metronidazol en gel no alcanza niveles terapéuticos en uretra y glándulas paravaginales, por lo que no se recomienda(5).

Efectos adversos

El principal efecto adverso es el disulfiram-like, por lo que la abstinencia de alcohol se debe mantener tras la toma de metronidazol (24 horas) y tinidazol (72 horas) (5).

Metronidazol produce xerostomía que puede contribuir al desarrollo de enfermedad periodontal, caries o candidiasis oral. Los efectos anticoagulantes de la warfarina o de otros fármacos cumarínicos pueden potenciarse. También puede favorecer sobreinfección por *Candida*. Se han comunicado casos de cáncer de mama o de colon en pacientes con la enfermedad de Crohn tratados con altas dosis de metronidazol durante periodos prolongados, sin que se haya con claridad establecido una relación causa-efecto.

El metronidazol aumenta la creatinina sérica y los niveles de litio en sangre (riesgo de toxicidad en pacientes que toman este fármaco). El uso de metronidazol con otros fármacos neurotóxicos puede aumentar su toxicidad. Se ha comunicado un aumento de la toxicidad del 5-fluorouracilo en pacientes tratados con metronidazol. El metronidazol puede inhibir el metabolismo de algunos fármacos como la dofetilida, el tacrólimus y el sirolimus, con el correspondiente aumento de la toxicidad.

Las reacciones adversas son más frecuentes con tinidazol.

Tras dosis únicas de 2 gr se observó en el 11% de los pacientes y en 13,8% después de dosis múltiples. Son de tipo gastrointestinal (sabor metálico/amargo, náusea, anorexia, dispepsia/calambres o malestar epigástrico, vómitos y estreñimiento) o sobre el sistema nervioso central (debilidad/fatiga/malestar, mareos y dolor de cabeza). El uso de tinidazol puede favorecer la aparición de una vaginitis por *Candida*. Respecto a las interacciones hay mucha menos información que con metronidazol, pero se presuponen similares.

Recomendación

El tratamiento de elección de *T. vaginalis* son los nitroimidazoles (metronidazol o tinidazol). (Calidad de evidencia: alta. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación

En una revisión de 54 ensayos realizada por la base de datos Cochrane(145) se concluyó que los nitroimidazoles parecen conseguir la curación en un corto plazo de seguimiento y que el tratamiento de la pareja reduce las recidivas a largo plazo. Refuerzan la utilidad de la unidosis como primera opción de tratamiento.

5.1.4.2. Alternativas terapéuticas

La búsqueda de alternativas terapéuticas es necesaria, tanto para pacientes alérgicas, como para las que tienen contraindicación (primer trimestre del embarazo), además de por la aparición de resistencias, que parece que van en aumento(144). Según estudios genéticos, parecen existir dos grupos de *T. vaginalis*. El grupo 2 se asocia con mayor resistencia a metronidazol. La resistencia al metronidazol se estima en 4-10% y al tinidazol del 1%(146). Algunas de estas alternativas terapéuticas son pentamicina, ácido bórico, N-clorotaurina, chitosan, y nitazoxanida, en los que para la mayoría de ellos se han realizado estudios *in vitro*, y se proponen para administración intravaginal. También se han realizado estudios con una planta brasileña llamada Caatinga(147), que contiene entre otros componentes, ácido ursólico, que parece un potente agente contra el parásito.

Otra alternativa para las pacientes alérgicas, es realizar una desensibilización al metronidazol.

Recomendación

El tratamiento alternativo de *T. vaginalis* (especialmente en

mujeres alérgicas a los nitroimidazoles) puede realizarse con múltiples tratamientos (pentamicina, ácido bórico, N-clorotaurina, chitosan, y nitazoxanida) o desensibilización a metronidazol. (Calidad de evidencia: muy baja. Grado de recomendación: débil a favor)

Justificación

En las guías actuales algunos de estos medicamentos se mencionan de forma anecdótica en caso de fallo terapéutico repetido con 5-imidazoles en distintas pautas. Sólo disponemos de series de casos y datos *in vitro*.

5.1.5. Tratamiento en situaciones especiales: gestación

T. vaginalis puede producir complicaciones en el embarazo como rotura prematura de membranas, parto pretérmino o bajo peso al nacer. Algunos estudios, los mejor diseñados, cuestionan la necesidad del tratamiento sistemático de la *T. vaginalis* con metronidazol en el embarazo en pacientes asintomáticas porque no encuentran ninguna asociación a favor o en contra de que el tratamiento de *T. vaginalis* pueda prevenir estas complicaciones(5).

El metronidazol pertenece al grupo B de riesgo en el embarazo. No produce efectos teratogénicos en animales pero atraviesa fácilmente la placenta. Se debe intentar evitar en el primer trimestre del embarazo y si se decide usarlo en el segundo o tercer trimestre se utilizará la pauta de 2 gr en unidosis, al igual que en el periodo de lactancia si fuera necesario, ya que se excreta en leche materna. La lactancia se podrá reanudar a las 12-24 horas.

En cualquier caso, las pacientes embarazadas sintomáticas deben de ser estudiadas y tratadas. El tratamiento también puede disminuir la transmisión perinatal, que suele ser poco frecuente(5).

Se debe descartar infección por *T. vaginalis* en el primer trimestre del embarazo en las pacientes VIH positivas, ya que es un factor de riesgo de transmisión vertical del VIH(148). En caso de confirmarse y tratarse, se debe repetir la prueba 3 meses postratamiento. El tinidazol pertenece al grupo C de riesgo en el embarazo, por lo que evitaremos su administración durante el mismo, especialmente en el primer trimestre, y en la lactancia, que puede reanudarse tras 3 días desde la última dosis(5).

5.1.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

T. vaginalis en el hombre está asociado a prostatitis, balanopostitis, epididimitis, infertilidad y cáncer de próstata. La sensibilidad de la visualización microscópica en fresco es inferior para las muestras extraídas en el hombre. Para mejorar la detección en el diagnóstico por cultivo, se aconseja tomar muestras de distintas secreciones (uretral, orina y/o semen) e inocularlas en una sola placa. Ya se han comentado las técnicas moleculares que están o no validadas por la FDA en el hombre.

El tratamiento de las parejas sexuales es básico para evitar síntomas en éstas y para prevenir reinfecciones. Se debe aconsejar abstinencia sexual hasta que la pareja haya efectuado el tratamiento. El tratamiento es el mismo para los dos miembros de la pareja.

No hay datos suficientes para aconsejar la realización de pruebas postratamiento en el hombre(5).

5.2. PEDICULOSIS PÚBLICA

5.2.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología

La pediculosis está producida por un ectoparásito hematófago de los mamíferos del género del Anaplura. Aunque hay tres tipos de pediculosis que infestan al hombre, el que afecta la zona genital y está relacionado con la transmisión sexual es el *Phthirus pubis*. Este parásito es ubicuo y sólo afecta al ser humano, sin distinción de sexo, etnia o grupo social. Mide entre 1 y 2 mm de largo por 1 mm de ancho, por lo que es visible a simple vista. La infestación es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, aunque puede presentarse en cualquier individuo sexualmente activo. La transmisión más habitual es por las relaciones sexuales, aunque también, pero raramente, por el contacto con objetos inanimados tales como ropa, toallas o ropa de cama.

El parásito es capaz de desplazarse desde la zona genital y perineal a otras zonas pilosas como pliegues axilares, cejas y pestañas en las mujeres, y tronco y barba en los hombres. No afecta a cuero cabelludo.

