

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

El espectro de infecciones de transmisión sexual (ITS) incluye las enfermedades venéreas clásicas (gonorrea, sífilis, chancro, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal) así como una variedad de otros patógenos que también se transmiten por contacto sexual como: tricomoniasis, uretritis por Clamidia, vaginosis bacteriana y enfermedades virales como virus del papiloma humano, VIH y Hepatitis A, B, C y D (que escapan de los contenidos de este capítulo) y herpes genitales que se tratan en el capítulo de infecciones herpéticas.

ITS QUE PRODUCEN URETRITIS, CERVICITIS, PROCTITIS O FARINGITIS

Son patologías que se caracterizan por la presencia de secreción purulenta o mucopurulenta en el área afectada. Pueden cursar de manera asintomática, especialmente en mujeres. La etiología es variada y se clasifican en dos grupos:

- Gonocócica, causadas por el gonococo (*Neisseria gonorrhoeae*), son menos del 25%.
- No gonocócicas, la mayoría causadas por *Chlamydia trachomatis* y también por *Mycoplasma genitalium* y *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* y Virus Herpes Simplex.

La infección por *C. trachomatis* es la ITS bacteriana más frecuente en el mundo occidental. Afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes. Es asintomática en aproximadamente el 70-80% de las mujeres y el 50% de los hombres. El periodo de incubación de *C. trachomatis* es de 2-3 semanas, pero puede extenderse hasta 6 semanas, mientras que el del gonococo es más corto (2-6 días). La gonorrea es la segunda ITS bacteriana más frecuente. En la infección por gonococo, la tinción Gram del exudado uretral (con presencia de diplococos gramnegativos intracelulares) es suficiente para realizar el diagnóstico e

iniciar el tratamiento, aunque los resultados del cultivo estén pendientes. La gonorrea es una enfermedad de declaración obligatoria.

Las uretritis se caracterizan por inflamación uretral, disuria, molestia y secreción uretral mucosa, mucopurulenta o purulenta como síntomas más frecuentes. El gonococo suele cursar con clínica más florida, aunque pueden existir también casos asintomáticos.

Las cervicitis por el contrario no manifiestan síntomas. Sus principales signos son el exudado cervical mucopurulento y el sangrado cervical durante relaciones sexuales o la recogida de muestras. Si no se trata, la infección puede producir consecuencias serias como la enfermedad inflamatoria pélvica, la cual puede ser causa de embarazo ectópico e infertilidad. Sin tratamiento la infección puede remitir en un plazo de semanas o meses, aunque el sujeto, probablemente, siga siendo contagioso.

En pacientes en los que no se pueda asegurar el cumplimiento se recomienda comenzar el tratamiento en la primera visita. Las parejas sexuales de los 2 meses previos deberán ser evaluadas y tratadas con el mismo régimen que el paciente y aconsejar abstinencia sexual hasta la finalización del tratamiento y desaparición de los síntomas. La pauta de tratamiento de elección es ceftriaxona 500 mg intramuscular y azitromicina 1-2 gramos para cubrir el gonococo más doxiciclina 100 mg/12 horas durante 7 días para cubrir la Clamidia. Como pauta alternativa para *Neisseria gonorrhoeae* si no hay disponibilidad de cefalosporinas iv se puede realizar una dosis única de cefixima 400 mg y azitromicina 2 g vía oral. En caso de resistencias a cefalosporinas se puede realizar una dosis única de ceftriaxona 1g intramuscular o gentamicina 240 mg intramuscular más azitromicina 2g. La pauta alternativa para uretritis o cervicitis no gonocócica es azitromicina 1g en dosis única. En caso de aislar *M. genitalium*, azitromicina

500 mg dosis única y posteriormente 250 mg/24h durante 4 días. Si el *Mycoplasma genitalium* resulta resistente a azitromicina se recomienda moxifloxacino 400 mg/12 horas durante 7-14 días.

La proctitis es la inflamación del recto, la proctocolitis la inflamación del recto y colon y la enteritis inflamación del intestino delgado, que se pueden producir por patógenos que se pueden transmitir por el sexo. Las proctitis provocadas por *Neisseria* y *Clamidia* no suelen presentar signos ni síntomas. Los síntomas de proctitis aguda son dolor anorrectal, tenesmo, secreción rectal y se puede acompañar de fiebre y malestar general. En caso de sífilis puede aparecer un chancro único o múltiple, indurado y no doloroso. Si hay infección por virus herpes simple (VHS) se pueden observar vesículas o agrupación de úlceras.

