

### 3. Revisión sistemática de las enfermedades de transmisión sexual. Nuevos métodos diagnósticos

#### SYSTEMATIC REVIEW OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES. NEW DIAGNOSTIC METHODS

Marina Llabrés Tugores  
Graduada en Bioquímica (UIB).

#### RESUMEN

Las enfermedades venéreas o de transmisión sexual, ETS por sus siglas en español o STIs o STDs por sus siglas en inglés; están provocadas por microorganismos patógenos que se transmiten mediante actividades sexuales; como el coito vaginal, anal o bucal. Las enfermedades de transmisión sexual tienen un impacto muy importante en la salud sexual y reproductiva en todo el mundo. Existen determinados factores o métodos que pueden ayudar a prevenir las ETS como por ejemplo un uso correcto y sistemático de los preservativos o cualquier otro método profiláctico. Además, la información de hoy en día, el asesoramiento y la educación sexual pueden ayudar a la sociedad a reconocer los síntomas de las ETS, incrementando las posibilidades de éstos a solicitar ayuda. Uno de los métodos diagnósticos más ampliamente usado en los laboratorios clínicos es el cultivo microbiológico y los tests rápidos de antígenos. Cada vez más se usan técnicas de biología molecular para la detección de microorganismos patógenos causantes de enfermedades venéreas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es una técnica rápida y sensible para diagnosticar eficazmente ETS. La posibilidad de detectar múltiples patógenos a la vez mediante la PCR multiplex es una gran ventaja a la hora de determinar el diagnóstico y administrar un tratamiento eficaz. Otra ventaja es la posibilidad de detectar más eficazmente casos de coinfección por diversos patógenos a la vez. La mayoría de las ETS son asintomáticas y raramente se curan sin tratamiento. Una mejor comprensión de la farmacocinética y la farmacodinámica de los antibióticos es esencial para informar del tratamiento más adecuado.

**Palabras clave:** Enfermedades de transmisión sexual, enfermedades venéreas, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, diagnóstico molecular, patología, biología molecular, PCR, antibióticos, farmacorresistencia, infertilidad.

#### ABSTRACT

*Venereal or sexually transmitted diseases, STDs for their acronym in Spanish or STIs or STDs for their acronym in English; are caused by pathogenic microorganisms that are transmitted through sexual activities, such as vaginal, anal, or oral intercourse. Sexually transmitted diseases have a very important impact on sexual and reproductive health throughout the world. There are certain factors or methods that can help prevent STDs, such as correct and systematic use of condoms or any other prophylactic method. In addition, today's information, counseling and sex education can help society recognize the symptoms of STDs, increasing their chances of seeking help. One of the most widely used diagnostic methods in clinical laboratories is microbiological culture and rapid antigen tests. Molecular biology techniques are increasingly used for the detection of pathogenic microorganisms that cause venereal diseases, such as the polymerase chain reaction (PCR). It is a fast and sensitive technique to effectively diagnose STDs. The possibility of detecting multiple pathogens at the same time using multiplex PCR is a great advantage when determining the diagnosis and administering an effective treatment. Another advantage is the possibility of more effectively detecting cases of coinfection by several pathogens at the same time. Most STDs are asymptomatic and are rarely cured without treatment. A better understanding of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics is essential to inform the most appropriate treatment.*

**Keywords:** Sexually transmitted diseases, venereal diseases, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, molecular diagnosis, pathology, molecular biology, PCR, antibiotics, drug resistance, infertility.

#### OBJETIVOS

Reunir información para la actualización de los conocimientos sobre cuatro de las enfermedades de transmisión sexual por microorganismos más comunes en el planeta: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Trichomonas vaginalis*.

Identificar las características, detección y diagnóstico, patologías y tratamiento más relevantes para cada una de ellas.

Crear la necesidad de un diagnóstico basado en biología molecular para la detección rápida y eficaz mediante sistemas de detección multi-prueba de los microorganismos causantes de ETS.

#### METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión de información bibliográfica, consultándose artículos de los últimos 5 años, además de búsquedas libres en páginas web, libros y guías.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación no requirió aprobación ética ya que no se recopilaron datos nuevos. El estudio se basó en datos ya disponibles públicamente.

## INTRODUCCIÓN

### ¿Qué son las ETS?

Las enfermedades venéreas o también llamadas enfermedades de transmisión sexual (ETS), *STIs* (*sexually transmitted infections*) o *STDs* (*sexually transmitted diseases*); están causadas por microorganismos patógenos –más de 30 bacterias, virus, hongos o parásitos– que se transmiten mediante el acto sexual, incluido el coito vaginal, anal o bucal. Es posible además que algunas infecciones se transmitan de manera vertical de la madre al hijo durante el embarazo, parto o lactancia. Los principales microorganismos causantes de ETS incluyen a las bacterias *Chlamydia trachomatis* (CT), *Mycoplasma genitalium* (MG) y *Neisseria gonorrhoeae* (NG) y al parásito *Trichomonas vaginalis* (TV), explicadas todas ellas más adelante. Otros microorganismos responsables de infecciones venéreas son el hongo *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y el virus herpes simplex 1 y 2, entre otros (Park et al., 2020).

Diagnosticar las ETS a tiempo es importante para tratarlas rápidamente y evitar así que se propaguen a toda la población; además, si se diagnostican en sus estadios iniciales, se consigue un tratamiento más rápido y eficaz (Park et al., 2020). En la mayoría de los laboratorios clínicos se realizan cultivos bacterianos como primera línea diagnóstica, junto con test serológicos. Aunque es un proceso que está estandarizado alrededor del mundo, realizar cultivos microbiológicos puede llevar bastante tiempo ya que cada patógeno requiere diferentes tiempos de incubación y diferentes condiciones atmosféricas; además de poder producirse contaminaciones cruzadas. El uso de métodos diagnósticos moleculares mediante la técnica PCR (*polymrerase chain reaction*) es interesante ya que detecta directamente la presencia de material genético del microorganismo y puede dar resultados en un corto periodo de tiempo, además de tener una gran sensibilidad, siendo casi un 30% más sensible que otros métodos diagnósticos (Park et al., 2020).

La mayoría de ETS son asintomáticas (70-80%) y raramente se curan sin tratamiento. Además, pueden causar una serie de complicaciones si no se tratan correctamente (Park et al., 2020). Las bacterias y parásitos pueden quedar latentes en el organismo y actúan como reservorio para poder infectar a nuevas parejas sexuales y perpetuar así su ciclo de vida durante más tiempo.

Las enfermedades de transmisión sexual tienen un gran impacto en la salud sexual y reproductiva de la sociedad en todo el mundo. Se estima que, anualmente más de 374 millones de personas contraen alguna de las ETS anteriormente mencionadas (véase Tabla 1, Fig. 1). Se estima que se producen más de 1 millón de nuevas ETS al día (Park et al., 2020). Los Estados Unidos es el país con mayor prevalencia de enfermedades venéreas. Se cree que hay más de 1-2 millones de casos por año (véase Tabla 1) (Malek et al., 2021).

Tabla 1. Distribución mundial de infecciones de transmisión sexual. (Elaboración propia).

ETS	Distribución mundial (millones personas)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	128
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	82
<i>Trichomonas vaginalis</i>	156
Otras	8

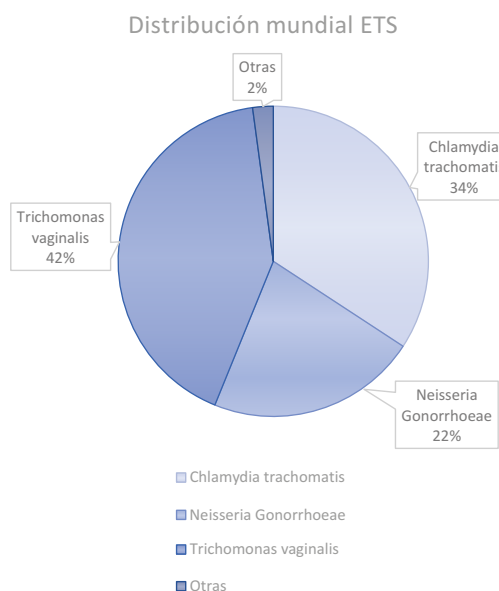


Figura 1. Distribución a nivel mundial de infecciones venéreas en 2020. Del total (374 millones): El 42% (156 millones) son infecciones por *Trichomonas vaginalis*; seguidos de 34% (128 millones) por infección de *Chlamydia trachomatis*; el 22% (82 millones) por *Neisseria gonorrhoeae*; y un 2% (8 millones) por causada de otros microorganismos como *Mycoplasma genitalium*, VHS-1, etc. (Elaboración propia con información extraída de "Infecciones de transmisión sexual" (2021). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), los casos de gonorrea y chlamydia han aumentado exponencialmente en los últimos años en zonas de EU/EEA y UK. La tasa bruta de notificación de casos de *Chlamydia trachomatis* fue de 146 casos por 100.000 habitantes. Las tasas de notificación de infección por CT variaron considerablemente en toda Europa, con las tasas más altas específicas de cada país más de 5.000 veces más altas que las tasas más bajas. Se cree que esto es principalmente un reflejo de las diferencias en las pruebas de chlamydia, la detección de casos y la notificación en lugar de indicar diferencias reales en la prevalencia de chlamydia. Las últimas cifras recogidas datan del 2018 observándose un aumento de un 4% en los casos de chlamydia y más de un 90% en el caso de la gonorrea (véase Tabla 2) (Infographic: Sexually Transmitted Infections: A Long-Standing and Ongoing Threat for Public Health, 2021).

*Chlamydia trachomatis* es una de las bacterias causantes de infecciones de transmisión sexual más comunes alrededor del mundo que afecta a 4,2% de las mujeres y el

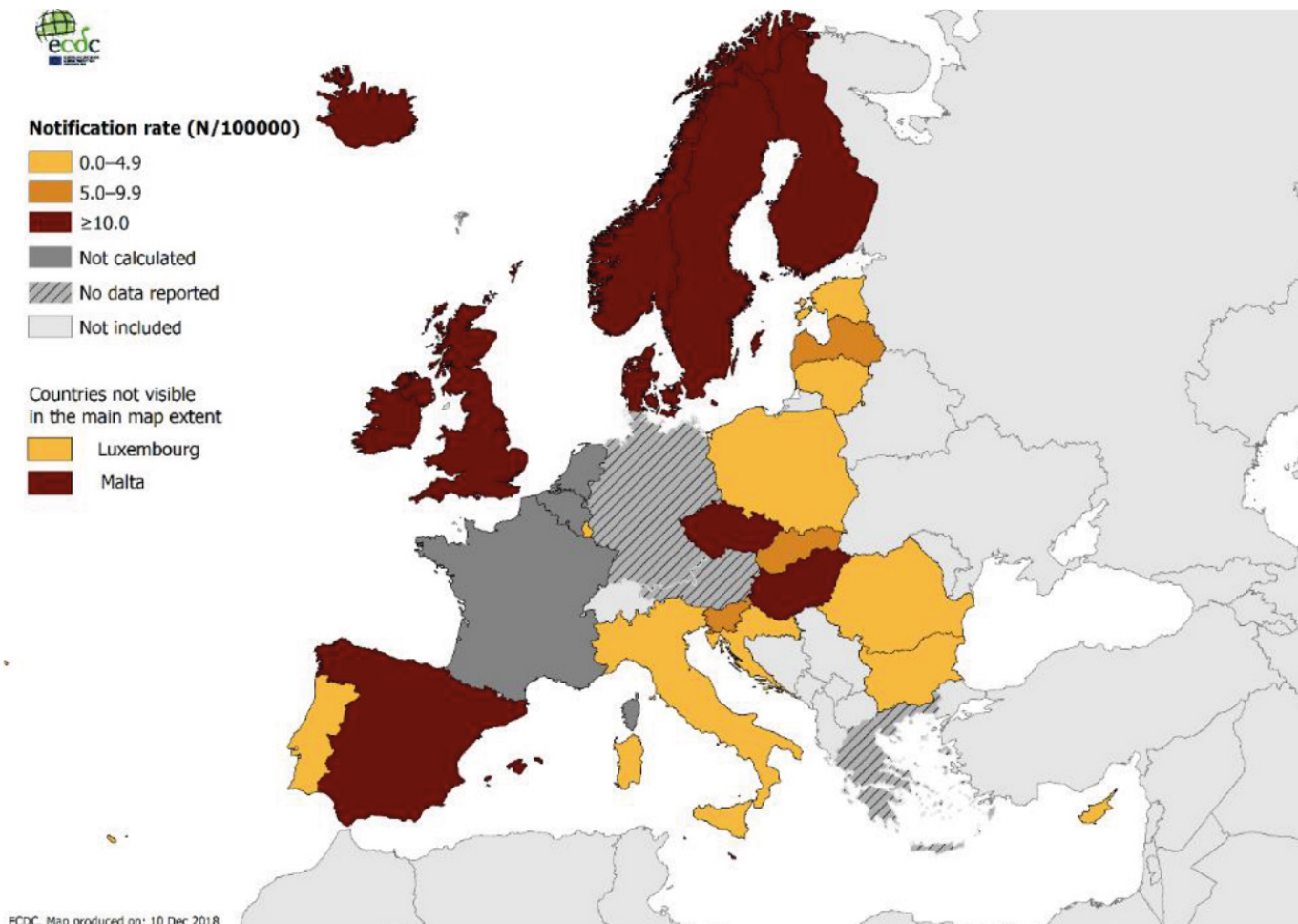


Figura 2. Ratio de notificaciones de infecciones por *Neisseria Gonorrhoeae* en distintos países de la UE en 2017. En países como España, Malta, Dinamarca, entre otros, el ratio de notificación de casos fue bastante elevado. En otros países como Luxemburgo o Portugal, el número de notificaciones disminuyó. (Información extraída del Centro Europeo de Control y Prevención de Enfermedades).

Tabla 2. Aumento de casos de *Chlamydia* y *Gonorrhea* en los últimos años (Información extraída del Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades).

Enfermedad	Datos 2012	Datos 2018
<i>Chlamydia</i>	390.149	406.406
<i>Gonorrhea</i>	7.036	100.526

2,7% de los hombres. En 2019, Chemutai y sus colaboradores (Chemutai et al., 2019) estimaron que existen más de 61 millones de nuevos casos de infección por *C. trachomatis* (Chemutai et al., 2019). En el año 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen 128 millones de casos de *C. trachomatis* al año (Shamkhi et al., 2022); han aumentado más del doble el número de casos en un solo año. La OMS estima que cada año se producen entre 80 y 85 millones nuevos casos (Malek et al., 2021).