5.2.2. Clínica

La infestación puede ser asintomática o provocar picor, asociado a un cosquilleo o la sensación de “algo que se mueve”. Se localiza preferentemente en la zona púbica, aunque también puede afectar otras zonas pilosas. Es característica la presencia de máculas azuladas (manchas cerúleas) de 0,5-1 cm de diámetro en las zonas afectadas y que son debidas a depósitos de hemosiderina secundaria a la mordedura del insecto. También es frecuente observar lesiones secundarias por rascado tales como excoriaciones, costras o impetiginización. Algunos pacientes pueden presentar linfadenopatía inguinal reactiva.

5.2.3. Diagnóstico

Deber realizarse una anamnesis dirigida a un posible contagio. La exploración cutánea permite visualizar los piojos o liendres (huevos de piojos) fuertemente adheridos a la base de los folículos pilosos de las zonas afectadas, normalmente la zona púbica. La presencia de las liendres puede ser fácilmente confirmada mediante el examen directo, con dermatoscopio, o microscopio. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la sarna, la cual puede también producir prurito y excoriaciones en la zona púbica. Sin embargo, en el caso de la sarna, los ácaros no son visibles a simple vista y las liendres están ausentes. Una vez realizado el diagnóstico, es importante realizar el despistaje de otras enfermedades de transmisión sexual.

5.2.4. Tratamiento

El tratamiento deberá tener en cuenta el ciclo biológico del parásito, teniendo como objetivo el parásito y sus liendres, así como el entorno cercano y los contactos. Debe realizarse la desinfección del entorno y tratar al mismo tiempo la pareja sexual.

Algunos principios generales son:

- Debe tratarse la ropa de cama y la de vestir. La ropa que tolere la temperatura elevada debe lavarse a máquina en agua caliente a 60°C. Si es posible, secar en caliente en secadora. La limpieza en seco también es eficaz.
- Cuando no se pueda lavar la ropa en caliente (fibras acrílicas, lana o prendas de abrigo, por ejemplo), una opción es poner la ropa en una bolsa de plástico,

sellar y dejar aparte durante dos semanas.

- La piel debe estar limpia y seca cuando se aplique el tratamiento, para evitar al máximo la absorción percutánea.
- El tratamiento debe aplicarse en todas las zonas en las que se ha detectado el parásito, que pueden ser la zona púbica y perianal, los muslos, el tronco, las axilas y la barba.

Los productos que se emplean en el tratamiento de la pediculosis, en general son de dos tipos: los que producen la muerte por neurotoxicidad y los que inducen la muerte por asfixia del parásito. También pueden clasificarse en agentes pediculocidas, que son los que inducen la muerte del parásito adulto y en ovocidas, los que inducen la muerte de las ninfas que están dentro de las liendres.

Recomendación

El tratamiento de la pediculosis púbica se realizará con permetrina (asociada a butóxido de piperonilo) y el malation. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación

No disponemos de estudios randomizados que comparen las diferentes opciones. Diferentes series de casos y la práctica clínica diaria avalan la utilidad de los diferentes tratamientos propuestos (149–154)

5.2.4.1. Agentes pediculocidas

Piretrinas y derivados

La piretrina y sus derivados son los agentes indicados en primera línea para el tratamiento de la pediculosis púbica, y entre ellos el más utilizado es la permetrina(151).

Se asocia a butóxido de piperonilo para maximizar el efecto de las piretrinas y minimizar las posibles resistencias.

Permetrina 1% crema

- Mecanismo de acción: neurotóxica para el parásito. Actúa sobre la bomba de sodio de las neuronas del insecto, produciendo su parálisis. No actúan sobre las liendres.
- Posología: se aplica en la zona afecta dejando actuar durante 10 – 30 minutos y después se retira lavándolo con jabón. Se recomienda la reaplicación al cabo de 7-10 días para tratar los nuevos insectos que hayan

podido eclosionar durante este tiempo. Se ha descrito la resistencia del *Phthirus pubis* a la permetrina al 1% (149).

- Indicación: aprobado para pediculosis. Puede emplearse a partir de los dos años de edad.
- Efectos adversos: puede producir dermatitis irritativa o alérgica.

Existen productos comercializados de piretrinas asociados a butóxido de piperonilo para maximizar el efecto de las piretrinas y minimizar las posibles resistencias que se emplean (152)

5.2.4.2. Agentes pediculocidas y ovocidas

Malation 0.5%

- Mecanismo de acción: agente organofosforado que inhibe la colinesterasa. Es más potente que la permetrina y tiene además un efecto ovocida.
- Posología: loción hidroalcohólica, es el preparado que se considera más efectivo para el tratamiento de la pediculosis púbica. Suele ser suficiente una sola aplicación. Se retira con un lavado a los 30 minutos de su aplicación. Indicaciones: pediculosis púbica y también para la pediculosis capitis y la corporis. Aprobado para niños de seis o más años.
- Efectos adversos: tiene un olor desagradable, puede ser irritante para piel y mucosas. Es inflamable, por lo que se recomienda no usar concomitantemente con secadores.

5.2.5. Tratamiento en situaciones especiales: gestación

El tratamiento recomendado para las pacientes embarazadas son tanto la piretrina como la permetrina al 1% o las piretrinas asociadas a piperonilo butóxido. Ambos se aplican durante 10 minutos y se retiran con un lavado normal. Se recomienda repetir el tratamiento a los 9-10 días. (153). (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: débil a favor). No tenemos datos para recomendar una opción frente a otras.

5.2.6. Diagnóstico y tratamiento de las parejas

Debe informarse a todas las parejas sexuales del último

mes sobre la necesidad de una valoración médica dirigida a descartar la infestación.

El diagnóstico de las parejas se realiza de igual manera que al sujeto índice, con la detección del parásito o las liendres en pubis.

Las parejas deben abstenerse de tener contacto sexual hasta que no se haya confirmado la erradicación de la infestación.

5.3. ESCABIOSIS (SARNA)

5.3.1. Microbiología, etiopatogenia y epidemiología

La sarna es una infestación que afecta a cualquier etnia, género, edad y grupo social, aunque se asocia a la pobreza, la promiscuidad, la inmunosupresión y los viajes. Se considera que hay unos 300 millones de nuevos casos año. La transmisión es por contacto cutáneo directo prolongado, por lo que es más fácil su transmisión en condiciones de hacinamiento como son las guerras, en las instituciones y centros de convalecencia, las cárceles y las guarderías. En los adultos, el contagio más habitual es por vía sexual.

La sarna está producida por un ácaro, el *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, el cual pertenece a la clase de artrópodos arácnidos, del orden Acarina, de la familia Sarcoptidae. El ciclo vital del ácaro de la sarna pasa por cuatro etapas: huevo, larva, ninfa y adulto. Los adultos tienen una forma redondeada y cuatro pares de patas. Las hembras miden unos 400 micras de largo y 300 micras de ancho y los machos son un poco más de la mitad de ese tamaño. El apareamiento tiene lugar sólo una vez y deja la hembra fértil para el resto de su vida. Las hembras fertilizadas excavan surcos intraepidérmicos en zonas de piel fina, clínicamente visibles. Las hembras depositan 2-3 huevos por día, enterradas bajo la piel a nivel del extracto granuloso. Los huevos son de forma ovalada, de aproximadamente 100µm de longitud y eclosionan en 10 días. El tiempo de vida es entre 1 y 2 meses. La transmisión se produce principalmente por la transferencia de hembras por contacto cutáneo directo. Ocasionalmente y sobre todo en casos de gran infestación cutánea, la transmisión puede ocurrir también a través de fómites, como la ropa de cama o prendas de vestir.