En pacientes con síntomas y signos de proctitis aguda o en ausencia de resultados microbiológicos se debe realizar un tratamiento empírico con doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 7 días y ceftriaxona 500 mg IM dosis única. En caso de sospecha de VHS añadir valaciclovir 500 mg/12h de 5-10 días.

ITS QUE PRODUCEN ÚLCERAS

Sífilis (*Treponema pallidum*)

La sífilis primaria se caracteriza por la presencia de úlceras y adenopatías. Aparece entre 10 a 90 días tras la exposición (de media en 21 días). El síntoma primario es el desarrollo de un chancro. El chancro desaparece de manera espontánea en 2-6 semanas incluso sin tratamiento. La pauta de elección es Penicilina G benzatina 2,4 MU IM en dosis única. Como pauta alternativa: Doxiciclina 100mg/12h o azitromicina 2 g dosis única.

La sífilis secundaria o sífilis latente temprana aparece entre 3-6 semanas tras la exposición. Se caracteriza por espiroquetemia y lesiones exantemáticas no pruriginosas en la palma de las manos y de los pies. La fase latente empieza cuando todos los síntomas se resuelven. En la fase latente tardía no hay síntomas clínicos pero sí reactividad serológica. El 30% de los pacientes no tratados desarrollan sífilis terciaria que puede ser mucocutánea (gomas), ósea, cardiovascular o neurológica (neurosífilis), si bien esta última puede aparecer en cualquier periodo de la infección.

El tratamiento recomendado en esta fase es penicilina G benzatina 2,4 MU IM a la semana durante tres semanas y como pauta alternativa doxiciclina 100mg/12h durante 4 semanas.

El tratamiento de neurosífilis o sífilis oftálmica es Penicilina G 3-4 UM IV /4h o 18-24 millones en infusión continua durante 10-14 días. Como tratamiento alternativo: penicilina procaína 2.4MU/24h IM en combinación con probenecid 500 mg/6h durante 10-14 días. En caso de alergia a penicilina se recomienda que el paciente sea desensibilizado y tratado con penicilina y como alternativa ceftriaxona 2g/24h IM/IV durante 10-14 días.

Todos los contactos sexuales de una persona diagnosticada de sífilis primaria, secundaria o latente precoz deben ser evaluados clínicamente y serológicamente, y tratadas según corresponda. Si la exposición ha ocurrido en menos de 90 días del diagnóstico, debe tratarse como una sífilis primaria. Si la exposición ha ocurrido hace más de 90 días del diagnóstico deben realizarse las pruebas y ser tratados aunque los resultados serológicos no estén disponibles inmediatamente.

En mujeres embarazadas el tratamiento de elección es la penicilina, incluso en pacientes alérgicas, por lo que se recomienda desensibilización. Si no es posible, se podría emplear ceftriaxona 2 g/día iv durante 14 días o azitromicina 2 g dosis única.

El diagnóstico habitualmente es incierto, mediante serología. El examen de campo oscuro con tinción directa de anticuerpos fluorescentes del exudado con espiroquetas. Permite ver treponemas vivos móviles. Proporciona un resultado inmediato. Las técnicas de PCR tienen como principal ventaja su uso en lesiones orales.

El diagnóstico serológico no treponémico (VDRL, RPR) determina semicuantitativamente la presencia de anticuerpos frente a antígenos no específicos de *Treponema*. Reflejan la actividad de la infección y permiten hacer un seguimiento de la respuesta al tratamiento. Se suele usar con fines de cribado.

El diagnóstico treponémico es un test de aglutinación de partículas de *T. pallidum* y anticuerpos antitreponema fluorescentes. Detectan anticuerpos frente a *T. pallidum*.

Permanecen positivas de por vida incluso en pacientes tratados. Se suele usar para confirmar el diagnóstico.

Se debe avisar a los pacientes de reacción de Jarish-Herxheimer. Se trata de una reacción sistémica aguda que tiene lugar en el 50% de los pacientes que cursa con fiebre, cefalea, mialgias y que tiene lugar en las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento de la sífilis. Suele ser más frecuente en la sífilis primaria y se debe a la destrucción masiva de treponemas. Es un cuadro autolimitado que puede tratarse con antipiréticos, AINEs o corticoides.