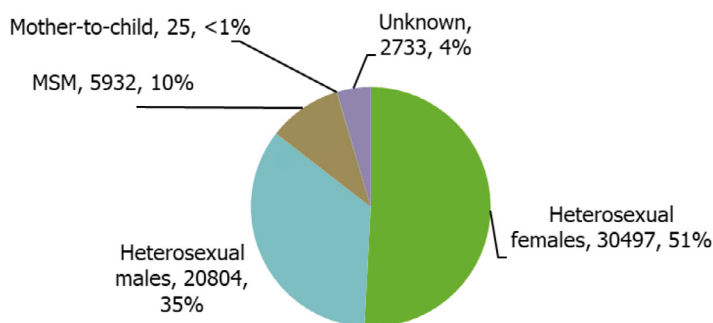


Figura 3. Categorías de la transmisión y sexo de infecciones por *Chlamydia* en 2017. El número total de casos es de 59.991. El mayor número de casos (30.497) corresponde a mujeres heterosexuales. Segundo de hombres heterosexuales (20.804 casos). En tercer lugar, tenemos infecciones en parejas homosexuales (5.932) y únicamente 25 casos fueron causados por una transmisión vertical de la madre al hijo durante el parto. Unos 2.733 casos son de etiología desconocida. Datos de Hungría, Italia, Letonia, Lituania, Malta, Países Bajos, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia y Suecia. Información extraída de (Infographic: Sexually Transmitted Infections: A Long-Standing and Ongoing Threat for Public Health, 2021).

En 2017, un total de 27 Estados miembros de la UE y el EEA notificaron un total de 89.239 casos de infección gonocócica. La tasa bruta global de notificación fue de 22,2 casos por 100.000 habitantes. Las tasas de infección gonocócica notificada varían considerablemente en toda Europa (véase Fig. 2), con tasas más altas notificadas en el norte de Europa.

Se obtuvieron datos sobre la categoría de transmisión y el sexo en las infecciones por *Chlamydia* (véase Fig. 3). El número de datos recogido fue de 59.991 en el año 2017, siendo más de la mitad de los casos notificados de mujeres heterosexuales (30.497 casos), seguido por un 35% (20.804 casos) hombres heterosexuales. El menor número de casos (25 casos) corresponde a la transmisión vertical de madre a hijo durante el parto.

Haciendo referencia a la infección por *N. gonorrhoeae*, en 2017 se recogieron un total de 68.436 casos y se clasificaron de acuerdo con la categoría de transmisión y el sexo en las infecciones por *N. gonorrhoeae* (véase Fig. 4). Casi la mitad de los casos, (31.863) fueron causadas por relaciones homosexuales entre hombres. En segundo y tercer lugar, con un 22% de los casos fueron infecciones en mujeres heterosexuales (15.306 casos) y hombres heterosexuales (15.289 casos). El 9% (5.978) de los casos fueron debidos a causas desconocidas.

En estudios llevados a cabo en los últimos años, por ejemplo, el estudio de Manuel Cina y sus colaboradores (Cina et al., 2019) observaron una prevalencia de *M. genitalium* de aproximadamente el 1% en heterosexuales sexualmente activos en la población general. Además, también observaron un aumento de los casos en trabajadores sexuales y poblaciones clínicas.

Por otra parte, la infección por *Trichomonas vaginalis* continúa siendo la enfermedad de transmisión sexual parasitaria –ni bacteriana ni viral– más prevalente. De acuerdo con la OMS, la ratio de infección de *T. vaginalis* es de 5.30% en

mujeres de todo el mundo. El valor más elevado se determinó en África con un valor de 11.70%; y el menor fue en Europa con un valor de 1.60% (Zhu et al., 2022).

Existen determinados métodos o factores que pueden prevenir las infecciones de transmisión sexual; por ejemplo, un uso correcto de los preservativos o métodos profilácticos. Éstos deben usarse en toda la actividad sexual –vaginal y/o anal– para evitar infecciones. Además, el asesoramiento, educación e información disponibles hoy en día pueden ayudar a mejorar la capacidad para reconocer los síntomas de las enfermedades de transmisión sexual, favoreciendo así las probabilidades de que se solicite o se aliente a las parejas sexuales a solicitar ayuda. Desgraciadamente, las carencias en los conocimientos de las enfermedades venéreas y/o sus síntomas, la falta de información del personal de la salud y la tan arraigada estigmatización generalizada en torno a las ETS sigue dificultando su diagnóstico (Rivillas-García et al., 2020). Pese a los considerables esfuerzos realizados por los trabajadores sanitarios para identificar intervenciones simples que puedan reducir las conductas sexuales de riesgo, conseguir cambios de comportamiento en la sociedad en cuanto a ETS continúa siendo una tarea difícil de lograr.

**CHLAMYDIA TRACHOMATIS**

**Características y morfología**

*Chlamydia trachomatis* (CT) es una bacteria intracelular obligada, gramnegativa e inmóvil que necesita la célula huésped a la que infecta para poder replicarse y sobrevivir (Chemutai et al., 2019; Moazenchi et al., 2018; Shamkhi et al., 2022). Los humanos son el reservorio exclusivo de *C. trachomatis* (Jahnke et al., 2022).

El origen histórico exacto de *Chlamydia* no se conoce con certeza, pero se cree que ha podido existir durante siglos,

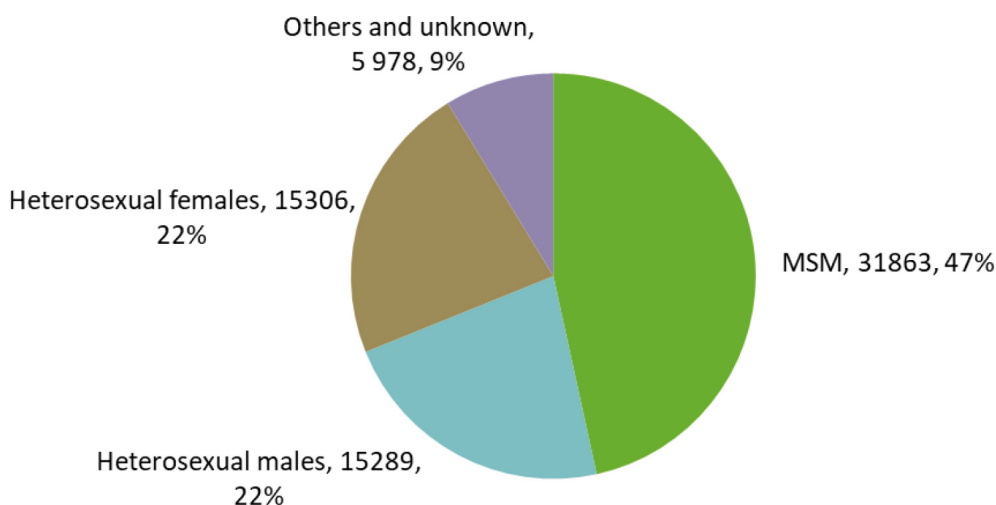


Figura 4. Categorías de la transmisión y sexo de infecciones por *Neisseria Gonorrhoeae* en 2017. El número total de casos fue de 68.436. El mayor número de casos (31.863) corresponde a relaciones sexuales entre hombres homosexuales. En segundo y tercer lugar con muy poca diferencia tenemos las infecciones en mujeres heterosexuales (15.306 casos) y hombres heterosexuales (15.289 casos). Unos 5.978 casos son de etiología desconocida. Informes nacionales de la República Checa, Dinamarca, Finlandia, Hungría, Islandia, Irlanda, Letonia, Lituania, Malta, los Países Bajos, Noruega, Portugal, Rumania, Eslovaquia, Eslovenia, Suecia y el Reino Unido. Información extraída de (Infographic: Sexually Transmitted Infections: A Long-Standing and Ongoing Threat for Public Health, 2021).



incluso desde la antigüedad. Por ejemplo, hay registros del antiguo Egipto de personas que sufrían síntomas similares a la clamidiasis, por ejemplo, sensación de ardor al orinar. En los viejos tiempos, la *C. trachomatis* probablemente se confundía con la gonorrea, ya que sus síntomas son similares. El descubrimiento de la Chlamydia se atribuye a un científico checo en el año 1907 llamado Stanislaus von Prowazek, aunque no se sabe con certeza.

*C. trachomatis* posee un ciclo reproductivo bifásico (véase Fig. 5) que comienza cuando una partícula no activa metabólicamente pero sí infecciosa denominada cuerpo elemental infeccioso ingresa a la superficie apical de las células epiteliales del tracto genital. Tras la entrada mediante el mecanismo de endocitosis, los cuerpos elementales se reestructuran diferenciándose en órganos más grandes –estos ya son metabólicamente activos, pero no infecciosos llamados cuerpos reticulares–. Los cuerpos reticulares se someten a la replicación del material genético y fisión binaria en repetidas ocasiones con la finalidad de aumentar el número de células (Jahnke et al., 2022). Finalmente, los cuerpos reticulares se diferencian otra vez a cuerpos elementales que escapan de la célula mediante lisis o apoptosis pudiendo infectar así células vecinas mediante el mismo mecanismo que se iniciaría con el ingreso en la superficie apical de las células epiteliales vecinas (Virginia Pinzón-Fernández et al., 2019). Cabe destacar que, si se diagnostica a tiempo la infección por *C. trachomatis* y se trata al paciente con antibióticos betalactámicos, la bacteria se ve expuesta a los llamados factores de estrés como interferón gamma o estos antibióticos betalactámicos. De esta manera, la bacteria entra en un estado llamado cuerpo aberrante “no viable” de mayor tamaño que los cuerpos reticulares. Éste permanece en estado de latencia hasta que los factores de estrés se eliminan del medio donde se encuentra la célula hospedadora. Una vez estos factores de estrés desaparecen, *C. trachomatis* puede retomar su ciclo reproductivo normal para volver a infectar de nuevo.

Se ha demostrado que al final del ciclo de desarrollo, *C. trachomatis* provoca la muerte de las células huésped, lo que se debe principalmente al aumento del estrés oxidativo y muestra ciertas características mecánicas y morfológicas de la apoptosis (Jahnke et al., 2022), como se desarrollará más adelante.

*Chlamydia trachomatis* incluye dos biovars humanos: El linfogranuloma venéreo, característico por su tropismo hacia células linfoides y su capacidad de causar enfermedades sistémicas; y el biovar tracoma, limitado fundamentalmente a células epiteliales de las membranas mucosas, y capaz de causar tracoma, enfermedades de transmisión sexual, conjuntivitis y neumonías neonatales, entre otras.

La membrana externa de las bacterias del género *Chlamydia* contiene una proteína codificada por el gen *ompA* con cuatro dominios variables simétricos. Su función es mantener la rigidez estructural de la membrana externa y facilitar la formación de porinas, permitiendo así la difusión de solutos a través de la membrana reticulada intracelular; jugando un papel importante en la patogénesis y la adhesión a la célula huésped (Shamkhi et al., 2022).

### ¿Cómo se detecta en los laboratorios clínicos?

Los métodos diagnósticos más utilizados para la detección de *Chlamydia trachomatis* en los laboratorios clínicos son la prueba rápida de antígenos y técnicas serológicas donde se buscan anticuerpos específicos generados en el organismo huésped contra *C. trachomatis* (Shamkhi et al., 2022). Para ello, se necesita tomar una muestra de orina –de la primera micción de la mañana ya que es la que contiene mayor concentración de microorganismos– en el caso de los hombres y una muestra de hisopado vaginal –secreción del cuello uterino– en el caso de las mujeres.

La técnica más usada en los laboratorios clínicos para la detección de *C. trachomatis* es el test rápido de antígenos.

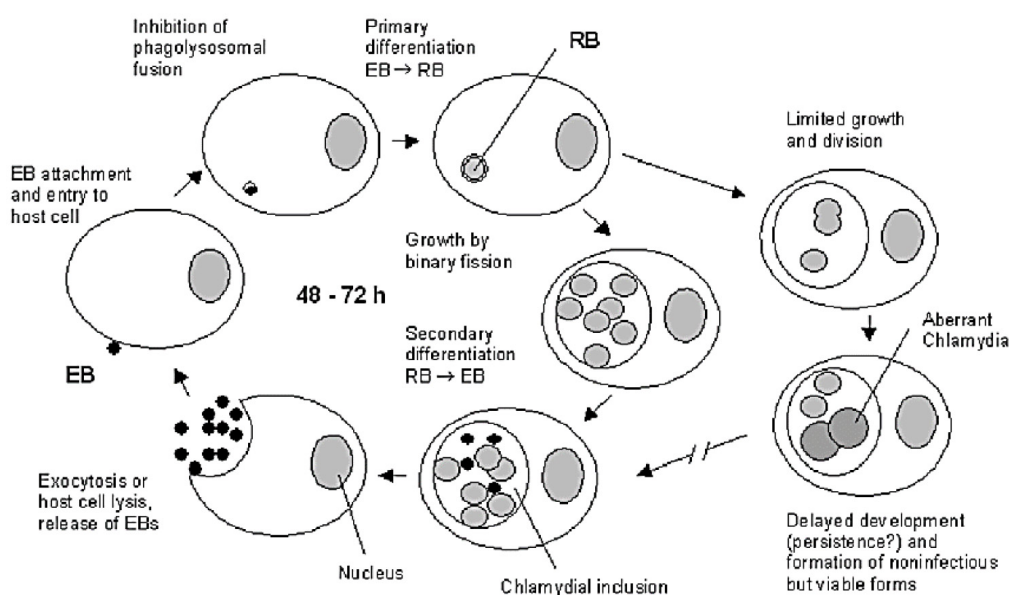


Figura 5. Ciclo de vida y ciclo infeccioso de *Chlamydia trachomatis*. *C. trachomatis* se propaga mediante un ciclo reproductivo bifásico que abarca al cuerpo reticulado y el cuerpo elemental. Si la bacteria es sometida a factores de estrés, ésta se reorganiza como cuerpo aberrante permaneciendo en estado latente.

nos; debido a que es la prueba más económica, rápida y fiable. En algunos laboratorios, se realizan técnicas de detección molecular mediante PCR para determinar si existe material genético de la bacteria y, como consecuencia, una posible infección por *C. trachomatis*. Aunque sea una prueba un poco menos económica, aumenta exponencialmente la sensibilidad en el diagnóstico y favorece el tratamiento.

En cuanto a los inconvenientes del estudio microbiológico, la sensibilidad de éste podría verse afectada por una recolección inadecuada de muestras, almacenamiento y/o un transporte incorrecto de la misma, materiales tóxicos en la muestra recolectada clínicamente, así como por el crecimiento excesivo del cultivo celular debido a agentes microbianos comensales (Shamkhi et al., 2022).