5.3.2. Clínica

El síntoma principal de la sarna es el prurito, el cual aparece en las 2- 6 semanas después de la infestación. El retraso en la aparición del prurito se debe a que éste es el resultado de una respuesta inmunológica de hipersensibilidad a las proteínas y los excrementos del ácaro. En caso de reinfestación, se presenta a las pocas horas del contagio. Característicamente el prurito es de predominio nocturno y puede ser localizado o generalizado. No es infrecuente que haya otros miembros de la familia afectados. Se acompaña de lesiones cutáneas específicas e inespecíficas. Las lesiones cutáneas específicas son los surcos y los nódulos, mientras que las inespecíficas son las pápulas, pústulas, vesículas, lesiones urticariformes y lesiones secundarias por rascado o sobreinfección. Los surcos se encuentran en zonas de piel fina como son las muñecas, los pliegues interdigitales y axilares, las areolas mamarias, el pene, los glúteos y los codos. La cabeza, la cara, el cuello, las palmas y las plantas de los pies sólo se ven afectados en los bebés y niños muy pequeños, pero no en los adultos y niños mayores. Los surcos miden alrededor de 0.5 cm de longitud y se ven como pequeñas elevaciones lineales o en forma de semiluna, del mismo color que la piel circundante. Suelen estar presentes en poco número ya que habitualmente la infestación está producida por entre 10 y 15 ácaros por persona. Los nódulos eritematosos o pigmentados, se encuentran en menor número, y se localizan característicamente en zona genital. Son pruriginosos y pueden persistir durante meses. En enfermos tratados tópicamente o sistémicamente con corticoides, las lesiones pueden ser muy inaparentes, lo que se llama "sarna incógnito".

Una forma poco frecuente es la "sarna noruega". En este caso se presenta en forma de dermatitis generalizada descamativa con hiperqueratosis de palmas y plantas de los pies. Se da en enfermos inmunodeprimidos y en enfermos con problemas mentales. El picor puede no ser tan evidente. Los enfermos son intensamente contagiosos ya que en lugar de estar infestados por 10-15 ácaros, tienen miles de ácaros en toda su superficie cutánea incluido cuero cabelludo.

5.3.3. Diagnóstico

El diagnóstico de sarna requiere tener un alto grado de sospecha. El prurito intenso y de predominio nocturno,

y la afectación de otros miembros de la familia facilitan el diagnóstico. El hallazgo de los surcos en las zonas indicadas previamente y la identificación de los ácaros, huevos o materia fecal (escíbalos), lo confirman. Para identificar el ácaro debe intentarse su extracción del extremo del surco usando una punta de una aguja o con una hoja de bisturí del 15, depositar el material extraído sobre un porta y examinarlo al microscopio para buscar los ácaros o en su defecto, los huevos o los escíbalos. También puede detectarse el parásito mediante la observación con un microscopio de epiluminiscencia o dermatoscopio. En casos dudosos, el estudio anatomopatológico de una de las lesiones puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

5.3.4. Tratamiento

5.3.4.1. Principios generales

Deben realizar el tratamiento las parejas sexuales (incluir a las parejas de las 6 semanas previas al inicio de los síntomas) y todos los convivientes.

La piel debe estar limpia y seca cuando se aplique el tratamiento, para evitar al máximo la absorción percutánea. Debe realizarse la desinfección del entorno. Para ello debe tratarse la ropa de cama y la de vestir. La ropa que tolere la temperatura elevada debe lavarse a máquina en agua caliente a 60°C. Si es posible, secar en caliente en secadora. La limpieza en seco también es eficaz. Cuando no se pueda lavar la ropa en caliente (fibras acrílicas, lana o prendas de abrigo, por ejemplo), una opción es poner la ropa en una bolsa de plástico, sellar y dejar aparte durante dos semanas(155).

Aunque el tratamiento sea eficaz, el prurito puede tardar en desaparecer completamente alrededor de 1-2 semanas. Debe evitarse el contacto sexual hasta que se haya completado el tratamiento

En los pacientes que refieran una nueva pareja sexual en los últimos 3 meses, se recomienda descartar VIH.

Recomendación

1. La permetrina en crema al 5 % es el tratamiento de elección entre las modalidades propuestas.
2. La ivermectina resulta también eficaz.

No disponemos de muchos estudios que valoren la eficacia de ambos fármacos desde una perspectiva de ensayo clínico. La amplia experiencia clínica y series de casos avalan la utilidad de ambos fármacos. (Calidad de evidencia: baja. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Justificación

En un estudio realizado en 242 pacientes con escabiosis en los que se comparaba el uso de permetrina 5% en crema en dos aplicaciones separadas por una semana con la toma de ivermectina 200mcg/Kg vía oral en una sola toma se comprobó que el tratamiento con permetrina 5% en crema fue efectivo en el 92,5% de los pacientes mientras que una dosis de ivermectina lograba la curación del 85,9% de los pacientes(156)

5.3.4.2. Permetrina crema 5%

La permetrina es el tratamiento de elección (157).

Mecanismo de acción

Es un piretroide sintético. Actúa sobre el sistema nervioso del insecto y las larvas provocando su parálisis.

Posología

Se aplica sobre la piel seca desde el cuello hasta los pies, en toda la superficie corporal, especialmente en pliegues, ombligo, genitales externos y zona subungueal. En los lactantes se recomienda aplicarlo también en la cara. Se deja toda la noche (8-12h) y se retira al día siguiente con la ducha. Se recomienda una segunda aplicación a la semana. Es segura y eficaz utilizada correctamente. Se puede administrar a partir de los 2 meses de edad.

En caso de sarna noruega también se recomienda su aplicación en toda la cabeza alternando su aplicación al uso de queratolíticos en crema o en baños. También se recomienda su aplicación combinada con ivermectina.

Efectos adversos

Puede producir irritación y picor, que puede confundirse en ocasiones como un fallo del tratamiento o como una reinfestación.

5.3.4.3. Ivermectina

La ivermectina oral es un tratamiento considerado seguro. Su uso estaría recomendado en aquellos enfermos en

los que ha fracasado la permetrina, o que no pueden o tienen dificultades para realizar el tratamiento tópico, o en grandes infestaciones como en la sarna noruega, o en casos de brotes epidémicos en instituciones. No se recomienda en niños que pesan menos de 15 kg o en mujeres embarazadas.

Mecanismos de acción

La ivermectina es un agente antiparasitario oral utilizado en veterinaria. Tiene una actividad neurotóxica sobre el ácaro, pero no es ovocida.

Posología

La dosis de ivermectina recomendada para el tratamiento de la escabiosis es de 200 mcg / kg por vía oral en dosis única con las comidas. Es aconsejable repetir el tratamiento al cabo de 1 o 2 semanas.

No está comercializada en nuestro país, aunque se puede formular.

Efectos adversos

En algunos estudios se ha detectado efectos adversos leves, como cefalea transitoria(158)(159).

5.3.4.4. Prevención y control

Cuando una persona está infestada por ácaros de la sarna por primera vez, los síntomas pueden no aparecer hasta dos meses después la infestación. Aun así, la persona infestada puede transmitir la sarna, aunque no presente síntomas. La sarna se transmite generalmente por contacto cutáneo directo y prolongado, a excepción de la sarna costrosa (noruega) en la que la infestación se puede propagar por un breve contacto cutáneo o través de fómites. Por este motivo, es recomendable realizar la limpieza y aspirado de las habitaciones y utensilios utilizados por un paciente con sarna costrosa.

5.3.5. Tratamiento en situaciones especiales: gestación

El tratamiento recomendado para las pacientes embarazadas son tanto la permetrina al 5% en crema como el benzoato de bencilo preparado en fórmula magistral al 25%. (Calidad de la evidencia: baja. Grado de recomendación: débil a favor).

Estas recomendaciones se basan en un estudio en el que se comparó la eficacia del tratamiento en 444 pacientes embarazadas tratadas con benzoato de bencilo al 25% con 196 pacientes tratadas con permetrina al 4%. En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados del tratamiento ni en los efectos adversos al feto (160).