Linfogranuloma venéreo **(*Clamidia trachomatis* L1-L3)**

Está causado por los serotipos L1, L2 y L3 de *Chlamydia trachomatis*, serotipos que son más invasivos y afectan principalmente al tejido linfático. Se caracteriza por una proctocolitis aguda muy sintomática (linfogranuloma venéreo). Esta bacteria gramnegativa de crecimiento intracelular (fagosoma) obligado produce una lesión primaria que ocurre en el sitio de inoculación. A los 3-30 días después del contacto se forma de una pústula indolora que se ulcera. A los 3-6 meses se manifiesta como un síndrome inguinal o anogenitorrectal acompañado de adenopatías unilaterales y fiebre, artromialgias y malestar general. Es una infección invasiva que si no se trata puede dar lugar a fístulas colorrectales crónicas.

Existe una asociación entre el linfogranuloma venéreo y el VIH. La lesión del linfogranuloma suele ser única y desaparece de manera espontánea. El diagnóstico es por PCR.

El tratamiento de elección es doxiciclina 100 mg/12 horas durante 21 días y como alternativas eritromicina 500 mg/6 h durante 21 días o azitromicina 1 g/semanal durante 3 semanas.

Chancroide **(*Haemophilus ducreyi*)**

Es un patógeno infrecuente en Europa, pero presente en Caribe, América del Sur, India y África. Presenta de una a tres úlceras blandas dolorosas irregulares, malolientes y cubiertas por un exudado amarillento grisáceo. Sangran con facilidad, asociadas a adenopatía inguinal unilateral

y pueden supurar. El diagnóstico se obtiene por cultivo, aunque la sensibilidad es menor al 80%, y por PCR. Aparecen tras 1-14 días del contacto sexual y tienen una evolución de 2-3 semanas.

El tratamiento es azitromicina 1g en dosis única, ceftriaxona 250mg IM en dosis única, ciprofloxacino 500mg/12 h durante 3 días, o eritromicina 500mg/ 6h durante 7 días.

Los contactos sexuales en los 10 días anteriores deben ser tratados aunque estén asintomáticos. Se recomienda la abstinencia sexual hasta que la pareja haya completado el tratamiento. El tratamiento consigue la erradicación de la bacteria.

Otras

Virus del Papiloma Humano (VPH).

La infección por VPH es la ITS más prevalente, se estima que el 50-75% de las personas sexualmente activas contraerán la infección por VPH en algún momento de su vida. En la mayoría de individuos la infección por papiloma es subclínica y solo el 1% de las personas infectadas desarrollará patología producida por este virus.

Los agentes etiológicos más frecuentes son los tipos 6 y 11, los cuales se asocian con lesiones benignas: condilomas o verrugas anogenitales. Los tipos 16, 18, 31, 33 y 35 se asocian con el desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y carcinoma de cérvix.

Las verrugas genitales pueden presentarse como lesiones exofíticas (condilomas acuminados), papulares, queratósicas o maculares. Suelen aparecer en los genitales externos, aunque también pueden aparecer en el cérvix, la vagina, la uretra, el ano y la boca. Si no se tratan, las lesiones pueden desaparecer espontáneamente, permanecer o aumentar en tamaño y número. El objetivo del tratamiento es que las lesiones visibles desaparezcan. No está indicado tratar las infecciones subclínicas.

La citología cervico-vaginal es la técnica diagnóstica más coste efectiva aunque también existen disponibles test que detectan el DNA viral.

Existen varias alternativas para el tratamiento:

a) Exéresis: bien de manera quirúrgica o con alguna técnica ambulatoria como coagulación mediante infrarrojos, electrocauterización, fulguración con láser de CO².

b) Crioterapia: utilizada en condilomas externos e internos. Puede realizarse en la consulta. Produce dolor durante la aplicación e inflamación variable en la piel circundante. Se puede hacer durante el embarazo.

f) Tratamientos médicos: pueden ser aplicados sin riesgo de estenosis o incontinencia, pero con el inconveniente de las recidivas, necesitan cursos largos y pueden producir fenómenos inflamatorios limitantes. Podrían representar una opción en lesiones extensas previo al tratamiento ablativo. Ninguno de ellos tiene indicación en ficha técnica para la displasia anal.