Además, debido a que *Chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular obligada con la capacidad de existir en forma activa (cuerpo reticular) o latente (cuerpo aberrante) dentro de las células del epitelio genital, dificulta más la técnica para su cultivo e incluso para su detección por biología molecular –debido a la presencia de inhibidores de la reacción en cadena de la polimerasa y al bajo número de copias presentes en la mayoría de las lesiones– (Gutiérrez-Campos et al., 2019). Día a día van surgiendo nuevas técnicas y aproximaciones para poder realizar un diagnóstico más eficaz y fiable.

### Fisiopatología

La infección por *Chlamydia trachomatis* es una de las enfermedades de transmisión sexual que más habitualmente afecta a humanos (Ray et al., 2022) y es la causa principal de ceguera por infección alrededor del mundo (Chemutai et al., 2019). *C. trachomatis* puede causar una gran variedad de infecciones como tracoma, infecciones pulmonares, infecciones genitales en ambos sexos (Chemutai et al., 2019) y oftalmia neonatal, caracterizada por la presentación de conjuntivitis en el lactante durante el primer mes de vida (Arguello Organista, 2022). Las infecciones por *C. trachomatis* pueden ser tanto sintomáticas como asintomáticas –la gran mayoría– con complicaciones tardías frecuentes que varían ampliamente del 2 al 20%. La mayoría de las infecciones –casi el 90%– por *C. trachomatis* son asintomáticas (Gutiérrez-Campos et al., 2019). Las infecciones ascendentes, también conocidas como enfermedades inflamatorias pélvicas, son consecuencias a largo plazo que tienden a ser crónicas y se repiten con complicaciones cicatriciales posiblemente relacionadas con mecanismos de hipersensibilidad y reacciones adversas del cuerpo (Shamkhi et al., 2022).

Cuando la bacteria *C. trachomatis* invade el epitelio, el sistema inmunitario innato del organismo se activa reconociendo unos patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-associated molecular patterns*, PAMP por sus siglas en inglés), como los receptores TLR o *toll-like receptors*. De esta manera, se activa la señalización química, es decir, la producción de citoquinas proinflamatorias como por ejemplo la interleucina IL-1 o TNF- $\alpha$  (*factor de necrosis tumoral alfa*). Se estimulan además otras células como macrófagos, granulocitos, químico unas como la interlocución a IL-8, granulocitos; entre otras; además de las células *natural killers*, células dendríticas y neutrófilos que estimulan la

activación de un mayor número de citoquinas proinflamatorias para inhibir el crecimiento bacteriano y la infección. Cabe destacar que las células infectadas por *C. trachomatis* producen interferón gamma (INF- $\gamma$ ) y a la vez interleucinas IL-1, IL-8 y IL-12 que producen lesión tisular durante la infección primaria. La principal función del INF- $\gamma$  es restringir la reproducción y crecimiento de la bacteria. Sin embargo, la concentración de esta citocina es crítica para el resultado de la infección. Como se ha comentado antes, la infección puede permanecer durante años en la célula huésped y puede reactivarse generando así una respuesta secundaria más intensa con mayor inflamación asociada (Virginia Pinzón-Fernández et al., 2019).

El epitelio de tracto genital junto con las células inmunes T y B constituyen la primera línea de defensa contra *C. trachomatis*. La respuesta inmune activada conduce a una inflamación crónica de los tejidos. Además, las células epiteliales infectadas liberan unas enzimas llamadas metaloproteasas de la matriz que contribuyen a la proteólisis del tejido y posterior remodelación de éste. Por su parte, los neutrófilos tienen la función de liberar metaloproteasas de la matriz, así como elastinas para favorecer el daño tisular. Por su parte las células *natural killer* producen INF- $\gamma$  que tiene la función de impulsar a las células T CD4 a activar la respuesta inmune mediada por células *T helper 1* (*Th1*). Las células dendríticas a su vez presentan los antígenos de *C. trachomatis*, contribuyendo así al balance de la inmunidad innata y adaptativa. Cabe destacar que esta respuesta puede ser protectora o patológica, dependiendo del balance entre la inmunidad mediada por células *T helper 1* y células *T helper 2* (*Th2*). Si se potencia únicamente la respuesta inmune mediada por *Th1*, se genera protección contra la infección crónica; sin embargo, la respuesta patológica *Th2* contra *C. trachomatis* puede conducir a inflamación crónica (Virginia Pinzón-Fernández et al., 2019).

*C. trachomatis* utiliza diferentes mecanismos para evadir la respuesta inmune de la célula hospedadora y producir así cambios celulares que le permitan sobrevivir y poder así perpetuar la inflamación. El principal mecanismo que usa para evadir la respuesta inmune es la regulación negativa de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (*MHC-I* por sus siglas en inglés de *Major Histocompatibility Complex I*). El *MHC-I* es un conjunto de genes que codifican antígenos de histocompatibilidad que tienen la función de participar en la presentación de antígenos a los linfocitos T permitiendo así la activación de procesos inmunitarios. De esta manera, evita que el *MHC-I* reconozca las partículas de *C. trachomatis* como extrañas y no se activa la respuesta inmune (Virginia Pinzón-Fernández et al., 2019).

Si se da el caso que se activara la respuesta inmunitaria, la célula huésped pondría en marcha mecanismos para poder eliminar a la bacteria siendo uno de ellos la apoptosis celular. Otro mecanismo para garantizar la supervivencia de *Chlamydia trachomatis* es contrarrestar la función apoptótica bloqueando la liberación del citocromo C desde la mitocondria hacia el citosol e inhibiendo la activación de la caspasa 3 y su señal proapoptótica para poder así completar su ciclo reproductivo intracelular (Virginia

Pinzón-Fernández et al., 2019). *C. trachomatis* sintetiza una proteína llamada CADD (*Chlamydia protein associating with death domains*) o proteína de *Chlamydia* asociada a receptores de muerte que se expresa al finalizar el ciclo infeccioso de *C. trachomatis*. Esta proteína posee una región de dominio de muerte cuya función es inhibir la apoptosis. Zoe Dimond y sus colaboradores (Dimond et al., 2022) mediante un estudio sugirieron que esta proteína sintetizada por *C. trachomatis* podría interactuar con efectores apoptóticos localizados en las mitocondrias de la célula huésped, inhibiendo así la apoptosis (Dimond et al., 2022). Sin embargo, se deberían realizar un mayor número de estudios y ensayos clínicos con la finalidad de esclarecer los mecanismos por los cuales *C. trachomatis* evita la muerte celular y sobrevive en la célula huésped.

*C. trachomatis* posee proteínas con la capacidad de metilar el material genético de la célula hospedadora con la finalidad de activar o suprimir genes, favoreciendo así la resistencia a mecanismos inmunológicos. La metilación es un proceso mediante el cual se añaden grupos metilo a la cadena de DNA modificando así su función. La metilación del DNA es esencial para el desarrollo normal de las células y se asocia con una serie de procesos clave; incluyendo la inactivación del cromosoma X, impronta genómica, envejecimiento, carcinogénesis, represión de transposones, entre otros. La principal función de la metilación del DNA es suprimir la expresión de genes retrovirales endógenos y otros tramos tóxicos de DNA eliminando así la infección bacteriana. La función de *C. trachomatis* en este caso sería bloquear la metilación del DNA para poder resistir a los mecanismos inmunológicos (Virginia Pinzón-Fernández et al., 2019).

Una respuesta inmune adecuada es esencial para eliminar *C. trachomatis*; pero esta respuesta no siempre es suficiente, lo que provoca una infección persistente y un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino o cualquier otra patología. Dada la alta prevalencia de esta infección bacteriana, se debe alentar la investigación que proporcione más evidencia de un vínculo entre *Chlamydia trachomatis* y enfermedades del tracto genital. Adicionalmente es necesario mejorar las estrategias de salud pública para la detección, diagnóstico y tratamiento tempranos, al tiempo que se promueve el uso de métodos de barrera para reducir el riesgo de nuevas infecciones.

Los principales síntomas de infección por *Chlamydia trachomatis* en hombres sintomáticos son: Inflamación del tracto urinario, epididimitis –inflamación del epidídimo– y daño en el material genético del esperma, provocando fragmentación espermática (Grande Pérez & Castro, 2022; Moazenchí et al., 2018); aunque más de la mitad de los hombres infectados con CT son asintomáticos (Shamkhi et al., 2022) actuando como reservorio de transmisión hacia sus parejas sexuales sanas. Por este motivo, la infección por *Chlamydia trachomatis* puede persistir hasta 4 años en parejas donde el hombre es el paciente asintomático (Moazenchí et al., 2018) pudiendo afectar incluso a la fertilidad de la pareja; debido a que, aunque se pongan en tratamiento, si la infección persiste en el hombre, éste puede infectar de nuevo a la mujer.

Se ha observado en países de USA y Europa la existencia de una serie de factores demográficos como la edad, soltería o el número de parejas sexuales, entre otros; que aumentan

exponencialmente el riesgo de infección por *C. trachomatis* (Chemutai et al., 2019). Éste último se debe a que, al tener varias parejas sexuales, la probabilidad de encontrar a una pareja sexual infectada por CT–o cualquier otra ETS– es mayor que si se tienen sólo uno o pocos contactos sexuales; así como al tener contactos sexuales nuevos o casuales, debido a la baja familiaridad entre las parejas y la falta de comunicación (Chemutai et al., 2019).

Haciendo referencia a la edad, se ha relacionado un mayor riesgo de infección por CT en la población menor a 35 años (Shamkhi et al., 2022). Una posible hipótesis es que la juventud es la población más activa sexualmente (Chemutai et al., 2019), por tanto, tienen mayor número de parejas sexuales y más probabilidad de contraer infección. Una segunda hipótesis de Shamkhi y sus colaboradores (Shamkhi et al., 2022) explica que existe una mayor probabilidad de riesgo de infección en mujeres adolescentes que puede estar asociado con ciertos aspectos del desarrollo físico que hacen que este grupo sea más vulnerable a las infecciones de transmisión sexual, incluida la persistencia del epitelio cilíndrico en el cuello uterino, que favorece el crecimiento de *C. trachomatis*; y los cambios en la flora vaginal y producción de moco. Además, los pacientes adultos pueden haber adquirido inmunidad parcial después de infecciones iniciales o en serie en el pasado (Chemutai et al., 2019; Shamkhi et al., 2022).

El curso patológico de las infecciones por CT es impredecible, diverso, mayoritariamente asintomático y requiere aún de muchos estudios (Shamkhi et al., 2022).

### Tratamiento

Para tratar una infección por *C. trachomatis* es recomendable administrar antibióticos de amplio espectro. El tratamiento de primera línea por excelencia es la doxiciclina en dosis de 100mg dos veces al día por tres semanas. También se puede administrar azitromicina 1g o repetida de forma semanal durante tres semanas; o eritromicina 400 mg cada 6h durante 21 días (Bustos et al., 2022). Se recomienda además evitar los encuentros sexuales y administrar tratamiento farmacológico a las parejas sexuales de los últimos meses con la finalidad de disminuir así su propagación.

Además, se recomienda también realizar otro examen un mes después de empezar el tratamiento para determinar si la infección por *Chlamydia trachomatis* ha cesado o si por el contrario el tratamiento tiene que seguir.

### Relación de la infección por *Chlamydia trachomatis* y la fertilidad

La infertilidad se define generalmente como el intento de tener un embarazo fructífero manteniendo relaciones sexuales frecuentes sin protección durante al menos 12 meses sin éxito. La infertilidad afecta a millones de parejas en el mundo. La incidencia varía según la zona geográfica. Se calcula que en el mundo existen entre 50 y 80 millones de personas que pueden ver afectada su vida fértil. Algunos estudios muestran que la incidencia va en aumento (Lucía & Ortiz, 2020).



Una prolongada exposición de *C. trachomatis* en el trato genital de las pacientes femeninas puede provocar una serie de enfermedades o complicaciones como por ejemplo enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad, terminación prematura del embarazo además de aumentar la susceptibilidad a embarazos ectópicos (Shamkhi et al., 2022), donde el óvulo fertilizado se desarrolla en tejidos distintos a la pared uterina; por ejemplo, en la trompa de Falopio o el ovario.

La infección por *C. trachomatis* es una de las causas más comunes de infertilidad (Shamkhi et al., 2022) y problemas adversos durante el embarazo en todo el mundo (Ray et al., 2022; Shamkhi et al., 2022). La infección por *C. trachomatis* a largo plazo aumenta significativamente el riesgo de infertilidad, especialmente en las mujeres (Nekmat et al., 2020). Hoy en día, muchos países desarrollados se enfrentan a tasas de fertilidad que van disminuyendo día a día entre las parejas jóvenes. Se ha reportado a nivel mundial que del 12 al 15% de todos los embarazos acaban en una pérdida gestacional y que el 14% de las muertes relacionadas con el embarazo son debidas a un aborto. Por ejemplo, Malasia ha experimentado una disminución en la tasa de fecundación total (véase Tabla 3) en los últimos años (Nekmat et al., 2020). Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades han declarado que la infertilidad y/o RSA (*recurrent spontaneous aborters* por sus siglas en inglés) puede tener varias causas, como anomalías genéticas, agentes infecciosos y/o factores ambientales adversos. Ha habido diversos hallazgos que asocian la infección por *Chlamydia trachomatis* con la infertilidad, particularmente la *infertilidad asociada al factor tubárico* (TFI) y la *enfermedad inflamatoria pélvica* (PID) (Nekmat et al., 2020).

Algunos autores han sugerido que las infecciones pueden ser las causantes de entre el 10 y 60% de los abortos, considerándose un importante factor de riesgo en las mujeres embarazadas de países en vías de desarrollo. Entre los múltiples agentes infecciosos causantes de abortos, *C. trachomatis* ha tenido un incremento en su frecuencia a lo largo de la última década, considerándose en la actualidad el agente bacteriano asociado a resultados adversos de la infertilidad o embarazo más frecuente; así como el patógeno más comúnmente transmitido por vía sexual en todo el mundo (Gutiérrez-Campos et al., 2019).

En una revisión llevada a cabo por Rafael y sus colaboradores en 2019 (Gutiérrez-Campos et al., 2019) sugirieron la hipótesis que *C. trachomatis* afecta de manera inicial al cérvix y a la uretra provocando leucorrea y disuria. Cuando la infección no es diagnosticada ni tratada; puede generar alteraciones en el epitelio genital como cervicitis, endometritis, salpingitis o enfermedad pélvica inflamatoria. Durante el embarazo, los posibles cambios en la respuesta inmune pueden incrementar el riesgo de colonización por *Chlamydia trachomatis*. Se ha sugerido que el mecanismo por el cual esta bacteria puede generar una pérdida gestacional es debido a la invasión del espacio coriódécidual, lo cual ocasiona inflamación de la placenta y corioamnionitis. Este proceso inflamatorio favorece la liberación de proteasas, que provocan la ruptura prematura de membranas, posterior activación de la cascada del ácido araquidónico, contracción uterina y finalmente parto prematuro y/o aborto (Gutiérrez-Campos et al., 2019).