5.3.6. Diagnóstico y tratamiento de la/s pareja/s

Debe informarse a todas las parejas sexuales del último mes sobre la necesidad de una valoración médica dirigida a descartar la infestación.

El diagnóstico de las parejas se realiza de igual manera que al sujeto índice.

Las parejas deben abstenerse de tener contacto sexual hasta que no se haya confirmado la erradicación de la infestación.

6. Resumen y recomendaciones

Hemos mostrado las principales características de las ITS más frecuentes basándonos en una clasificación microbiológica. Sin embargo, es cierto que resulta más verosímil y cercano a la práctica clínica real enfocar el manejo de las ITS desde un punto de vista sindrómico, puesto que distintas ITS comparten presentaciones clínicas similares. Hemos comentado en la introducción recomendaciones generales de enfoque y manejo. La tabla S1 muestra el resumen del diagnóstico diferencial ante la sospecha de vulvovaginitis infecciosa basada en la presencia de leucorrea y/o prurito. La tabla S2 muestra el diagnóstico diferencial planteado ante la presencia de úlceras vulvares secundarias a ITS.

La tabla S3 resume las opciones de primera elección para el tratamiento de las ITS abordadas en esta guía, especificando las presentaciones comercializadas en España.

Más allá de los tratamientos expuestos para cada infección, cabe recordar algunos conceptos básicos para optimizar el manejo de estas infecciones y otras consideraciones de salud en las/los pacientes afectas/os de una ITS:

- Facilitar la accesibilidad a unidades y profesionales especializados. Preservar la intimidad y favorecer la confianza y la comunicación.
- Disponer de exploraciones complementarias para aplicar in situ, que permitan aproximar un diagnóstico de presunción fiable.
- Fomentar la prescripción de tratamientos monodosis y disponer de un stock de medicamentos para administrar in situ.
- Abordar el estudio y eventual tratamiento de los contactos.
- Declarar las ITS de declaración obligatoria según las directrices de las autoridades sanitarias competentes.
- Favorecer las medidas de prevención (prácticas sexuales, uso del preservativo), campañas vacunales (papilomavirus, virus hepatotropos) y cribados de salud (cáncer de cérvix, cáncer de mama). Insistir especialmente en los grupos de riesgo.

Tabla S1. Diagnóstico diferencial de las Infecciones del tracto genital causantes de vulvovaginitis				
Item	Hallazgos Normales	Candidiasis Vulvovaginal	Vaginosis Bacteriana	Tricomoniasis
Síntomas	ninguno o leves y transitorios	prurito, dolor, irritación, dispareunia ocasional leucorrea espesa, grumosa	leucorrea maloliente, no dolor	leucorrea maloliente, irritación, ardor, sangrado postcoital, dispareunia, disúria
Signos	flujo vaginal normal (1-4 ml de líquido/24 horas), blanco o transparente y casi inodoro	eritema vulvar y/o edema lesiones satélites al margen lesional escoriaciones, fisuras, lesiones por rascado leucorrea blanca grumosa	secreción blanco-grisácea, delgada, homogénea y adherente a paredes vaginales no eritema/ inflamación	secreción verde-amarilla delgada, a veces espumosa eritema vulvovaginal cervicits "en frambuesa" (ocasional)
pH vaginal	4.0 to 4.5	4.0 a 4.5	negativo	5.0 a 6.0
Test de las aminas	Negativo	Negativo	positivo (70-80% de los casos)	a menudo positivo
Microscopía (suero salino)	ratio PMN:CE <1 predominan lactobacilos células escamosas	ratio PMN:CE <1 predominan lactobacilos células escamosas pseudohifas (40 % los casos) esporas abundantes para C. no albicans	ratio PMN:CE <1 lactobacilos ausentes incremento de cocobacilos "clue cells " en >20% de las CE (> 90 % de los casos)	PMN ++++ - flora mixta tricomonas móviles (60 % de los casos)
microscopía (KOH 10 %)	Negativo	pseudohifas (70 % de los casos)	Negativo	negativo

PMN: polimorfonucleares; CE: células epiteliales

Tabla S2. Diagnóstico diferencial de las úlceras vulvares secundarias a ITS.

Síndrome	Agente etiológico	Características clásicas de las úlceras	Incubación	Dolor	Adenopatías
VHS	VHS-2 más frecuente, VHS-1 menos común	Múltiples pequeñas úlceras agrupadas sobre una base eritematosa Ocasionalmente, lesiones únicas/fisuras	2-7 días	Habitualmente dolorosas; a veces sólo prurito	Adenopatías reactivas habitualmente dolorosas
		Vesículas múltiples que pueden reventar, formando úlceras poco profundas / erosiones, que pueden coalescer			a menudo bilaterales
Sífilis	Treponema pallidum	Úlcera endurecida de bordes lisos, firmes, bien definidos, a menudo sobre elevados; no exudativa	7-90 días	Habitualmente poco o nada dolorosas	Adenopatías firmes de aspecto gomoso, escasamente dolorosas
		70 % única			A menudo bilaterales
Chancroide	Haemophilus ducreyi	Bordes circunscritos o difusos, no sobre elevados, eritematosos; varios tamaños; únicas o más a menudo múltiples, a veces especulares	3-10 días	Muy dolorosas	50 % presenta adenopatías
		Base grisácea o amarillenta, exudativa, a veces necrótica			A menudo dolorosas y unilaterales; a veces fluctuantes; pueden supurar
Linfogranuloma venéreo	Chlamydia trachomatis L1-L3	A menudo no se observa	3-21 días	Habitualmente poco dolorosas	Más frecuentes en hombres
		Pequeña y poco profunda en el lugar de inoculación			Adenopatías agrupadas en racimo
		Rápida curación espontánea			Unilaterales o bilaterales
					Bubones fluctuantes dolorosos
		Signo del surco doloroso			
		Fístulas			
Granuloma inguinal	Klebsiella granulomatis	Se extiende progresivamente	7-90 días	Habitualmente poco dolorosas	Pseudobubones
		Aspecto pseudogranulomatoso o pseudoneoplásico			
		Bordes laminados			

VHS: Virus del Herpes Simple

Tabla S3. Tratamiento de las infecciones del tracto genital. Pautas recomendadas en pacientes inmunocompetentes no embarazadas.