- Imiquimod 5% crema: 1 aplicación nocturna 3 veces/semana, (máximo 16 semanas) se emplea habitualmente en lesiones externas genitales y perianales.
- Ácido tricloroacético y bicloroacético: ejerce efecto directo citotóxico mediante coagulación química de proteínas, siendo útil en el tratamiento de condilomas acuminados, teniendo en cuenta que hay que ser muy cuidadoso con su aplicación.
- Cidofovir: es un agente que ha demostrado eficacia en condilomas y en cáncer de cérvix combinado con quimioterapia.
- Podofilotoxina 0,5% solución: 1 pincelada/12 h 3 días seguido de 4 días sin tratamiento. Repetir este ciclo hasta 4 veces o crema 0,15%.
- Sinacatequinas para el tratamiento de los condilomas externos.

Idealmente se debería realizar prevención primaria. Esto significa uso de preservativo, que reduce la posibilidad de contagio y vacunación a ser posible antes del inicio de las relaciones sexuales.

Actualmente existen tres vacunas frente al VPH:

- Bivalente (VPH 16 y 18, asociados al 70% de los cánceres de cérvix) Cervarix®.
- Tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18, los dos primeros asociados a un 90% de las verrugas anogenitales) Gardasil®.

- Nonavalente, recientemente aprobada pero aún no disponible en España (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, con una cobertura de un 20% adicional de casos de cáncer de cérvix respecto a las anteriores).

Las tres vacunas están indicadas para la prevención de cáncer de cérvix y lesiones precancerosas de cérvix, vagina y vulva; la tetravalente y nonavalente además estarían indicadas para la prevención de condilomas, lesiones precancerosas y cáncer a nivel anal.

VIH

Desde que se dispone de fármacos con los que formar combinaciones potentes, el tratamiento antirretroviral ha logrado beneficios enormes en reducción de la morbilidad y de la transmisión de la infección por el VIH-1. Al mismo tiempo el tratamiento ha adquirido gran complejidad por la aparición de numerosas familias y fármacos, así como sus peculiaridades en eficacia, toxicidad, resistencias, tropismo, interacciones y su uso en situaciones clínicas especiales, como la prevención de la transmisión, el embarazo.

Se calcula que entre 130.000 y 160.000 personas están infectadas por el VIH en España, de las que aproximadamente un 25% desconoce que tiene la infección. En 2017 se notificaron 3.381 nuevos diagnósticos de infección por el VIH. El 84,6% de ellos correspondientes a hombres y la mediana de edad fue de 35 años. Las relaciones sexuales entre hombres gays y otros hombres que practican sexo con hombres supuso la vía de transmisión más frecuente (54,3%), seguida por las relaciones heterosexuales (28,2%). El consumo de drogas intravenosas supuso el 3,1% de los casos. El porcentaje de personas con un diagnóstico tardío desciende levemente, aunque continúa siendo elevado y representó el 47,8% global de los nuevos diagnósticos en 2017. El diagnóstico tardío está relacionado con la mitad de todas las muertes vinculadas al VIH. Estas podrían evitarse promoviendo el diagnóstico precoz de la infección. En España la prueba del VIH es gratuita y confidencial para todos. Es esencial que la población y los profesionales sanitarios sean conscientes de que cualquier persona que realice prácticas de riesgo es vulnerable al VIH y de la importancia de diagnosticar la infección lo antes posible.

El diagnóstico de VIH se confirma mediante dos pruebas diferentes (EIA, WB ó carga viral plasmática). La cifra de linfocitos CD4 es el indicador del estado inmunológico. Sirve para estadificar la infección por el VIH, evaluar el riesgo de comorbilidad, la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas, la necesidad de su profilaxis o discontinuación.

La carga viral plasmática se debe determinar en la valoración inicial del paciente previa al inicio del tratamiento antirretroviral y es el parámetro fundamental de monitorización de la respuesta al tratamiento. El objetivo del tratamiento antirretroviral es conseguir supresión viral por debajo de 50 copias/mL, lo que evita la transmisión del VIH (indetectable = intransmisible), se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia. El tratamiento antirretroviral reduce la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, mejora la recuperación y preserva la función inmunológica, evita el efecto nocivo de la replicación del VIH-1 sobre las posibles comorbilidades existentes y previene la transmisión del VIH. El tratamiento antirretroviral debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4.