Tabla 3. Tasa de fecundación total en mujeres de Malasia. Información extraída de (Nekmat et al., 2020).

Año	Tasa de fecundación total (TFR, número de hijos nacidos por mujer)
1985	3,6
2000	3,0
2005	2,5
2008	2,3

En una revisión sobre la literatura llevada a cabo por Shamkhi y sus colaboradores en 2022 (Shamkhi et al., 2022) se establecieron una serie de factores determinantes relacionados con el aumento de contagios por *C. trachomatis* (véase Tabla 4). Se determinó que habría un mayor número de contagios en la población femenina embarazada menor a 30 años (11,76%), respecto a la población mayor a 30 años (3.7%). Además, había mayor prevalencia de infección en áreas urbanas (11,56%) en comparación con áreas rurales (0%). También aumentaron el número de contagios en estudiantes o personas con trabajo estable (13.03%) en comparación a los casos de población desempleada (5.56%) (Shamkhi et al., 2022). Otros factores estudiados también en esta *review* fueron la educación, número de parejas sexuales, etnia, economía, entre otros.

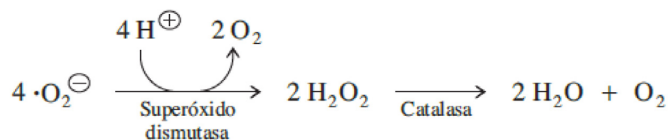
La mayoría de las infecciones agudas por *C. trachomatis* son asintomáticas, lo que resulta en un diagnóstico tardío con transmisión continua de patógenos (Shamkhi et al., 2022). En términos de reproducción, los casos de infección por CT asintomáticos muestran una alta prevalencia de riesgo durante el embarazo comparado con las infecciones sintomáticas.

Tabla 4. Distribución de la infección por *Chlamydia trachomatis* a cor de diversos factores demográficos (Elaboración propia. Información extraída de (Shamkhi et al., 2022).

FACTOR	POSITIVIDAD (%)
EDAD (AÑOS)	
< 30	11.76%
≥ 30	3.37%
ÁREA RESIDENCIAL	
Urbana	11.56%
Suburbana	2.7%
Rural	0.0%
TRABAJO	
Estudiantes / empleados	13.03%
Desempleados	5.6%

Las enzimas SOD (*superoxide dismutase*) son una clase de enzimas antioxidantes que se encuentran en todas las células del cuerpo de los organismos aerobios. Cataliza la descomposición del superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) –uno de los radicales libres más reactivos– en oxígeno molecular (O<sub>2</sub>) y agua (H<sub>2</sub>O); pasando por un estado intermediario que





Ecuación 1. Reacción bioquímica llevada a cabo por la enzima SOD (superóxido dismutasa). Cataliza la conversión de superóxido ( $\text{O}_2^{\ominus}$ ) a peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), intercambiando protones ( $\text{H}^+$ ) por moléculas de oxígeno ( $\text{O}_2$ ). A su vez, la enzima catalasa puede descomponer el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) en agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) y oxígeno molecular ( $\text{O}_2$ ). (Elaboración propia).

consta de peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (véase Ecuación 1). La función principal de las enzimas SOD es reducir las especies reactivas de oxígeno a oxígeno molecular (véase Fig. 6c-d) y participar en funciones de señalización durante el ciclo celular (Ray et al., 2022). Estas enzimas tienen la capacidad de disminuir la producción de radicales libres de oxígeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*), una de las principales causas de daño celular. Además, también ayuda a prevenir el daño oxidativo, pudiendo así ayudar a mejorar la función inmunológica y reducir los efectos del envejecimiento; así como también disminuir los factores contribuyentes de muchas enfermedades crónicas. Las enzimas de la familia SOD participan también en vías moleculares relacionadas con la detoxificación del organismo, vías de la apoptosis y regulación del ciclo celular. Se compone de varios cofactores, entre ellos el hierro, manganeso, cobre, selenio y zinc. Estos cofactores ayudan a la enzima a realizar sus funciones correctamente. Por ello, una dieta rica con todos estos oligoelementos es muy importante para el correcto funcionamiento de la enzima superóxido dismutasa y prevenir así el envejecimiento o determinadas enfermedades.

En un estudio llevado a cabo en 2022 por Ray y sus colaboradores (Ray et al., 2022), se observó un aumento significativo de la regulación del gen SOD2 en pacientes con abortos espontáneos recurrentes (RSA, *recurrent spontaneous abor-*

*ters*) infectados con *C. trachomatis*; mientras que la actividad de la isoenzima SOD1 estaba disminuida. El desequilibrio entre las sustancias antioxidantes y las sustancias oxidantes es la causa principal de RSA (véase Fig. 6b-d). Este desequilibrio ocurre cuando el nivel de oxidantes en el organismo aumenta y a su vez, la cantidad de antioxidantes disminuye, generando un aumento de ROS (véase Fig. 6b).

Los radicales libres de oxígeno (ROS) participan en una gran mayoría de funciones fisiológicas y de señalización celular, incluidos procesos reproductivos. La superproducción de ROS en el organismo contribuye a daño celular, además de participar en la patogénesis de muchas enfermedades impidiendo el funcionamiento fisiológico normal de la célula. La producción de ROS afecta a la migración, proliferación y apoptosis del trofoblasto; así como perjudicar el desarrollo placentario y la degeneración del trofoblasto al inducir la apoptosis celular y, por lo tanto, afectar las funciones reproductivas provocando *síndrome de ovario poliquístico* (PCOS) o endometriosis; así como también provocar un aumento de las complicaciones durante el embarazo, como preeclampsia o abortos espontáneos, entre otros (Ray et al., 2022). El correcto funcionamiento de las enzimas SOD ayuda a disminuir la cantidad de radicales libres en el organismo. La infección del tracto genital por *C. trachomatis* puede conducir a una mayor producción de radicales libres y, por lo tanto, al estrés oxidativo que influye en la fisiopatología de las complicaciones relacionadas con el embarazo. La respuesta patológica a la infección por *C. trachomatis* conduce a la producción de ROS y peroxidación lipídica y, finalmente, la muerte celular y la inflamación liberan los cuerpos elementales infecciosos a sitios distantes propagando la infección; afectando así a las funciones reproductivas pudiendo progresar hasta provocar una infección crónica (Ray et al., 2022).

Una posible hipótesis podría ser que la infección por *C. trachomatis* es un factor predominante en la patogénesis

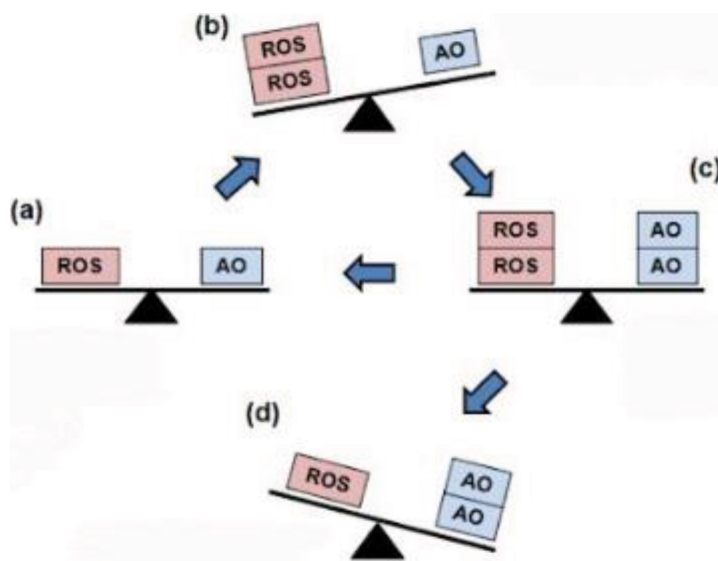


Figura 6. Diagrama del sistema antioxidante del organismo. En la situación (a), la cantidad de especies ROS (especies oxidantes) y la cantidad de AO (sustancias antioxidantes) están en equilibrio. Cuando se produce un aumento de ROS (b), los antioxidantes no son suficientes para hacer frente a las especies reactivas de oxígeno y se produce daño celular, entre otros. La respuesta del organismo (c) es incrementar la producción de antioxidantes (AO) para poder disminuir los ROS presentes en el organismo (d) (Elaboración propia).

del aborto, ya que aumenta la producción de ROS y, por tanto, el estrés oxidativo, lo que conduce a resultados desfavorables en el embarazo. En un estudio llevado a cabo por Jahnke y sus colaboradores (Jahnke et al., 2022) observaron cómo los ROS son inductores efectivos de los llamados nanotubos de túnel (TNT, tunneling nanotubes), unas conexiones celulares transitorias que desempeñan un papel importante en la comunicación de célula a célula y median intercambios de moléculas y orgánulos. Se demostró que *C. trachomatis* es un patógeno que usa los TNT para contribuir a su propagación (Jahnke et al., 2022).

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son inductores efectivos de TNT, y la producción de ROS se induce transitoriamente en células infectadas por *Chlamydia trachomatis* como se ha visto anteriormente. Por lo tanto, es posible que, bajo ciertas condiciones, las bacterias promuevan activamente estas reacciones del huésped para inducir la formación de TNT e impulsar su propagación a las células vecinas. Además, las células apoptóticas tempranas establecen TNT con las células circundantes para recibir apoyo mediante el suministro de mitocondrias, lo que promueve la supervivencia de las células. Esto podría conducir a la propagación de bacterias mediante nanotubos en túnel en células huésped desprevenidas que se apresuran a ayudar a las células infectadas que están en peligro (Jahnke et al., 2022).

En los trabajos expuestos por Ray y sus colaboradores en 2022 (Ray et al., 2022) demostraron que el aumento de expresión de SOD2 y la disminución de la expresión de SOD1 es un factor importante en la infección de *C. trachomatis*, ayudando a promover la producción de estrés oxidativo y RSA (Ray et al., 2022). Una de las causas principales de los abortos espontáneos en pacientes infectadas con *C. trachomatis* se producen durante las fases iniciales del embarazo debido a una infiltración en el trofoblasto que lleva a la producción de citoquinas y ROS por parte de macrófagos y linfocitos polimorfonucleares (PMN). Estas sustancias producen una respuesta inflamatoria en el útero dando como resultado una implantación embrionaria ineficaz. La oxidación placentaria durante el embarazo es una de las causas principales detrás de pacientes RSA (Ray et al., 2022).

Además, se estudió también la expresión de las isoenzimas SOD1 y SOD2, así como la concentración de 8-isoprostano – un marcador de estrés oxidativo– (véase Tabla 5). Dividieron a sus pacientes en 3 grupos: Grupo Ia (pacientes positivos

(pacientes no infectados con *C. trachomatis* y negativos para RSA). Se observó un aumento significativo de la concentración del marcador de estrés oxidativo 8-isoprostano en los pacientes del Grupo Ia (808,28pg/mL) dando a entender que pueden estar relacionados con el mecanismo fisiopatológico adoptado por *C. trachomatis* a la hora de inducir RSA. Por otra parte, la expresión relativa de SOD1 estuvo aumentada en el Grupo Ib; en comparación con el aumento de expresión relativa de SOD2 en el Grupo Ia; dando a entender que tiene un papel importante en la continuación del embarazo evitando la acumulación de radicales libres y su expresión disminuye en pacientes infectados con *C. trachomatis* y casos de abortos espontáneos. La función principal de la infección por *C. trachomatis* es disminuir la expresión de SOD1 en pacientes RSA (Ray et al., 2022).

Las proteínas FOXO son proteínas reguladoras clave durante el proceso del ciclo celular, diferenciación celular, apoptosis y reparación de ADN; además de ser una de las proteínas que se activan durante el mecanismo de infección por *C. trachomatis*. Las células deciduales localizadas en la capa funcional del endometrio se activan específicamente durante la gestación; dando lugar a la porción materna de la placenta. Estas células son resistentes a la muerte celular oxidativa debido a la función de genes antioxidantes como las enzimas SOD2 anteriormente mencionadas; tioredoxina o perixoredoxina. Si las células deciduales se exponen a estrés oxidativo, se activa la expresión de las proteínas FOXO aliviando la apoptosis mediada por ROS (Ray et al., 2022).

A parte de afectar a la fertilidad femenina, las especies reactivas de oxígeno también pueden provocar infertilidad por parte del hombre, contribuyendo a la fragmentación espermática. Además, el estrés oxidativo también se relaciona con una mala motilidad, lo que conlleva a infertilidad, una formación errónea del embrión y a posibles abortos debido a errores genéticos por parte del espermatozoide (Azmakan et al., 2020; Grande Pérez & Castro, 2022).

Respecto a los posibles mecanismos implicados en la fisiología de la infección por *C. trachomatis* en pacientes con problemas de infertilidad, se han reportado distintas hipótesis: En primer lugar y como hemos comentado antes un aumento del estrés oxidativo causado por la presencia crónica de la bacteria *Chlamydia trachomatis* en el tracto genital. Otra posible hipótesis propuesta por Gutiérrez-Cam-

Tabla 5. Distribución de los valores de 8-isoprostano y las isoenzimas SOD1 y 2. Elaboración propia con información extraída de (Ray et al., 2022).

Grupo IA ( <i>C. trachomatis</i> + // RSA +)	Grupo IB ( <i>C. trachomatis</i> - // RSA +)	Grupo II ( <i>C. trachomatis</i> - // RSA -)
<b>8-isoprostano (marcador estrés oxidativo) (pg/mL)</b>		
808,28 pg/mL	501,39 pg/mL	208,02 pg/mL
<b>SOD1</b>		
0.6	1.4	1
<b>SOD2</b>		
1.4	0.6	1

se ha demostrado mediante estudios ultraestructurales de microscopía electrónica donde puede observarse la presencia de *C. trachomatis* en la superficie del oocito y, en algunos casos, también dentro del oocito. Y, por último, un incremento de los niveles de expresión de sustancias como INF-gamma, TNF-alfa; o las interleucinas IL-2, IL-6 e IL-17A secundaria a la infección; todas ellas segregadas en procesos infecciosos (Gutiérrez-Campos et al., 2019).

La fisiopatología del estrés oxidativo relacionado con la infección por *C. trachomatis* sigue en investigación; así como las complicaciones asociadas a la infección por *C. trachomatis* durante el embarazo están aún bajo investigación. El mantenimiento fallido del embarazo debido a la infección por *C. trachomatis* supone una carga importante para muchas mujeres. El patógeno invade el tracto genital superior causando obliteración de las trompas de Falopio e inflamación de la pelvis y, en casos extremos, infertilidad.