ITS	Tipo Infección	Fármacos	dosis, vía, pautas	comercialización en España	
Infecciones fúngicas	CVV no complicada	imidazoles tópicos : clotrimazol, miconazol	clotrimazol: 500 mg comprimidos vv; 1 aplic/única 100 mg comprimidos vv; 1 aplic/24 h, 6 días 2 % crema vv; 1 aplic/24 h, 3 días 10 % crema vv; 1 aplic/única 1 % crema; 2-3 aplic/24 h, 7-14 días miconazol***. 2 % crema; 1-2 aplicac/24 h, 2 semanas	clotrimazol: crema vag. 2%; crema vag. 10%; comprimidos vag. 500 mg; comprimidos vag. 100 mg; crema 1% miconazol***: crema 2%	
		triazoles orales: fluconazol, itraconazol	fluconazol 150 mg; una sola toma itraconazol 200 mg; cada 12 h, un solo día	comprimidos 150 mg comprimidos de 100 mg	
		CVV recurrente	fluconazol clotrimazol itraconazol	150 mg vo; cada 72 horas, 3 dosis 500 mg vv; semanal, 2 semanas 200 mg vo; cada 12 horas, 3 días	comprimidos 150 mg óvulos vag 500 mg comprimidos 100 mg
	tratamiento de mantenimiento	alternativas	fluconazol	150 mg vo; semanal, 6 meses	comprimidos 150 mg
			itraconazol	200 mg vo; semanal, 6 meses	comprimidos 100 mg
			clotrimazol	500 mg vv; semanal, 6 meses	óvulos vag 500 mg
	CVV severa	azoles tópicos 7-14 días	fluconazol	150 mg vo; cada 72 h, 2 dosis	comprimidos 150 mg
		CVV por C. no albicans	azoles tópicos u orales distintos a fluconazol	tandas de mayor duración que CVV no complicada	
			azoles tópicos idéntico a C. albicans	tandas de mayor duración que CVV no complicada	
	tratamiento de elección		metronidazol oral o tópico*	500 mg vo/12 h, 7 días gel 0,75 % (5 gr) V; 1 aplic/24 h, 5 días*	comprimidos 250 mg no disponible en gel vaginal*
		clindamicina tópica	Clindamicina gel 2 %, 5 gr. vv; 1 aplic/24 h, 7 días	Crema vag 20 mg/g	
		tinidazol oral	2000 mg vo/24 h, 2 días 1000 mg vo/24 h, 5 días	comprimidos 500 mg	
	alternativas	otras pautas de clindamicina oral o tópica	300 mg vo/12 h, 7 días 100 mg vv; 1 óvulo/ día, 3 días	comprimidos 300 mg óvulos vag 100 mg	
		cloruro de decualinio	10 mg vv; 1 comprimidos vag/4 h, 6 días	comprimidos vag 10 mg	
		ceftriaxona	250 mg im; en monodosis	solución iny. im 250 mg	
Chancroide	tratamiento de elección	azitromicina	1 gr vo; en monodosis	comprimidos / sobres / granulado 500 mg	
		doxiciclina	100 mg vo/12 h, 21 días	comprimidos 100 mg	
Linfogranuloma venéreo	alternativas	doxiciclina	100 mg vo/12h, 7 días	comprimidos 100 mg	
		azitromicina	1 g vo/24 h, 7 días 500 mgvo/24 h, hasta curación	comprimidos / sobres / granulado 500 mg	
Sifilis	Sifilis precoz#	penicilina G (benzilpenicilina) benzatina #	2,4 millones UI, im; dosis única	solución iny. im 2.400.000 U/6 ml	
	Sifilis tardía	penicilina G (benzilpenicilina) benzatina	2,4 millones UI, vo; semanal, 3 semanas		
Infecciones por gonococo	tratamiento de elección	ceftriaxona + azitromicina	ceftriaxona 500 mg im, dosis única + azitromicina 1 gr vo, dosis única	ceftriaxona: solución iny. im 500 mg - ceftriaxona: solución iny. im 250 mg	
		alternativas	ceftriaxona + azitromicina	azitromicina: comprimidos/sobres/granulado 500 mg	
			cefixima + azitromicina	cefixima: cápsulas 400 mg	
Herpes virus simple	Primo infección	Aciclovir	200 mg vo/5 veces al día, 10 días 400 mg vo/ 8 h, 10 días	comprimidos 200 mg suspensión oral 400 mg/5 ml	
		Famciclovir	250 mg vo/8 h, 7-10 días	comprimidos 250 mg	
		Valaciclovir	1000 mg vo/12 h, 10 días	comprimidos 1000 mg	
	Infección recurrente	Aciclovir	400 mg vo/12 h, 6-12 meses	comprimidos 200 mg suspensión oral 400 mg/5 ml	
		Famciclovir	250 mg vo/12 h, 6-12 meses	comprimidos 250 mg	
		Valaciclovir	500 mg vo/24 h, 6-12 meses 1000 mg vo/24 h, 6-12 meses	comprimidos 500 mg comprimidos 1000 mg	
	terapia supresora	Aciclovir	800 mg vo; cada 12 h, 5 días 800 mg vo; cada 8 h, 2 días 400 mg vo; cada 8 h, 5 días	comprimidos 200 mg suspensión oral 400 mg/5 ml comprimidos 800 mg	
		Famciclovir	125 mg vo; cada 12 h, 5 días 1000 mg vo; cada 12 h, 1 día 500 mg vo; seguido de 250 mg cada 12 h, 2 días	comprimidos 125 mg comprimidos 250 mg comprimidos 500 mg	
		Valaciclovir	1000 mg vo; cada 24 h, 5 días 500 mg vo; cada 12h, 3 días	comprimidos 500 mg comprimidos 1000 mg	
		Ninguna opción, incluida el curetaje, se considera de primera elección	A considerar la abstención terapéutica en algunos casos		
Tricomoniásis	Metronidazol	2 gr vo; dosis única 500 mg vo; cada 12 h, 7 días	comprimidos 500 mg		
	Trinidadol	2 gr vo; dosis única	comprimidos 500 mg		
Pediculosis púbica	permetrina 1% piretrinas asociadas a butóxido de piperonilo malatión 0,5 %	aplicada durante 10-30 min reaplicación a los 7-10 días 10-30 min; una sola aplicación	crema 1 %		
	permetrina en crema 5 % ivermectina**	aplicada durante 8-12 h reaplicar en 1 semana	crema 5 %		
Sarna	tratamiento de elección	permetrina en crema 5 %	crema 5 %		
	alternativas	ivermectina**	no disponible**		

CVV: candidiasis vulvovaginal; vo: vía oral; vv: vía vaginal; im: intramuscular; C: candida; vag: vaginal; aplic: aplicación; iny: inyectable
*: no disponible actualmente/ **: no comercializada en nuestro país; puede formularse en farmacia/ ***: no disponible en crema vaginal desde 2012/ #: en alergia penicilina: azitromicina 2 gr O dosis única

15. Bibliografía

1. Foxman B, Muraglia R, Dietz J-P, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Jul;17(3):340–5.
2. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet (London, England).* 2007 Jun;369(9577):1961–71.
3. Nedovic B, Posteraro B, Leoncini E, Ruggeri A, Amore R, Sanguinetti M, et al. Mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism and vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:738298.
4. Sobel JD, Akins RA. The Role of PCR in the Diagnosis of Candida Vulvovaginitis-a New Gold Standard? *Curr Infect Dis Rep.* 2015 Jun;17(6):488.
5. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Recommendations and Reports. 2015. 1-137 p.
6. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG an Int J Obstet Gynaecol.* 2002 Jan;109(1):85–95.
7. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Drug safety assessment of oral formulations of ketoconazole. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Feb;14(2):325–34.
8. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.* 2004 Aug;351(9):876–83.
9. Rosa MI, Silva BR, Pires PS, Silva FR, Silva NC, Silva FR, et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec;
10. Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, Falagas ME. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *J Womens Health (Larchmt).* 2011 Aug;20(8):1245–55.
11. Mendling W, Brasch J, Cornely OA, Effendy I, Friese K, Ginter-Hanselmayer G, et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses.* 2015 Mar;58 Suppl 1:1–15.
12. Martin Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015.
13. Fardiazar Z, Ronaci F, Torab R, Goldust M. Vulvovaginitis candidiasis recurrence during pregnancy. *Pak J Biol Sci.* 2012 Apr;15(8):399–402.
14. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:18.
15. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep.* 2015 Jun;17(6):462.
16. Ray A, Ray S, George AT, Swaminathan N. Interventions for prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis in women with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD008739.
17. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports / Centers Dis Control.* 2015 Jun;64(RR-03):1–137.
18. Spence D. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2010;2010.
19. Sha BE, Zariffard MR, Wang QJ, Chen HY, Bremer J, Cohen MH, et al. Female genital-tract HIV load correlates inversely with Lactobacillus species but positively with bacterial vaginosis and Mycoplasma hominis. *J Infect Dis.* 2005 Jan 1;191(1):25–32.
20. Smart S, Singal A, Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect.* 2004 Feb;80(1):58–62.
21. Yen S, Shafer M-A, Moncada J, Campbell CJ, Flinn SD, Boyer CB. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military. *Obstet Gynecol.* 2003 Nov;102(5 Pt 1):927–33.
22. Amsel R, Totten P, Spiegel C, Chen K, Eschenbach D, Holmes K. Non specific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74:14–22.
23. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram-stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991 Feb;29(2):297–301.
24. Cox C, McKenna JP, Watt AP, Coyle P V. New assay for Gardnerella vaginalis loads correlates with Nugent scores and has potential in the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Med Microbiol.* 2015 Sep;64(9):978–84.