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual consisten en una combinación de dos o tres fármacos. Las pautas triples deben incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos asociados a un inhibidor de la integrasa, a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos, o a un inhibidor de la proteasa potenciado. La única pauta doble recomendable en el momento actual consiste en la combinación de dolutegravir y lamivudina. Con estas combinaciones se puede conseguir una CVP inferior a 50 copias/mL en más del 85% de los casos a las 48 semanas.

La adherencia inadecuada es la primera causa de fracaso terapéutico. Entre los factores asociados con una mala adherencia destacan: mala relación médico-paciente, consumo de drogas, enfermedad mental, deterioro neurocognitivo, bajo nivel educativo, barrera idiomática, falta de apoyo social, complejidad terapéutica y efectos secundarios del tratamiento. Por el contrario, el apoyo emocio-

nal, la capacidad para incluir la medicación en las actividades de la vida diaria y la comprensión de la importancia del cumplimiento terapéutico son factores que predicen una adherencia correcta.

Antes de iniciar el tratamiento antirretroviral conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Durante el seguimiento del tratamiento antirretroviral es fundamental evaluar periódicamente la adherencia. Se recomienda utilizar más de un método, como la entrevista, los cuestionarios estructurados, el recuento de medicación sobrante y el registro de dispensación por farmacia. Los niveles subterapéuticos de FAR conllevan el desarrollo de resistencias. Los patrones de cumplimentación subóptima son relevantes: las interrupciones de tratamiento tienen mayor repercusión en la respuesta virológica que la omisión ocasional de dosis.

La relación entre adherencia, control virológico y desarrollo de resistencias varía entre las diferentes clases de fármacos y la situación clínica del paciente. Las pautas empleadas actualmente son más permisivas con un cumplimiento subóptimo. De esta manera, con los inhibidores de proteasa potenciados la aparición de resistencias es mucho más difícil con cualquier nivel de adherencia debido a su elevada barrera genética. Dolutegravir también tiene una alta barrera genética y se ha demostrado eficaz incluso en pacientes con resistencia a otros inhibidores de la integrasa. Debe insistirse en la adherencia óptima, incluso en pacientes con viremia indetectable, al observar cifras más elevadas de biomarcadores inflamatorios entre los pacientes suprimidos con una adherencia inferior al 100%.

Antirretrovirales disponibles

Familia	Fármaco	Combinaciones a dosis fijas
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	Abacavir Emtricitabina Lamivudina Tenofovir disoproxil Tenofovir alafenamida Zidovudina	Abacavir, lamivudina: Kivexa® Emtricitabina, tenofovir: Truvada® Emtricitabina, tenofovir alafenamida: Descovy®
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	Doravirina Efavirenz Etravirina Nevirapina Ralpivirina	Efavirenz, emtricitabina, tenofovir: Atripla® Ralpivirina, emtricitabina, tenofovir: Eviplera® Ralpivirina, emtricitabina, tenofovir alafenamida: Odefsey®
Inhibidores de la proteasa (en combinación con ritonavir o cobicistat)	Atazanavir Darunavir Lopinavir	
Inhibidores de la integrasa	Raltegravir Elvitegravir Dolutegravir Bictegravir	Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir: Stribild® Elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamida: Genvoya® Dolutegravir, abacavir, lamivudina: Triumeq® Bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida: Bictarvy® Dolutegravir, lamivudina: Dovato®
Inhibidores del CCR5	Maraviroc	

Bibliografía:

- Harris NS, Johnson AS, Huang YA, et al. Vital Signs: Status of Human Immunodeficiency Virus Testing, Viral Suppression, and HIV Preexposure Prophylaxis — United States, 2013–2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68:1117–1123. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6848e1>
- Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH). Transmisión sexual del VIH. Guía para entender las pruebas de detección y el riesgo en las prácticas sexuales. (Segunda edición 2017).
- Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH). ¿Qué debo saber sobre el tratamiento del VIH? (Segunda edición 2019)
- Holmes KK. Sexually transmitted diseases: Overview and clinical approach. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:762–774.
- Panel de expertos de Gesida. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (actualización marzo 2017)
- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso. Recomendaciones de Gesida/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2019).
- Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). J Acquir Immune Defic Syndr. 2008; 47: 212-20.
- Barberá MJ, Serra-Pladevall J. Infección gonocócica: un problema aún sin resolver. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37:458–466.
- Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2018.



Aula Dica
The Pharmaceutical Letter
www.dicaf.es

Edita: **DICAF, SL**
 C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
 Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>
 Información y suscripciones:
 DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA
 Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>

Dicaf

www.dicaf.es