La infección por *C. trachomatis* suele ser una infección asintomática y puede persistir latente en el organismo huésped después de producir una infección crónica e inducir la respuesta inmune del hospedador. Todo ello conlleva a un daño epitelial crónico que cursa con inestabilidad cromosómica, pudiendo dar lugar a transformación celular maligna. La presencia de estos defectos dentro de la célula hospedadora sugiere un posible mecanismo para *C. trachomatis* de producir cáncer cervical (Virginia Pinzón-Fernández et al., 2019). En trabajos realizados por Jahnke y sus colaboradores (Jahnke et al., 2022), descubrieron que existe una asociación entre *C. trachomatis* y el desarrollo de cáncer de cuello uterino mediante la presencia de TNT. Debido a que los nanotubos están involucrados en múltiples aspectos del desarrollo del cáncer –desde la tumorigénesis hasta la resistencia a la terapia– se debe seguir investigando si la chlamydia tiene un impacto en la formación y función de TNT en los tejidos malignos infectados (Jahnke et al., 2022).

## MYCOPLASMA GENITALIUM

### Características y morfología

*M. genitalium* se descubrió en los años 80 gracias a Tully y sus colaboradores que consiguieron aislar al micoplasma en 2 de los 13 pacientes masculinos con síntomas de uretritis no gonocócica (Zúñiga Carrasco & Lozano, 2018). *Mycoplasma genitalium* es una bacteria que pertenece a la familia *Mycoplasmataceae*, a la clase *Mollicutes*, que comprende pequeñas bacterias fastidiosas (en dimensiones y tamaño de genoma) careciendo de pared celular que crecen en colonias de pequeño tamaño (Dimarco et al., 2022). Se diferencian de las demás bacterias en que carecen de pared celular y, debido a ello, no puede usarse el método de tinción de Gram como primera aproximación al diagnóstico (Zúñiga Carrasco & Lozano, 2018). El tracto vaginal es el primer tejido infectado por *Mycoplasma genitalium*.

MG es capaz de inducir tumorigénesis no sólo indirectamente a través de una respuesta inflamatoria crónica progresiva local, sino también directamente a través de productos proteicos bacterianos como p37 que ejercen efectos oncogénicos (Miyake et al., 2019). En comparación con otros microorganismos, el número de estudios dirigidos a la detección de

*M. genitalium* en pacientes con cáncer y la comprensión del papel biológico de *M. genitalium* en la progresión del cáncer son todavía pocos. Miyake y sus colaboradores (Miyake et al., 2019) determinaron que, si la infección de *M. genitalium* persiste más de cuatro meses, ésta adquiere transformación oncogénica en células prostáticas benignas. Observaron en estas células una elevada capacidad de migración e invasión, crecimiento independiente de anclaje y tumorigenicidad aumentada. Estos cambios se asociaron con una acumulación de aberraciones cromosómicas y polisomía.

Algunos expertos sugieren que estos hallazgos implican la influencia del microbioma vaginal, lo que requiere más investigación para determinar si *M. genitalium* es un contribuyente independiente al desarrollo de la enfermedad pélvica inflamatoria. *Mycoplasma genitalium* ha alcanzado su pico epidemiológico en estos últimos años.

### ¿Cómo se detecta en los laboratorios clínicos?

La bacteria *M. genitalium* puede tardar meses en crecer en cultivo microbiológico debido a que son bacterias muy exigentes nutricionalmente; requieren un medio rico en esteroides y con precursores de aminoácidos y nucleótidos preformados. Además, las micobacterias, al ser de tamaño tan pequeño y carecer de pared celular, no se pueden teñir mediante la tinción de Gram. Las células de *Mycoplasma genitalium* miden generalmente menos de una micra y son, por tanto, muy difíciles de detectar con un microscopio convencional.

El diagnóstico de MG fue difícil debido a una serie de características propias de los micoplasmas que, se podría decir que dificultan el cultivo microbiológico. Estas características son las siguientes:

- Los micoplasmas son bacterias de crecimiento lento, pudiendo tardar hasta 3-4 semanas en aparecer las primeras colonias una vez sembrada la placa.
- Son microorganismos fastidiosos ya que necesitan medios de cultivo específicos para poder crecer como por ejemplo medios de cultivo que contengan esteroles, purinas y pirimidinas.
- Utilizan como fuente de energía la glucosa y necesitan un ambiente microaerófilo (5% de CO<sub>2</sub>) para poder crecer.

Debido a todas estas características, fue bastante complicado durante mucho tiempo dar un diagnóstico y posterior tratamiento eficaz y rápido; hasta la introducción de pruebas moleculares como las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification test*) como la PCR (Dimarco et al., 2022; Lifeder, 2022).

Existe un debate sobre la necesidad de un cribado generalizado de *Mycoplasma genitalium*, pero la historia natural de este patógeno emergente de transmisión sexual es poco conocida (Cina et al., 2019), por este motivo, las pruebas diagnósticas se reservan a personas que cumplan los siguientes puntos (Dimarco et al., 2022):

- Tienen uretritis o cervicitis persistente a recurrente

- Ya han sido testeados para chlamydia y gonorrea, siendo negativo el resultado
- Síntomas que persisten a pesar de la terapia antibiótica

En algunos países, la prueba diagnóstica para determinar *M. genitalium* está en desuso o no está disponible. En estos casos, los doctores deben tratar a los pacientes cuando existe un alto índice de sospecha de infección por *M. genitalium* y otras bacterias causantes de ETS ya han sido excluidos como patógenos primarios.

La incidencia aumenta continuamente, comprometiendo seriamente la salud humana. La clave para el tratamiento y la prevención de la propagación de micoplasma es la detección oportuna y precisa.

**Patología**

La infección asintomática por *M. genitalium* es frecuente y sus implicaciones no están del todo claras. *Mycoplasma genitalium* es uno de los principales patógenos productores de uretritis no gonocócica (*non-gonococcal urethritis*), enfermedad inflamatoria pélvica, cervicitis, epididimitis, orquitis, entre otras; y causan infertilidad tanto en hombres como en mujeres (Cina et al., 2019). La infección por *Mycoplasma genitalium* se considera una enfermedad de transmisión sexual (ETS) asociada sobre todo a uretritis en hombres y cervicitis y enfermedad pélvica inflamatoria en las mujeres (Miyake et al., 2019).

La fisiopatología de la infección por *M. genitalium* en el humano se caracteriza por una primera etapa, llamada etapa de colonización del epitelio urogenital. Una vez el microorganismo ha invadido el epitelio urogenital sigue una etapa aguda de multiplicación activa del micoplasma, inflamación del tejido y consecuente aparición de signos y síntomas urogenitales. Los síntomas son típicamente similares a los observados con la uretritis por *Chlamydia trachomatis* (secreción uretral no purulenta) en comparación con la uretritis gonocócica (secreción francamente purulenta) (Dimarco et al., 2022). En la Tabla 6 pueden observarse las similitudes y diferencias principales entre la uretritis gonocócica y no gonocócica. Además, también puede provocar complicaciones en el embarazo. *M. genitalium* ha sido llamada como la “nueva chlamydia”.

La patogénesis molecular exacta de *M. genitalium* sigue siendo vaga, pero se ha sugerido que, en el tejido uretral, el daño es sólo parcialmente causado por toxinas del micoplasma y metabolitos dañinos; tales como el peróxido de hidrógeno y radicales libres de oxígeno. Además, los micoplasmas pueden interactuar con muchos componentes del sistema inmune, induciendo la activación de macrófagos y la producción de citoquinas, todas ellas sustancias relacionadas con la inflamación. Si bien es cierto que algunos componentes de la propia célula pueden actuar como superantígenos y pueden inducir manifestaciones autoinmunes (Zúñiga Carrasco & Lozano, 2018).

Si bien *M. genitalium* es una causa aceptada de uretritis masculina, su relación con las infecciones del tracto reproductivo femenino es menos clara. Una posible hipótesis del mecanismo de infección de MG en mujeres es que primeramente infecta el tracto genital femenino pudiendo ascender hacia las trompas de Falopio, provocando una morfología anormal del tracto reproductivo femenino y pérdida de cilios; lo que sugiere problemas de fertilidad (Mitchell et al., 2021).

El aumento de infección por *M. genitalium* en pacientes jóvenes puede explicarse debido a la alta actividad sexual de éstos (Miyake et al., 2019).

**Tratamiento**

Los micoplasmas no son sensibles a antibióticos cuyo mecanismo de acción es bloquear la síntesis de la pared celular, debido a que carecen de ella. Por ello, los *Mycoplasma* son resistentes a antibióticos como la penicilina y otros antibióticos betalactámicos y a los antibióticos del grupo de los glucopéptidos (Lifeder, 2022).

Los antibióticos como la azitromicina, eritromicina, doxiciclina y moxifloxacino son los antibióticos más comúnmente usados para tratar la infección provocada por MG (Dimarco et al., 2022). Concretamente para tratar la enfermedad pélvica inflamatoria se observó que tomar moxifloxacino durante 14 días fue efectivo para tratar la infección (Ovens et al., 2020). Debido a las nuevas farmacorresistencias que han adquirido algunas cepas de MG en los últimos años y la falta de tratamientos alternativos, las guías de tratamiento para ETS de distintas partes del

Tabla 6. Similitudes y diferencias entre la uretritis gonocócica y uretritis no gonocócica.

	URETRITIS GONOCÓCICA	URETRITIS NO GONOCÓCICA
<b>Tipo de enfermedad</b>	ETS	ETS
<b>Microorganismo</b>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Tipo de infección</b>	Uretral	Uretral
<b>Periodo de incubación</b>	2-5 días	2-3 semanas
<b>Tipo de prueba</b>	Hisopado y orina	Hisopado y orina
<b>Sintomatología</b>	Fiebre y malestar, dolor al orinar	Fiebre y malestar, dolor al orinar
<b>Infección</b>	Repentinos e inesperados	Crece de forma gradual y sutil
<b>Tratamiento</b>	Clorhidrato de tetraciclina	Clorhidrato de tetraciclina



mundo como Europa, Canadá y Australia no recomiendan el uso de moxifloxacino como primera línea de tratamiento contra la infección por *M. genitalium* (Dimarco et al., 2022).

Además, el tratamiento con fluoroquinolonas cada vez es más complicado debido a la resistencia adquirida de algunas cepas de *M. genitalium*, provocando un gran desafío para tratar la infección de *M. genitalium*. Cada vez más, los médicos reconocen la necesidad de incorporar la detección de marcadores de resistencia a las fluoroquinolonas en las pruebas y estrategias de tratamiento para mejorar la cura de primera línea y la administración de antimicrobianos (Tickner et al., 2022).

A la hora de aplicarle un tratamiento al paciente, es necesario conocer su historia clínica anterior; así como si ha tenido infecciones anteriormente del mismo microorganismo y buscar los niveles de resistencia local a fluoroquinolonas, es decir, en la población. Determinar a tiempo el antibiograma de la cepa que ha producido la infección es muy importante para establecer el tratamiento clínico más eficaz (Tickner et al., 2022).

*Mycoplasma genitalium* se ha convertido rápidamente en una ETS bastante difícil de tratar debido a la farmacoresistencia adquirida a ciertos antibióticos (AMR, *antimicrobial-resistant*) (Tickner et al., 2022) por ejemplo, en áreas urbanas, el ratio de resistencia a macrólidos es superior al 50%. La resistencia a los antimicrobianos genitales ha requerido el desarrollo y el uso de pruebas moleculares para detectar resistencia e informar directamente la selección antibiótica más adecuada para cada tipo de infección (Tickner et al., 2022).

Es importante hacer referencia a que el aumento de pruebas diagnósticas para detectar *M. genitalium* es importante para poder determinar cuál es el tratamiento más eficaz; sin embargo, no hay que olvidar que se trata de un arma de doble filo ya que el simple hecho de aplicar un tratamiento aumenta ya la alta proporción de cepas de *M. genitalium* resistentes a antibióticos; ya que a menudo la resistencia a antibióticos surge durante el propio tratamiento.

## NEISSERIA GONORRHOEAE

### Características y morfología

La bacteria *Neisseria gonorrhoeae* –también llamada gonocono– se clasifica como un coco gramnegativo, intracelular

facultativo, aerobios estrictos, que generalmente se presentan en parejas (diplococos), con aspecto de riñón o de granos de café (véase Fig. 7) (Barberá & Serra-Pladevall, 2019). Son inmóviles y pueden presentar cápsula. Algunos producen un pigmento amarillo de naturaleza carotenoide. Son oxidasa y catalasa positivos y DNAsa negativo. Fermentan la glucosa produciendo ácido sin gas. Tienen una temperatura óptima de crecimiento de 37 °C y algunas cepas se desarrollan mejor en una atmósfera con alta concentración de CO<sub>2</sub>. Son exigentes en cuanto a los requerimientos nutritivos, inhibiéndose en presencia de ácidos grasos y sales. En condiciones de desecación y exposición prolongada a la luz, *N. gonorrhoeae* sintetiza enzimas autolíticas, que conducen a su destrucción. Estas bacterias se localizan habitualmente en las mucosas del tracto respiratorio, digestivo y genitourinario del hombre y de los animales. A diferencia de otras bacterias del género *Neisseria*, NG se transmite solamente por contacto directo entre mucosas –genital-genital, genital-anal, oral-genital, oral-anal– o de madre a hijo en el momento del parto (Barberá & Serra-Pladevall, 2019).

A principios del siglo XIX nació Albert Ludwig Sigismund Neisser, más conocido como Albert Neisser. Médico alemán conocido por haber descubierto el agente patógeno que causa la enfermedad de transmisión sexual conocida como gonorrea. La cepa que descubrió lleva su nombre, *Neisseria gonorrhoeae*. Se considera un patógeno primario que infecta exclusivamente a humanos, transmitiéndose por vía sexual. Las infecciones se limitan generalmente a las superficies mucosas tapizadas por células epiteliales columnares y afectan a la uretra, cérvix, recto, faringe y conjuntiva.

### ¿Cómo se detecta en los laboratorios clínicos?

*Neisseria gonorrhoeae* se puede diagnosticar también directamente a partir de exudados uretrales y endocervicales mediante técnicas de enzimoimmunoensayo (ELISA) o mediante sondas de ácidos nucleicos (como por ejemplo PACE, *GenProbe*). Los medios Thayer-Martin y New York City permiten el crecimiento selectivo de *N. gonorrhoeae*. Además, la confirmación del diagnóstico requiere tinción de Gram (Malek et al., 2021). Al ser una bacteria fastidiosa, necesita unas condiciones de crecimiento especiales, una atmósfera capnófila para crecer (5% de CO<sub>2</sub> a 35 °C) (Sharmili Paul et al., 2019).