25. Hilbert DW, Smith WL, Chadwick SG, Toner G, Mordechai E, Adelson ME, et al. Development and Validation of a Highly Accurate Quantitative Real-Time PCR Assay for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2016 Apr;54(4):1017–24.
26. Kusters JG, Reuland EA, Bouter S, Koenig P, Dorigo-Zetsma JW. A multiplex real-time PCR assay for routine diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Sep;34(9):1779–85.
27. Brown HL, Fuller DD, Jasper LT, Davis TE, Wright JD. Clinical evaluation of affirm VP11 in the detection and identification of *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, and *Candida* species in vaginitis/vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12(1):17–21.
28. Workowski K, Bolan G, (CDC). C for DC and P. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep CDC*. 2015;RR-03:1–137.
29. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Front Microbiol*. 2015;6:1528.
30. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Halaška M, et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(1):8–15.
31. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, Prasauskas V, Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Mar;293(3):469–84.
32. Heczko PB, Tomusiak A, Adamski P, Jakimiuk AJ, Stefański G, Mikołajczyk-Cichońska A, et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health*. 2015;15:115.
33. Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ghalibaf M, Mortazavian AM, et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jan;18(1):79–86.
34. Milani M, Barcellona E, Agnello A. Efficacy of the combination of 2 g oral tinidazole and acidic buffering vaginal gel in comparison with vaginal clindamycin alone in bacterial vaginosis: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Jul 1;109(1):67–71.
35. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarström L, Marcotte H, Larsson P-G. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infect Dis*. 2015;15:255.
36. Recine N, Palma E, Domenici L, Giorgini M, Imperiale L, Sassu C, et al. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jan;293(1):101–7.
37. Reichman O, Akins R, Sobel JD. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2009 Nov;36(11):732–4.
38. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2009;(4).
39. Colli E, Landoni M, Parazzini F. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial. *Genitourin Med*. 1997 Aug;73(4):267–70.
40. Amaya-Guio J, Viveros-Carreño D, Sierra-Barríos E, Martínez-Velasquez M, Grillo-Ardila C. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(10).
41. Lewis DA, Mitjà O. *Haemophilus ducreyi*: from sexually transmitted infection to skin ulcer pathogen. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Feb;29(1):52–7.
42. 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.
43. Tripathi P, Chaudhary R, Singh A. Virtual screening of phytochemicals to novel targets in *Haemophilus ducreyi* towards the treatment of Chancroid. *Bioinformation*. 2014;10(8):502–6.

44. Kemp M, Christensen JJ, Lautenschlager S, Vall-Mayans M, Moi H. European guideline for the management of chancroid, 2011. *Int J STD AIDS*. 2011 May;22(5):241–4.
45. Annan NT, Lewis DA. Treatment of chancroid in resource-poor countries. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005 Apr;3(2):295–306.
46. Tyndall MW, Agoki E, Plummer FA, Malisa W, Ndinya-Achola JO, Ronald AR. Single dose azithromycin for the treatment of chancroid: a randomized comparison with erythromycin. *Sex Transm Dis*. 21(4):231–4.
47. Belda Jr W, Di Chiacchio NG, Di Chiacchio N, Romiti R, Criado PR, Velho PENF. A comparative study of single-dose treatment of chancroid using thiamphenicol versus Azithromycin. *Braz J Infect Dis*. 2009 Jun;13(3):218–20.
48. Malonza IM, Tyndall MW, Ndinya-Achola JO, Maclean I, Omar S, MacDonald KS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose ciprofloxacin versus erythromycin for the treatment of chancroid in Nairobi, Kenya. *J Infect Dis*. 1999 Dec;180(6):1886–93.
49. Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD, McCormack WM, Spier NA, Johnson RB. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. *Clin Infect Dis*. 1995 Aug;21(2):409–14.
50. Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect*. 2002 Apr;78(2):90–2.
51. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM, Dees J, Thio HB, Thomeer MG, et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar I2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):996–1003.
52. Korhonen S, Hiltunen-Back E, Puolakkainen M. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* in rectal and pharyngeal specimens: identification of LGV genotypes in Finland. *Sex Transm Infect*. 2012 Oct;88(6):465–9.
53. Van der Bij AK, Spaargaren J, Morré SA, Fennema HSA, Mindel A, Coutinho RA, et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Jan;42(2):186–94.
54. Morré SA, Spaargaren J, Fennema JSA, de Vries HJC, Coutinho RA, Peña AS. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. *Emerg Infect Dis*. 2005 Aug;11(8):1311–2.
55. Chen C-Y, Chi KH, Alexander S, Ison CA, Ballard RC. A real-time quadriplex PCR assay for the diagnosis of rectal lymphogranuloma venereum and non-lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* infections. *Sex Transm Infect*. 2008 Aug;84(4):273–6.
56. White J, O'Farrell N, Daniels D. 2013 UK National Guideline for the management of lymphogranuloma venereum: Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV (CEG/BASHH) Guideline development group. *Int J STD AIDS*. 2013 Aug;24(8):593–601.
57. de Vries HJC, Smelov V, Middelburg JG, Pleijster J, Speksnijder AG, Morré SA. Delayed Microbial Cure of Lymphogranuloma Venereum Proctitis with Doxycycline Treatment. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar;48(5):e53–6.
58. McLean CA, Stoner BP, Workowski KA. Treatment of Lymphogranuloma Venereum. *Clin Infect Dis*. 2007 Apr;44(Supplement 3):S147–52.
59. Sowmini CN, Gopalan KN, Rao GC. Minocycline in the treatment of lymphogranuloma venereum. *J Am Vener Dis Assoc*. 1976 Jun;2(4):19–22.
60. Khosropour CM, Dombrowski JC, Barbee LA, Manhart LE, Golden MR. Comparing azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydial infection: a retrospective cohort study. *Sex Transm Dis*. 2014 Feb;41(2):79–85.
61. Oud EV, de Vrieze NHN, de Meij A, de Vries HJC. Pitfalls in the diagnosis and management of inguinal lymphogranuloma venereum: important lessons from a case series. *Sex Transm Infect*. 2014 Jun;90(4):279–82.
62. Tiplica GS, Radcliffe K, Evans C, Gomberg M, Nandwani R, Rafila A, et al. 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(7):1251–7.
63. De Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A, Moi H, White JA. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1–6.