Figura 7. A la izquierda se observa la estructura de la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* en forma de “granos de café”. A la derecha, observamos diplococos de *Neisseria gonorrhoeae* señalados con una flecha en una muestra de frotis vaginal mediante tinción de Gram.

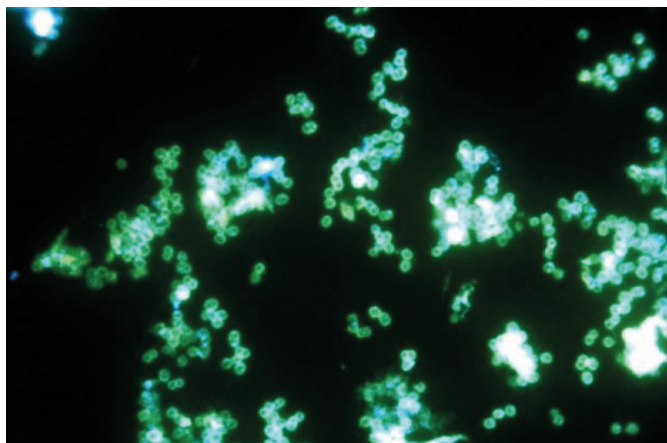


Figura 8. Método de diagnóstico de *N. gonorrhoeae* en muestras vaginales mediante anticuerpos monoclonales fluorescentes. Los gonococos se observan al microscopio de fluorescencia de color verde brillante.

Se identifica por las siguientes características: Producción de pigmento, prueba de la catalasa positiva con peróxido de hidrógeno al 30%, reducción de nitratos y producción de ácido a partir de carbohidratos (como glucosa, maltosa, fructosa, sacarosa y lactosa).

Existen además sistemas de identificación multi-prueba en el mercado que combinan las pruebas convencionales anteriores con pruebas enzimáticas. Algunos ejemplos son: *Vitek Neisseria-Haemophilus identification (NHI)*, *RapID NH*, *Haemophilus-Neisseria identification (HNID)*.

Además de los métodos de identificación clásicos, se han desarrollado métodos de identificación inmunológicos que permiten la confirmación de *N. gonorrhoeae* a partir de cultivo. El método del anticuerpo fluorescente utiliza anticuer-

pos monoclonales que se unen a la proteína I de la membrana externa de *N. gonorrhoeae*. Para ello, se prepara una suspensión del microorganismo, se seca y se fija por calor en un portaobjetos, se le añade el reactivo fluorescente, y tras la incubación y el lavado, se observa al microscopio de fluorescencia. Los gonococos se observan de color verde fluorescente (véase Fig. 8). Las pruebas de aglutinación y los anticuerpos fluorescentes contra la gonorrea detectan directamente la presencia de microorganismos en las secreciones; sin embargo, no han demostrado suficiente sensibilidad y especificidad en los exámenes de rutina. Se recomienda la detección directa de DNA en muestras uretrales o vaginales mediante métodos de diagnóstico molecular como la PCR para descartar gonorrea aguda.

### Fisiopatología

*N. gonorrhoeae* es el agente etiológico causante de la gonorrea, una enfermedad que se transmite casi exclusivamente por contacto sexual. El gonococo es un microorganismo muy infeccioso, de modo que, en un único contacto con un individuo portador, la probabilidad de adquirir la infección es de un 20-30% en el caso de los hombres y aún mayor en el caso de las mujeres (Malek et al., 2021). La infección gonocócica suele estar localizada en el tracto genitourinario y produce una intensa respuesta inflamatoria y, como consecuencia, un aumento de leucocitos polimorfonucleares (PMN), provocando una secreción purulenta característica de la uretritis gonocócica (Barberá & Serra-Pladevall, 2019).

Haciendo referencia a la patogénesis de *N. gonorrhoeae* (véase Fig. 9), el gonococo se adhiere a las células de la mucosa. Esta adhesión se lleva a cabo por proteínas de la superficie de la célula y las proteínas *Opa* (proteínas aso-

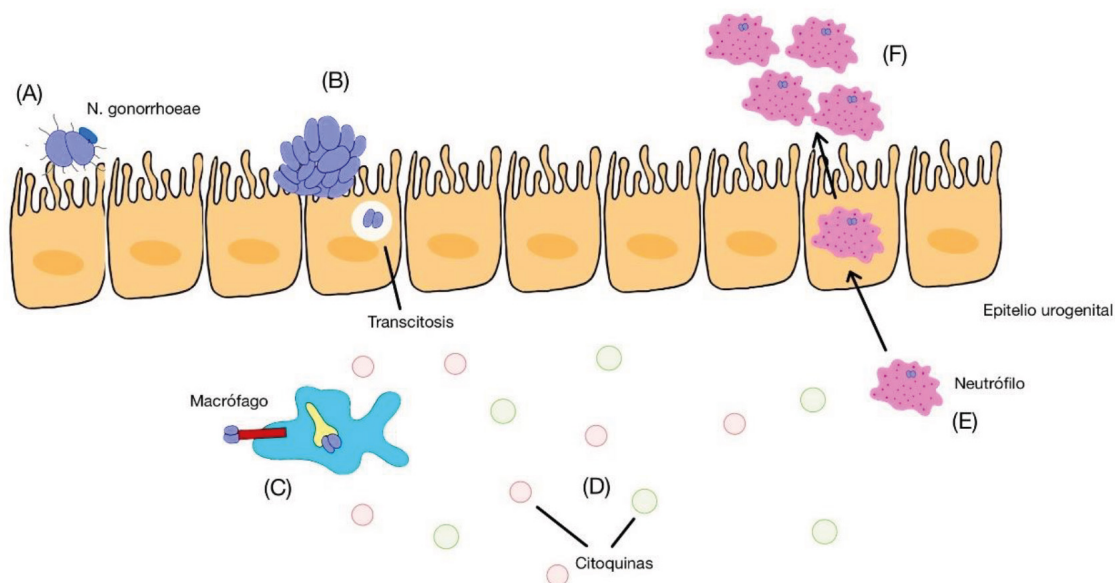


Figura 9. Esquema de la infección por *Neisseria gonorrhoeae*. Durante la infección inicial, NG se adhiere a las células epiteliales tipo IV del epitelio urogenital (A). Después de la adherencia inicial, *N. gonorrhoeae* se replica y forma microcolonias –y posibles biofilms– para competir con el microbiota residente de la zona (B). Cuando es capaz de colonizar el epitelio, *N. gonorrhoeae* es capaz de invadir e internalizarse mediante un proceso llamado transcitosis. La internalización de NG al interior del tejido activa a los macrófagos que producen la transcripción de factores de inflamación como las citoquinas (C). La liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (D) por estas vías de señalización inmune innatas crea gradientes de citoquinas y quimiocinas que reclutan un número de leucocitos polimorfonucleares y neutrófilos (E), al sitio de la infección, donde interactúan con *N. gonorrhoeae* y fagocitan la bacteria. La afluencia de neutrófilos constituye un exudado purulento que luego facilita la transmisión (F). (Elaboración propia).

ciadas a la opacidad). Una vez unido a la célula huésped, el microorganismo es internalizado por las células epiteliales, transportando el gonococo desde la superficie de la mucosa donde está unido hacia los espacios subepiteliales. A continuación, el gonococo libera la endotoxina gonocócica alterando la motilidad ciliar y contribuye a la destrucción de las células ciliares circundantes. Este proceso promueve una mayor adherencia a células vecinas y mayor poder de infección. Se produce daño progresivo de las células de la mucosa y un exudado de material purulento en el órgano infectado. La infección puede diseminarse hacia las células y tejidos cercanos ya que *N. gonorrhoeae* tiene la habilidad de resistir a la actividad citotóxica de los anticuerpos y puede causar bacteriemia –con o sin artritis séptica– (Malek et al., 2021).

Los lugares de infección característicos del gonococo son: Tracto genital incluyendo la uretra, cérvix, glándula Bartolino y glándula de Skene –así como el canal ano-rectal, faringe y la conjuntiva–. Aunque también puede propagarse a otras zonas del organismo como el tracto genital alto, las trompas de Falopio, la cavidad abdominal, así como otros lugares sistémicos. La manifestación más común de la infección en hombres es la uretritis gonocócica aguda, cuyos síntomas clínicos por excelencia son la aparición de disuria y la descarga uretral purulenta (Malek et al., 2021). El periodo de incubación tras la exposición al microorganismo es de 2 a 5 días. El proceso se puede complicar y producir epididimitis aguda y obstrucción uretral.

En las mujeres el periodo de incubación está menos definido. El primer tejido afectado es el endocérvix, desde donde pasa a la uretra y a la vagina. La infección viene acompañada de una secreción vaginal purulenta, con disuria y frecuencia en la micción. En algunos casos, puede evolucionar y producir salpingitis –infección de las trompas de Falopio–. Un 20% de las mujeres con salpingitis gonocócica se vuelven estériles. En los casos más graves, la salpingitis aguda progresa a peritonitis y a la aparición de abscesos pélvicos y peri-hepáticos.

Hasta un 50% de las mujeres –y en menor grado los hombres– pueden ser portadores asintomáticos del gonococo, contribuyendo de este modo a su diseminación. Sin embargo, las infecciones del tracto genital femenino no tratadas pueden provocar enfermedad inflamatoria pélvica, embarazos ectópicos e infertilidad. Además, las infecciones gonocócicas complicadas pueden aumentar el riesgo de transmisión y adquisición del virus de la inmunodeficiencia humana al aumentar las cargas del virus VIH en el tracto genital, infección rectal, infección faríngea e infección gonocócica complicada (Malek et al., 2021).

En un bajo porcentaje de los individuos (0.5-3%), *N. gonorrhoeae* se disemina en sangre y puede dar lugar a bacteriemia, caracterizada por la aparición de lesiones en la piel –pápulas y pústulas hemorrágicas– localizadas en las extremidades, y a artritis supurativa en las articulaciones –rodillas, tobillos y muñecas– (Malek et al., 2021).

Los neonatos pueden infectarse por gonococo en el canal del parto a partir de madres infectadas por *Neisseria gonorrhoeae*. En ausencia de tratamiento, la infección conduce a ceguera natal.

## Tratamiento

En ausencia de vacunas gonocócicas eficaces, la terapia antimicrobiana sigue siendo el principal tratamiento para el control de las infecciones por gonorrea. Su agente causal, *Neisseria gonorrhoeae*, ha mostrado un notable cambio de adaptación y ha aumentado su resistencia a todos los antibióticos introducidos durante el siglo pasado para la terapia gonocócica.

La terapia antibiótica de primera línea recomendada en la mayoría de los países es la ceftriaxona (Malek et al., 2021). Sin embargo, los tratamientos de ceftriaxona fallidos aumentan cada vez más de manera global, debido al aumento de cepas resistentes a este antibiótico, especialmente en ciertos colectivos y zonas del mundo. En estos casos, puede usarse penicilina o ampicilina. La resistencia de la bacteria a un fármaco es el resultado de mutaciones adaptativas en el genoma que reducen la afinidad del antibiótico a su proteína o rRNA de unión (Malek et al., 2021).

Debido a la concomitancia de infecciones por *chlamydia*, es conveniente administrar simultáneamente tetraciclina o eritromicina. El gonococo ocular del neonato se trata por administración de nitrato de plata, eritromicina o tetraciclina en el saco conjuntival.

Una mejor comprensión de la farmacocinética y la farmacodinámica de los antibióticos actuales y futuros en el tratamiento de las gonorreas urogenitales y extragenitales es esencial para informar las pautas de tratamiento (Malek et al., 2021).

## TRICHOMONAS VAGINALIS

### Características y morfología

En 1836, Alfred Donné describió el parásito que hoy se conoce como *Trichomonas vaginalis* como “animalículos presentes en secreciones genitourinarias humanas”. Hoy en día, se sabe que *T. vaginalis* es un protozoo flagelado eucariota que pertenece al filo sarcomastigophora. Aparentemente no forma quistes, es microaerófilo y no sobrevive bien fuera de su hospedador (Hernandez Buelvas, 2021). Es un parásito microscópico que afecta principalmente al aparato reproductor femenino, en concreto el tracto genital inferior y en la uretra, próstata y la vesícula seminal en los hombres. Es uno de los responsables más comunes de enfermedades de transmisión sexual con tratamiento efectivo (Zhu et al., 2022), pudiendo causar vaginitis, cervicitis y uretritis (Hernandez Buelvas, 2021).

Es un microorganismo móvil con una forma de "cocodrilo" y una longitud aproximada de 5-10 micras (véase Fig. 10). Su cuerpo está cubierto por una membrana que contiene numerosas estructuras en forma de cono llamadas cilios. Estos cilios le permiten deslizarse a lo largo de la superficie de la membrana mucosa. También tiene una estructura con forma de anillo en la parte superior de su cuerpo que recibe el nombre de "mancha de la cinta". Esta estructura está formada por una capa de proteínas que envuelven al parásito y le permiten adherirse a las células del organismo huésped, sobre todo en superficies mucosas. Algunas cepas de *T. vaginalis* producen una enzima



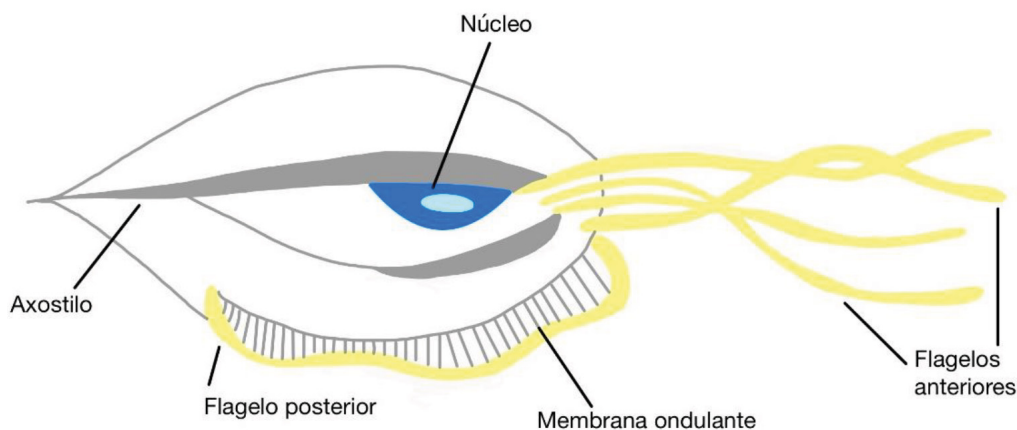


Figura 10. Estructura morfológica de *Trichomonas vaginalis*. Puede observarse el núcleo, axostilo que recorre todo el cuerpo transversal del parásito. La membrana ondulante en la zona inferior y los flagelos anteriores y posterior (Elaboración propia).

llamada tricomonasina, que les permite degradar la estructura de la membrana celular del huésped y poder así infectarlo. Esta célula también se conoce por su capacidad para multiplicarse rápidamente a través de un proceso llamado división binaria.

Los trofozoítos de *T. vaginalis* son piriformes, de 7-30  $\mu\text{m}$  de longitud, con un ancho de 6-15  $\mu\text{m}$ . Los trofozoítos vivos tienen movimientos rápidos y bruscos sin una dirección definida. Constan de 3 a 5 flagelos de dirección anterior y un flagelo extra que se dirige hacia atrás a lo largo del margen externo de la membrana ondulante que abarca la mitad de la longitud del cuerpo; este último sólo se extiende a la mitad de la distancia del extremo posterior del cuerpo. El núcleo suele ser alargado y se localiza en la porción anterior del organismo. En su interior contiene muchos gránulos de cromatina y un pequeño cariosoma. En el citoplasma aparecen abundantes gránulos de tinción oscura llamados hidrogenosomas, aunque no se visualizan fácilmente en las muestras teñidas con tinción de Giemsa (Hernandez Buelvas, 2021) (véase Fig. 11) o tinción de Papanicolaou (véase Fig. 12). Al contrario, son visibles nítidamente en los microorganismos teñidos con tinción tricrómica. De la parte posterior del cuerpo de *Trichomonas* sobresale un axostilo en forma de bastón. Éste se extiende desde el extremo anterior a tra-



Figura 11. Trofozoítos de *T. vaginalis* en cultivo tenidos con tinción de Giemsa. Se observa un núcleo grande situado en la parte anterior de color más oscuro; un axostilo prominente semejante a un bastón y en punta que se extiende más allá del extremo posterior del cuerpo. Obsérvese un único flagelo de dirección posterior que recorre todo el margen de la membrana ondulante y termina por detrás de la mitad del cuerpo.

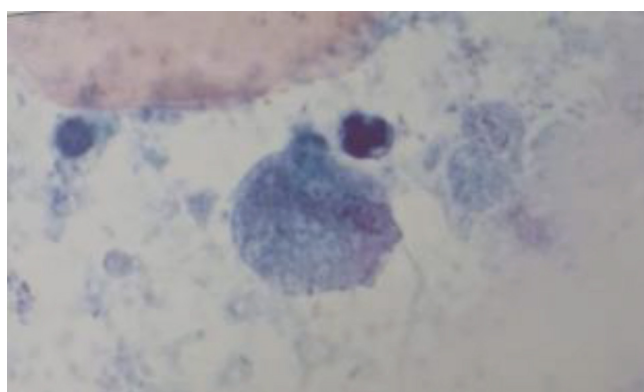


Figura 12. Un único trofozoíto grande de *T. vaginalis* en una extensión de raspado vaginal teñido con el método de Papanicolaou. Muestra un flagelo prominente, un núcleo y muchos gránulos de color rojo (hidrogenosomas). Se observan estos parásitos de forma alargada, y sea aisladamente o agrupados en forma de corona parasitando las células epiteliales.

vés de la mitad del cuerpo y se proyecta desde el extremo posterior. El núcleo de localización anterior contiene un pequeño cariosoma.

### ¿Cómo se detecta en los laboratorios clínicos?

La detección de tricomonas en las secreciones vaginales o uretrales, los raspados, los sedimentos urinarios en las mujeres y las secreciones prostáticas y urinarias de los varones proporcionan un diagnóstico definitivo de la infección por *T. vaginalis*. En las mujeres, el material para el estudio se obtiene mejor con el uso de un hisopo de algodón que se aplica en la vagina. Una muestra del raspado recogido con el ansa se coloca directamente en una gota de solución fisiológica sobre un portaobjetos, se cubre con un cubreobjetos y luego se examina la muestra mediante microscopía óptica de campo claro, de campo oscuro o de contraste de fase, para determinar la presencia de trofozoítos móviles típicos (Zhu et al., 2022). Los microorganismos deben diferenciarse de las células epiteliales escamosas y de los leucocitos polimorfonucleares (PMN), que también se recolectan durante el procedimiento de toma de la muestra. El material que se toma con el hisopo



de algodón debe agitarse con unas pocas gotas de solución fisiológica en un tubo de ensayo pequeño y luego se examina la suspensión por microscopía en un portaobjetos. También se puede utilizar la microscopía de fluorescencia con tinciones vitales como naranja de acridina, aunque no presenta ninguna ventaja sobre las preparaciones directas en fresco. Los frotis teñidos con Giemsa se usan cuando no es factible el examen en fresco inmediato. Las trichomonas pueden observarse en frotis con tinción de Papanicolaou, aunque con frecuencia el procedimiento de tinción altera la morfología de los microorganismos, por lo que dificulta la investigación (Hernandez Buelvas, 2021).

El cultivo de *T. vaginalis* es una prueba valiosa sobre todo cuando la cantidad de inóculo es escasa, considerándose el “*standard gold*” para el diagnóstico de *T. vaginalis*. No obstante, este método está limitado en caso de que haya microorganismos no viables en la muestra, además de que el tiempo de respuesta es relativamente largo –de 2 a 7 días mínimo– (Adjei et al., 2019).

El medio de cultivo líquido Diamond inhibe el crecimiento de levaduras y bacterias, y la lectura microscópica inicial puede hacerse a las 24 horas de la inoculación para detectar microorganismos móviles. Si se obtiene un primer resultado negativo, el medio de cultivo puede mantenerse varios días más y luego reexaminarse para detectar si han crecido microorganismos.

Recientemente, la sensibilidad del diagnóstico de *T. vaginalis* ha mejorado mucho mediante el uso de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para facilitar el diagnóstico y tener una mayor sensibilidad que el examen en fresco o el cultivo. Esta tecnología es costosa y no se emplea de manera rutinaria en los laboratorios clínicos (Adjei et al., 2019).

El aislamiento de *T. vaginalis* en el varón es difícil y se logra mejor mediante el examen de orina o de las secreciones prostáticas. El raspado de la mucosa uretral se examina como preparación en fresco o su inoculación en medio de cultivo son los procedimientos utilizados con mayor frecuencia. Si se examina la orina, la muestra debe tomarse de la primera micción de la mañana – debido a que la primera orina de la mañana es la que contiene un mayor contenido de microorganismos –, con preferencia después de un masaje prostático. El sedimento se examina directamente para determinar la presencia de microorganismos o se colocan en medio de cultivo.

Los trofozoítos de *T. vaginalis* suelen ser difíciles de hallar en las preparaciones en fresco; sin embargo, el uso de métodos de cultivo aumenta las posibilidades de detectar una infección.

### **Tricomoniasis vaginal**

*T. vaginalis*, de distribución global, es responsable de algunas enfermedades de transmisión sexual como vaginitis infecciosa, cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria, cáncer cervical, entre otros (Zhu et al., 2022). La infección vaginal puede variar de asintomática, lo que limita su diagnóstico y facilita la persistencia en el organismo hospedador, perpetuando el ciclo de transmisión del parásito; hasta una vagini-

tis franca asociada con flujo copioso y maloliente (Hernandez Buelvas, 2021). El diagnóstico se basa en el examen en fresco de la secreción vaginal o prostática. Las infecciones se diagnostican con frecuencia mediante cultivo o tinción de Papanicolaou (véase Fig. 12). Al igual que otras tricomonas, el movimiento característico del microorganismo permite el diagnóstico eficaz (Mitchell et al., 2021).

La comprensión del papel que tienen las infecciones por *T. vaginalis* a nivel del cérvix es importante y relevante, planteando así nuevos retos en el abordaje e implementación de estrategias acertadas para mejorar y prolongar la calidad de vida de la población femenina infectada con TV (Hernandez Buelvas, 2021).

Las infecciones sin tratamiento pueden ser persistentes, pudiendo llegar a generar toda una serie de complicaciones que afectan a la calidad de vida de los individuos infectados, como por ejemplo infertilidad, cambios morfológicos en el tejido epitelial cervical, más conocido como endometriosis, síndrome del dolor pélvico crónico, entre otros. Se ha descrito, además, que durante el embarazo puede causar ruptura de las membranas provocando en el neonato bajo peso al nacer, transmisión del parásito de manera vertical provocando enfermedades respiratorias, incluso partos prematuros (Hernandez Buelvas, 2021).

### **DIAGNÓSTICO ETS MEDIANTE BIOLOGIA MOLECULAR**

La reacción en cadena de la polimerasa (*polimerase chain reaction*, PCR, por sus siglas en inglés) es una técnica de biología molecular que se utiliza para amplificar una secuencia de ADN específica. Esta técnica se desarrolló en 1983 por Kary Mullis y fue galardonada con el Nobel de Química en 1993.

La PCR es un proceso químico que se basa en la replicación del ADN y se utiliza en una amplia variedad de aplicaciones, como la identificación de patógenos, la identificación de genes relacionados con enfermedades, la clonación de genes, la secuenciación de ácidos nucleicos, el diagnóstico de enfermedades genéticas, la detección de virus, la identificación de microorganismos y mucho más.

El procedimiento de la PCR comienza con la mezcla de los fragmentos de ADN que se van a amplificar – conocidos como cebadores o primers – con el ADN que se está analizando. Esta mezcla se coloca en una solución salina y se calienta para romper los enlaces de hidrógeno entre los nucleótidos y separar los dos fragmentos de ADN. A continuación, se enfría y se añaden varios reactivos, como la enzima ADN polimerasa, los nucleótidos y los cebadores. Estos reactivos actúan como un catalizador para la duplicación del ADN.

La enzima ADN polimerasa reconoce los cebadores, los une a los fragmentos de ADN y los copia en una cadena de ADN. El proceso se repite varias veces (véase Fig. 13), amplificando la secuencia del ADN específica. Al final del proceso, el ADN se separa de los cebadores y se obtiene una cantidad mucho mayor de la secuencia deseada para facilitar el diagnóstico.

Los pasos generales de la PCR son:

- **Paso 1-Desnaturalización:** El primer paso de la PCR implica la separación de la doble hélice de ADN en dos cadenas simples. Esto se logra calentando la muestra de ADN a una temperatura alta, generalmente entre 95-105 °C.
- **Paso 2-Ensamblaje del cebador:** Una vez que la muestra de ADN se ha desnaturalizado, los tres componentes clave del proceso de PCR se agregan a la mezcla. Estos componentes son los iniciadores o *primers*, la enzima ADN polimerasa y los nucleótidos, que son los bloques de construcción de ADN. Los *primers* son cadenas de ADN de 16-20 nucleótidos que se diseñan para unirse a los extremos de la región de interés del ADN. Esto permite a la enzima ADN polimerasa reconocer el ADN y comenzar su reacción.
- **Paso 3-Síntesis de ADN:** Una vez que se ha unido el primer al ADN, la enzima ADN polimerasa comenzará a leer la secuencia de ADN y añadir nucleótidos a la cadena. Esto se conoce como síntesis de ADN. La enzima ADN polimerasa se mueve a lo largo de la cadena de ADN, añadiendo un nucleótido a la vez. Esta enzima es capaz de leer y sintetizar cadenas de ADN a un ritmo muy alto, lo que permite la producción de muchas copias en un corto período de tiempo.
- **Paso 4-Desnaturalización:** Una vez que la polimerasa ha terminado de añadir nucleótidos, se vuelve a calentar la muestra a una temperatura alta –generalmente entre 95-105 °C–. Esto causa la desnaturalización del ADN, separando nuevamente la doble hélice de ADN en dos cadenas simples.
- **Paso 5-Repetición:** Estos cinco pasos se repiten hasta que se alcance el número deseado de copias. Esta repetición es la clave para producir grandes cantidades de ADN. La cantidad de ADN aumenta exponencialmente con cada ciclo de PCR, permitiendo la generación de miles de copias de una región en particular de ADN en un corto período de tiempo.

Los métodos diagnósticos basados en biología molecular (PCR) tienen una serie de ventajas en comparación con los

métodos diagnósticos clásicos. La PCR es un método rápido y muy sensible para detectar material genético y poder así diagnosticar enfermedades infecciosas más rápida y eficazmente. Se ha sugerido que los métodos diagnósticos que se basan en la amplificación de material genético son casi un 30% más sensibles que otros métodos (Park et al., 2020).

Esta prueba es altamente sensible y específica, y es el método diagnóstico de referencia para la mayoría de las ETS. Otra técnica de biología molecular que se utiliza para detectar ETS es la hibridación in situ (*FISH*), que se utiliza para detectar el ADN de los patógenos en el tejido. Esta técnica es útil para obtener resultados rápidos y para detectar infecciones en el tejido, aunque es más costosa que la PCR.

Debido a la alta probabilidad de coinfección con distintos microorganismos a la vez –por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*– se pueden realizar técnicas PCRs que puedan diagnosticar distintos microorganismos a la vez. Éstas técnicas se llaman *multiplex* PCR. La posibilidad de detectar múltiples patógenos a la vez es una gran ventaja a la hora de determinar el diagnóstico y administrar un tratamiento eficaz. Por este motivo, se han desarrollado una gran cantidad de kits comerciales para diagnósticos diferentes patógenos causantes de ETS a la vez (Park et al., 2020).

Se están desarrollando PCR *multiplex* para diagnosticar múltiples organismos en una sola muestra clínica a partir de una muestra endocervical en pacientes con cervicitis sintomática y asintomática o muestras de orina; lo que podría ser útil para detectar un gran número de microorganismos en una sola prueba y para que los médicos prescriban los tratamientos apropiados para los pacientes de acuerdo con los resultados. Un ejemplo de un kit PCR multiplex comercializado por Vircell®, es el Kit CT/NG/TV/MG REALTIME PCR. Se trata de una PCR multiplex para la detección de ácidos nucleicos de varios microorganismos a la vez: *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae*

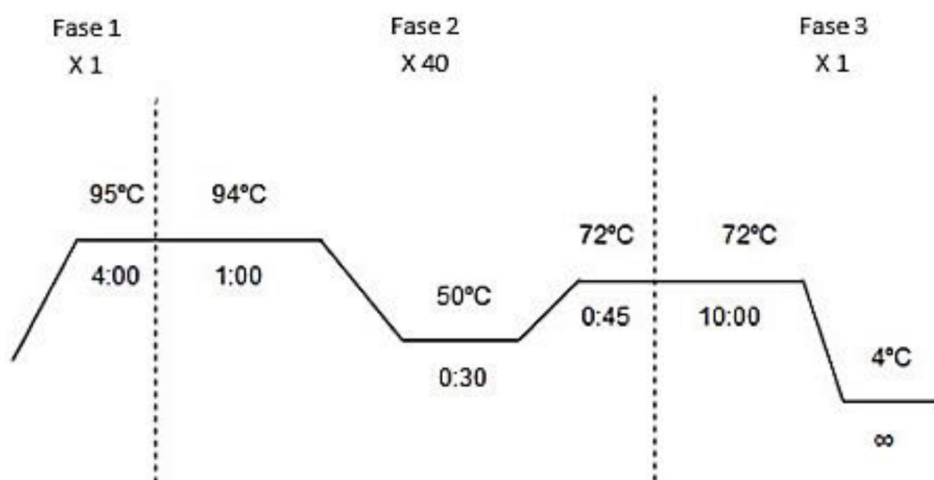


Figura 13. Ejemplo de un proceso de PCR donde se especifican los ciclos realizados, temperaturas y tiempos. La fase 1 corresponde al proceso de desnaturalización para aumento de temperatura. La fase 2 corresponde al proceso de amplificación del material genético (ensamblaje del cebador, síntesis de DNA y desnaturalización). Esta fase es la que se repite unas 40 veces para tener suficiente cantidad de material genético. En cada ciclo se aumenta el material genético 2n. La fase 3 corresponde al proceso final donde se disminuye la temperatura hasta 4°C para mantener estable el material genético que no se degrade. (Elaboración propia).