64. Stamm W. *Chlamydia trachomatis* infections of the adults. In: Holmes K, Sparling T et al, editors. *Sexually transmitted diseases*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
65. Centers for Disease Control and Prevention. *Chlamydia control in Europe: literature review*. *Sexually transmitted disease surveillance 2010* [Internet]. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/chlamydia-control-europe.pdf>. 2011 [cited 2015 Aug 15]. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/chlamydia-control-europe.pdf>
66. European Centre for Disease Prevention and Control. *Sexually transmitted infections in Europe 2013* [Internet]. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2013.pdf>. 2013 [cited 2015 Aug 15]. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2013.pdf>
67. Mitchell PM, White LF, Rahimi LM, Jenkins D, Schechter-Perkins EM. Predictors of gonorrhea and chlamydia in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. Elsevier Inc.; 2012;60(4):S119.
68. van Liere GAFS, Hoebe CJP, Wolffs PFG, Dukers-Muijrsers NHTM. High co-occurrence of anorectal chlamydia with urogenital chlamydia in women visiting an STI clinic revealed by routine universal testing in an observational study; a recommendation towards a better anorectal chlamydia control in women. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):274.
69. Watson EJ, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh P-A, Stary A, et al. The accuracy and efficacy of screening tests for chlamydia trachomatis: a systematic review. *J Med Microbiol*. 2002;51(2002):1021–31.
70. Mangin D, Murdoch M, Wells JE, Coughlan E, Bagshaw S, Corwin P, et al. Chlamydia trachomatis Testing Sensitivity in Midstream Compared With First-Void Urine Specimens. *Ann Fam Med*. 2012;10:50–3.
71. Horner PJ. Azithromycin antimicrobial resistance and genital *Chlamydia trachomatis* infection: duration of therapy may be the key to improving efficacy. *Sex Transm Infect*. 2012;88(3):154–6.
72. Lau C-Y, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis*. 2002 Sep;29(9):497–502.
73. Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, Lensing SY, Johnson S, Perry RCW, et al. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital *Chlamydia trachomatis* Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2512–21.
74. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries H, Stary a., Radcliffe K, Unemo M. Background review for the '2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS*. 2015;0(0):1–25.
75. British Association of Sexual Health and HIV. 2014 Draft UK national guideline for the management of genital infection with *Chlamydia trachomatis* [Internet]. 2014 [cited 2015 Aug 15]. Available from: <http://www.bashh.org/BASHH/Guidelines/Guidelines/BASHH/Guidelines/Guidelines.aspx?hkey=072c83ed-0e9b-44b2-a989-7c84e4fbd9de>
76. OFarrell N, Moi H. 2016 European guideline on donovanosis. *Int J STD AIDS*. 2016 Jul 1;27(8):605–7.
77. Ferreira P, Macedo de Souza E, Belda W. Donovanosis. *Braz J Infect Dis*. 2008 Dec;12(6):521–5.
78. Basta-Juzbašić A, Čević R. Chancroid, lymphogranuloma venereum, granuloma inguinale, genital herpes simplex infection, and molluscum contagiosum. *Clin Dermatol*. 2014;32(2):290–8.
79. Bezerra SM de FM de C, Jardim MML, Silva VB da. Granuloma inguinale (Donovanosis). *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):585–6.
80. Deivam S, Kuruvilla P, Balasubramaniann N, Rajalakshmi R, Priyadharshimi S, Prabhu N, et al. A case report of Donovanosis-Granuloma Inguinale. *Br Bimed Bull*. 2014;3(3):472–6.
81. Dayan L, Ooi C. Syphilis treatment: old and new. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Oct;6(13):2271–80.
82. Augenbraun M, Workowski K. Ceftriaxone therapy for syphilis: report from the emerging infections network. *Clin Infect Dis*. 1999 Nov;29(5):1337–8.
83. Bai Z-G, Yang K-H, Liu Y-L, Tian J-H, Ma B, Mi D-H, et al. Azithromycin vs. benzathine penicillin G for early syphilis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J STD AIDS*. 2008 Apr;19(4):217–21.

84. Hook EW, Behets F, Van Damme K, Ravelomanana N, Leone P, Sena AC, et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis.* 2010 Jun 1;201(11):1729–35.
85. Bai ZG, Wang B, Yang K, Tian JH, Ma B, Liu Y, et al. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. In: He X, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
86. Grimes M, Sahi SK, Godornes BC, Tantalo LC, Roberts N, Bostick D, et al. Two mutations associated with macrolide resistance in *Treponema pallidum*: increasing prevalence and correlation with molecular strain type in Seattle, Washington. *Sex Transm Dis.* 2012 Dec;39(12):954–8.
87. Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect.* 2000 Apr;76(2):73–9.
88. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2008 Jul 15;47(2):258–65.
89. Unemo M, Jacobsson S, Cole M, Tripodo F. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2014. *ECDC. ECDC Surveill Rep.* 2016;
90. Hook EI, Handsfield H. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes K, Sparling P et al, Stamm W et al, editors. *Sexually Transmitted Diseases.* 4th ed. 2008. p. 627–45.
91. Taylor SN, DiCarlo RP, Martin DH. Comparison of methylene blue/gentian violet stain to Gram's stain for the rapid diagnosis of gonococcal urethritis in men. *Sex Transm Dis.* 2011 Nov;38(11):995–6.
92. Jephcott AE. Microbiological diagnosis of gonorrhoea. *Genitourin Med.* 1997 Aug;73(4):245–52.
93. Van Dyck E, Ieven M, Pattyn S, Van Damme L, Laga M. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by enzyme immunoassay, culture, and three nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol.* 2001 May;39(5):1751–6.
94. Bignell C, FitzGerald M. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS.* 2011;22(10):541–7.
95. WHO. World Health Organization. *WHO guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae.* 2016;
96. Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. 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 Jan;85(6):416–9.
97. Centers for Disease Control and Prevention. *Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 2 Among Persons Aged 14–49 Years — United States, 2005–2008.* *Morb Mortal Wkly Rep CDC.* 2010;59(15):456–9.
98. Looker KJ, Margaret AS, May MT, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One.* 2015;10(10):1–17.
99. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet.* 2007;370((9605)):2127–37.
100. Kimberlim D, Rouse D. Clinical practice. Genital herpes. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1970–7.
101. Strick LB, Wald A. Diagnostics for herpes simplex virus: Is PCR the new gold standard? *Mol Diagnosis Ther.* 2006;10(1):17–28.
102. Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis.* Oxford University Press; 2002 Oct 15;35(Suppl 2):S173-82.
103. Mertz G, Critchlow C, Benedetti J, Reichman R, Dolin R, Connor J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA.* 1984 Sep 7;252(9):1147–51.
104. Loveless M, Sacks S, Harris J. Famciclovir in the management of first-episode genital herpes. *Infect Dis Clin Pr.* 1997;6(Suppl 1):512–6.
105. Fife K, Barbarash R, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. 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(8):481–6.

106. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, Bodsworth N, Hamed K. Single-Day, Patient-Initiated Famciclovir Therapy versus 3-Day Valacyclovir Regimen for Recurrent Genital Herpes: A Randomized, Double-Blind, Comparative Trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):651–8.
107. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 1;42(1):8–13.
108. Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 1;34(7):944–8.
109. Fife KH, Warren TJ, Ferrera RD, Young DG, Justus SE, Heitman CK, et al. Effect of Valacyclovir on Viral Shedding in Immunocompetent Patients With Recurrent Herpes Simplex Virus 2 Genital Herpes: A US-Based Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1321–7.
110. Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsey PS, Deeter R. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):774–81.
111. Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):836–43.
112. Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, Laibl VR, Roberts S, Sanchez P, et al. Valacyclovir Prophylaxis to Prevent Recurrent Herpes at Delivery. A Randomized Clinical Trial. *Obs Gynecol*. 2006;108(1):141–7.
113. Johnston C, Gottlieb S, Wald A. Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus prepared for WHO PD-VAC. *Vaccine*. 2016;34:2948–52.
114. Scholz J, Rösen-Wolff A, Bugert J, Reisner H, White MI, Darai G, et al. Epidemiology of molluscum contagiosum using genetic analysis of the viral DNA. *J Med Virol*. 1989;27(2):87–90.
115. Konya J, Thompson CH. Molluscum contagiosum virus: antibody responses in persons with clinical lesions and seroepidemiology in a representative Australian population. *J Infect Dis*. 1999;179:701–4.
116. Koning S, Bruijnzeels MA, Van Suijlekom-Smit LWA, Van der Wouden JC. Molluscum contagiosum in Dutch general practice. *Br J Gen Pract*. 1994;44(386):417–9.
117. Husak R, Garbe C, Orfanos CE. Mollusca contagiosa in HIV-patients. Clinical manifestations, relation to the immunological status and prognostic significance. *HAUTARZT*. 1997;48(2):103–9.
118. Seize MBDMP, Ianhez M, Cestari SDCP. A study of the correlation between molluscum contagiosum and atopic dermatitis in children. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):663–8.
119. Dohil MA, Lin P, Lee J, Lucky AW, Paller AS, Eichenfield LF. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):47–54.
120. van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, Berger M, Butler CC, Koning S. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1599(2):CD004767.
121. Connell CO, Oranje A, Van Gysel D, Silverberg NB. Congenital molluscum contagiosum: report of four cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(5):553–6.
122. Monteagudo B, Cabanillas M, Acevedo a, de Las Heras C, Pérez-Pérez L, Suárez-Amor O, et al. [Molluscum contagiosum: descriptive study]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(2):139–42.
123. Braue A, Ross G, Varigos G, Kelly H. Epidemiology and impact of childhood molluscum contagiosum: a case series and critical review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(4):287–94.
124. Netchiporouk E, Cohen Ba. Recognizing and managing eczematous id reactions to molluscum contagiosum virus in children. *Pediatrics*. 2012;129(4):e1072-5.
125. Syed TA, Lundin S, Ahmad M. Topical 0.3% and 0.5% podophyllotoxin cream for self-treatment of molluscum contagiosum in males. A placebo-controlled, double-blind study. *Dermatology*. 1994;189(1):65–8.
126. Al-Mutairi N, Al-Doukhi A, Al-Farag S, Al-Haddad A. Comparative study on the efficacy, safety, and acceptability of imiquimod 5% cream versus cryotherapy for molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(4):388–94.

127. Hanna D, Hatami A, Powell J, Marcoux D, Maari C, Savard P, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy and adverse effects of four recognized treatments of molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(6):574–9.
128. Simonart T, De Maertelaer V. Curettage treatment for molluscum contagiosum: A follow-up survey study. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1144–7.
129. Katz KA, Swetman GL. Imiquimod, molluscum, and the need for a better “best pharmaceuticals for children” act. *Pediatrics.* 2013;132(1):1–3.
130. Katz KA. Imiquimod is not an effective drug for molluscum contagiosum. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014. p. 372–3.
131. Short KA, Fuller LC, Higgins EM. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the use of topical 10% potassium hydroxide solution in the treatment of molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(3):279–81.
132. Romiti R, Ribeiro AP, Grinblat BM, Rivitti EA, Romiti N. Treatment of molluscum contagiosum with potassium hydroxide: A clinical approach in 35 children. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(3):228–31.
133. Klinda G, Urban P, Philipp CM, Berlien HP. 532nm laser treatment of molluscum contagiosum. *Med Laser Appl.* 2011;26(4):172–5.
134. Luke JD, Silverberg NB. Vertically transmitted molluscum contagiosum infection. *Pediatrics.* 2010;125(2):e423–5.
135. Drain PK, Mosam A, Gounder L, Gosnell B, Manzini T, Moosa M-YS. Recurrent giant molluscum contagiosum immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) after initiation of antiretroviral therapy in an HIV-infected man. *Int J STD AIDS.* 2014;25(3):235–8.
136. Leitsch D. Recent Advances in the *Trichomonas vaginalis* Field. *F1000Research.* 2016;5(162):1–7.
137. Carlton JM, Hirt RP, Silva JC, Delcher AL, Schatz M, Zhao Q, et al. Draft Genome Sequence of the. *Science (80-).* 2007;315(January):207–12.
138. Rubino S, Muresu R, Rappelli P, Fiori PL, Rizzu P, Erre G, et al. Molecular probe for identification of *Trichomonas vaginalis* DNA. *J Clin Microbiol.* 1991;29(4):702–6.
139. Heine P, McGregor JA. *Trichomonas vaginalis*: a reemerging pathogen. *Clin Obstet Gynecol.* 1993 Mar;36(1):137–44.
140. Donders GGG, Depuydt CE, Bogers JP, Vereecken AJ. Association of *Trichomonas vaginalis* and cytological abnormalities of the cervix in low risk women. *PLoS One.* 2013;8(12):1–5.
141. Crosby RA, Charnigo RA, Weathers C, Caliendo AM, Shrier LA. Condom effectiveness against non-viral sexually transmitted infections: a prospective study using electronic daily diaries. *Sex Transm Infect.* 2012;88(7):484–9.
142. Kelley CF, Rosenberg ES, O’Hara BM, Sanchez T, del Rio C, Sullivan PS. Prevalence of urethral *Trichomonas vaginalis* in black and white men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2012;39(9):739.
143. Schwebke JR, Hobbs MM, Taylor SN, Sena AC, Catania MG, Weinbaum BS, et al. Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: Results from a prospective U.S. clinical trial. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4106–11.
144. Sobel R, Sobel JD. Metronidazole for the treatment of vaginal infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):1109–15.
145. Forna F, Gülmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. *Cochrane database Syst Rev.* 2003;(2):CD000218.
146. Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(12):4209–10.
147. Vieira PDB, Silva NLF, Da Silva GNS, Silva DB, Lopes NP, Gnoatto SCB, et al. Caatinga plants: Natural and semi-synthetic compounds potentially active against *Trichomonas vaginalis*. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2016;26(9):2229–36.
148. Gumbo FZ, Duri K, Kandawasvika GQ, Kurewa NE, Mapingure MP, Munjoma MW, 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. Nature Publishing Group;* 2010;30(11):717–23.
149. Speare R, Koehler JM. A case of pubic lice resistant to pyrethrins. *Aust Fam Physician.* 2001;30(6):572–4.
150. Izri A, Chosidow O. Efficacy of machine laundering to eradicate head lice: recommendations to decontaminate washable clothes, linens, and fomites. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan;42(2):e9–10.

151. Wendel K RA. *Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review. Clin Infect Dis.* 2002;35(Suppl 2):S146-51.
152. Newsom JH, Fiore JL, Hackett E. *Treatment of infestation with Phthirus pubis: comparative efficacies of synergized pyrethrins and gamma-benzene hexachloride. Sex Transm Dis.* 1979;6(3):203-5.
153. Scott GR, Chosidow O, IUSTI/WHO. *European guideline for the management of pediculosis pubis, 2010. Int J STD AIDS.* 2011;22(6):304-5.
154. Greive KA, Lui AH, Barnes TM, Oppenheim VMJ. *A randomized, assessor-blind, parallel-group, multicentre, phase IV comparative trial of a suffocant compared with malathion in the treatment of head lice in children. Australas J Dermatol.* 2010 Aug;51(3):175-82.
155. Carslaw J, Dobson R, Hood A, Taylor R. *Mites in the environment of cases of Norwegian scabies. Br J Dermatol.* 1975;92(3):333-7.
156. Goldust M, Rezaee E, Hemayat S. *Treatment of scabies: Comparison of permethrin 5% versus ivermectin. J Dermatol.* 2012 Jun;39(6):545-7.
157. Schultz MW, Gomez M, Hansen RC, Mills J, Menter A, Rodgers H, et al. *Comparative study of 5% permethrin cream and 1% lindane lotion for the treatment of scabies. Arch Dermatol.* 1990;126(2):167-70.
158. Romani L, Whitfeld MJ, Koroivueta J, Kama M, Wand H, Tikoduadua L, et al. *Mass drug administration for scabies control in a population with endemic disease. N Engl J Med.* 2015;373(24):2305-13.
159. Chouela EN, Abeldaño AM, Pellerano G, La Forgia M, Papale RM, Garsd A, et al. *Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies. Arch Dermatol.* 1999;135(6):651-5.
160. Mytton OT, McGready R, Lee SJ, Roberts CH, Ashley EA, Carrara VI, et al. *Safety of benzyl benzoate lotion and permethrin in pregnancy: a retrospective matched cohort study. BJOG.* 2007 May;114(5):582-7.