(NG), *Trichomonas vaginalis* (TV) y *Mycoplasma genitalium* (MG) en orina y exudados endocervicales y perianales en humanos de una misma muestra. Se realiza el análisis simultáneo de estos cuatro patógenos mencionados anteriormente y un control interno para comprobar la integridad del ADN de la muestra y la correcta configuración de la amplificación.

La técnica de PCR multiplex, además puede servir para observar y diagnosticar mejor los casos de coinfección de más de una bacteria (por ejemplo, la coinfección de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, la más común). Se suponía que los diferentes patrones de coinfección establecerían una infección crónica entre los pacientes con cervicitis, además de generar una amenaza de desarrollo de resistencia a los antibióticos, que puede evaluarse mediante una investigación exhaustiva. Con PCR simple no se podría determinar tan fácilmente la coinfección. En 2019, Sharmili Paul y sus colaboradores (Sharmili Paul et al., 2019) realizaron un estudio clínico para la detección de 7 patógenos mediante PCR multiplex (CT, NG, TV, MG, *M. hominis*, *U. urealyticum* y *U. parvum*). Demostraron que los organismos se detectaron de manera eficiente mediante PCR multiplex y se podrían recomendar de forma rutinaria estos análisis en casos de infecciones mixtas (Sharmili Paul et al., 2019).

## CONCLUSIÓN

Las enfermedades de transmisión sexual son un conjunto de enfermedades que afectan a muchas mujeres y hombres alrededor del mundo, por ello lo más importante es tener un protocolo de actuación para diagnosticar y tratar estas infecciones lo más rápido posible y no contribuir así a su propagación. Conseguir una buena calidad de vida para los pacientes es fundamental. Es importante la prevención de estas enfermedades realizando *screenings* en la población para disminuir la incidencia.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) representan una carga mundial importante debido al aumento exponencial en el número de nuevas infecciones (Shamkhi et al., 2022). Más allá del efecto inmediato y los síntomas característicos de las ETS, éstas pueden tener consecuencias graves para el organismo; como aumentar el riesgo de infección por VIH, transmisión vertical de la infección de la madre al hijo durante el embarazo o el parto, pudiendo provocar abortos espontáneos o la muerte prenatal o neonatal, prematuridad natal, insuficiencia ponderal del recién nacido, conjuntivitis neonatal, anomalías congénitas o septicemia. Algunas ETS como la gonorrea y la chlamydia son causas importantes de enfermedad pélvica inflamatoria e infertilidad femenina.

Existen una serie de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades venéreas, como por ejemplo la juventud, *background* familiar, niveles educativos y socioeconómicos, costumbres y características demográficas, multitud de parejas sexuales, entre otros. En un estudio realizado por M. J. Barberá y sus colaboradores (Barberá & Serra-Pladevall, 2019) mostraron que el grupo de edad entre 15 y 24 años

fue el que presentó mayor prevalencia de ETS; seguido de los pacientes entre 25 y 34 años (Barberá & Serra-Pladevall, 2019). Por otra parte, Chemutai y sus colaboradores (Chemutai et al., 2019) demostraron que los jóvenes –grupo de edad entre 20 y 29 años– tienen mayor predisposición de infección por ETS. Además, la juventud es la población más activa sexualmente y suelen tener múltiples parejas sexuales. Tener muchos contactos sexuales aumenta la probabilidad de infección por ETS debido a que hay más posibilidades de encontrarse con una pareja sexual infectada (Chemutai et al., 2019).

Shamkhi y sus colaboradores (Shamkhi et al., 2022) demostraron que el grupo de edad menor a 35 años tienen mayor predisposición a desarrollar enfermedades de transmisión sexual ya que son el grupo de edad más vulnerable. Una posible hipótesis es que el mayor riesgo de infección en mujeres adolescentes puede estar asociado a ciertos aspectos del desarrollo físico que hacen a este grupo más vulnerable a infecciones, incluida la persistencia del epitelio cilíndrico en el cuello uterino; que favorece el crecimiento de bacterias como *C. trachomatis*; y los cambios en la flora vaginal y la producción de moco. Además, los pacientes adultos pueden haber adquirido inmunidad parcial de infecciones antiguas en el pasado (Shamkhi et al., 2022).

Los antecedentes familiares jugaron un papel importante en la herencia de ingresos, así como en la educación y la clase social. En un estudio de Shamkhi y sus colaboradores (Shamkhi et al., 2022) observaron un aumento de la infección de CT en áreas urbanas. Este hecho puede atribuirse a distintos factores como que son las zonas más altamente contaminadas, hay mayor número de población, la multitud facilita la transmisión y aumenta el riesgo de infección y la incidencia de enfermedades de transmisión sexual (Shamkhi et al., 2022). Además, también se observó un aumento de contagios entre las mujeres trabajadoras y estudiantes. Una posible hipótesis es que, dado el gran volumen de trabajo, estrés físico y psicológico debido a la competición laboral; aumenta el estrés y el nivel de vida en la sociedad, provocando impactos importantes en la salud. El estrés puede provocar un aumento de cortisol en el organismo, así como pueden provocarse cambios en la respuesta inmune del organismo, incluyendo el nivel de marcadores inmunológicos asociados a actividades del sistema neuroendocrino, afectando a los niveles de catecolaminas y corticoesteroides. Todo este aumento del estrés provoca cambios en los ROS y sistemas antioxidantes del organismo, dando lugar a un mayor número de infecciones (Ray et al., 2022; Shamkhi et al., 2022).

Por otra parte, el estudio realizado por Zhu y sus colaboradores en 2022 (Zhu et al., 2022) demostraron que los factores relacionados con la infección por *Trichomonas vaginalis* incluían un nivel educativo e ingresos económicos más bajos. Los casos más frecuentes de infección por TV fueron entre las mujeres con ingresos familiares por debajo del nivel medio. Su hipótesis fue que, al tener una educación más baja, las mujeres pueden no tener conocimientos sobre TV u otras enfermedades de transmisión sexual, y por lo tanto no son tan conscientes de la importancia del uso correcto, habitual y consistente de

los profilácticos. Entre las mujeres con un alto nivel educativo, casi la mitad (46,34%) informaron que si usaban profilácticos regularmente. Se mostró una baja tasa del uso de preservativos en mujeres con bajo nivel educativo (11,30%). Otra potencial razón es que las mujeres con bajo nivel educativo y socioeconómico no se dan cuenta de la necesidad de buscar atención médica al experimentar sintomatología relacionada con la infección de *T. vaginalis*, debido al conocimiento limitado sobre la enfermedad (Zhu et al., 2022). Otro estudio realizado por Barbosa y sus colaboradores (dos Santos Barbosa et al., 2020) reportaron que el uso de preservativos era un factor que protegía a las personas de infecciones de *T. vaginalis*. En este estudio, las mujeres que no usaban preservativo tenían una probabilidad mayor –casi el doble– de infectarse con *T. vaginalis* de las personas que sí usaban protección (dos Santos Barbosa et al., 2020).

Especulativamente, sugeriríamos que la marcada disparidad podría deberse en parte a la transmisión continua de parejas sexuales asintomáticas. Si el paciente no tiene conocimiento de la infección, las parejas sexuales asintomáticas transmiten fácilmente *T. vaginalis* a las mujeres durante los encuentros sexuales.

La mayoría de las ETS son asintomáticas y cuando si existen síntomas, éstos pueden ser inespecíficos. En este trabajo se han expuesto cuatro microorganismos causantes de ETS. El hecho de que las infecciones por estos microorganismos comparten algunos síntomas y signos clínicos, pone de manifiesto la importancia de un diagnóstico clínico rápido y preciso.

Uno de los métodos de diagnóstico más ampliamente usado en los laboratorios clínicos es el cultivo microbiológico. Cabe destacar que el éxito o fracaso de estas técnicas más conservadoras podría verse afectada por la recolección inadecuada de muestras, el almacenamiento y/o transporte incorrecto, materiales tóxicos en la muestra recolectada; así como un erróneo procesamiento de la misma, provocando crecimiento excesivo en el cultivo debido a agentes comensales o a la baja sensibilidad del cultivo y la facilidad de contaminación del mismo (Shamkhi et al., 2022). Otra de las desventajas a la hora de decantarse por el cultivo microbiológico es el elevado tiempo de respuesta provocado por condiciones externas al laboratorio. Cada bacteria tiene su propio tiempo de crecimiento, por ejemplo, *Mycoplasma genitalium* tarda unos 20 días en crecer en una placa de cultivo (Miyake et al., 2019). Otra de las desventajas a la hora de realizar cultivos microbiológicos son las condiciones con las que se tienen que incubar las bacterias. Hay bacterias con pocos requerimientos nutricionales y que son capaces de crecer en placas más comunes. En cambio, hay microorganismos como *N. gonorrhoeae* que son bacterias fastidiosas y necesitan unos requerimientos especiales como atmósfera con un contenido de 5-10% de CO<sub>2</sub> y necesidades nutricionales especiales como medios con cisteína, glucosa, lactato o piruvato como fuente de carbono (Malek et al., 2021). Las dificultades en la estandarización, la intensidad del trabajo y el tiempo de respuesta prolongado son desventajas adicionales a los métodos diagnósticos tradicionales.

Debido a la falta de recursos en determinados países, no se suelen realizar pruebas analíticas para diagnosticar en-

fermedades de transmisión sexual, sino que se intentan detectar grupos con determinados signos y síntomas fácilmente reconocibles para prescribir un tratamiento adecuado. Este método –llamado manejo sindrómico– se basa en el uso de determinados algoritmos clínicos y protocolos que permite a los sanitarios diagnosticar determinadas infecciones a partir de los síndromes observados; por ejemplo, flujos vaginales, secreciones uretrales, úlceras anogenitales, entre otros. El manejo sindrómico es sencillo y permite prescribir un tratamiento rápido y eficaz a los usuarios sintomáticos evitando así las pruebas diagnósticas caras o de difícil accesibilidad. No obstante, cabe recordar que la mayoría de las ETS son asintomáticas, por lo que este enfoque puede dar lugar a tratamientos innecesarios o que no se ofrezca el tratamiento a los pacientes asintomáticos que sí lo necesiten (Rivillas-García et al., 2020). En los últimos años se está observando un aumento de la farmacoresistencia por parte de determinadas bacterias como *Mycoplasma genitalium* (Ovens et al., 2020) o *N. gonorrhoeae* (Malek et al., 2021); debido a éstos posibles tratamientos innecesarios como consecuencia de un manejo sindrómico erróneo. Por ello, la OMS recomienda a los países que mejoren los protocolos del manejo sindrómico mediante la incorporación gradual de análisis de laboratorio que sirvan para apoyo al diagnóstico clínico. En países o entornos donde se disponga de pruebas moleculares de calidad garantizada, se recomienda tratar a las ETS en base a los resultados obtenidos en dichas pruebas debido a que el resultado es más eficaz y preciso.

En los países con un gran número de ingresos y nuevos contagios de infecciones de transmisión sexual, se utilizan pruebas diagnósticas precisas para detectarlas como por ejemplo las técnicas moleculares como la PCR, ampliamente utilizada en los laboratorios clínicos. En los últimos años han ido estudiándose e implementándose protocolos que han mejorado enormemente el diagnóstico clínico de las ETS. Son pruebas muy útiles para detectar las infecciones de transmisión sexual asintomáticas. Sin embargo, en los países con ingresos bajos o medianos, éstas pruebas de laboratorio no suelen estar disponibles. Además, son pruebas más costosas y poco accesibles en estos países (Park et al., 2020; Sharmili Paul et al., 2019). Por este motivo, se están desarrollando cada vez más test rápidos para detectar en pocos minutos si existe infección para poder aplicar el tratamiento más adecuado. Si bien es cierto que estas pruebas rápidas son más económicas y dan resultados rápidos, la sensibilidad de éstos deja mucho que desear. Aún se deben realizar más estudios para intentar abaratar los costes de la PCR y poder introducirla como el método diagnóstico por excelencia de enfermedades de transmisión sexual.

En muchos países, los servicios sanitarios de enfermedades de transmisión sexual a menudo están bastante desatendidos y carecen de financiación suficiente. Debido a ello, los cribajes masivos para la detección de infecciones asintomáticas serían complicados además de sufrir escasez de personal capacitado, servicios limitados de laboratorio y suministros insuficientes de medicamentos apropiados. Los servicios de detección y tratamiento de las ETS siguen siendo insuficientes. Los pacientes que necesitan someterse a pruebas de detección de enferme-



dades venéreas y el tratamiento pertinente se enfrentan a muchos obstáculos. Cabe mencionar, además, la escasez de recursos, la estigmatización de las ETS, la baja calidad de los servicios y, a menudo, los gastos por cuenta propia del paciente (Rivillas-García et al., 2020). Los clusters de población con tasas más altas de enfermedades de transmisión sexual –como los trabajadores sexuales, las poblaciones nómadas, los países tercermundistas, entre otros– carecen con frecuencia de acceso a servicios de salud apropiados y adaptados a ellos (Sharmili Paul et al., 2019).

Haciendo referencia al tratamiento, las ETS bacterianas como las causadas por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y *M. genitalium*; y las infecciones parasitarias como la tricomoniasis se suelen curar con pautas antibióticas de una sola dosis. Es importante mencionar que, en los últimos años, se ha observado un aumento de resistencias a antibióticos (RAM) y ha limitado así las opciones de tratamiento (Rivillas-García et al., 2020). La resistencia antimicrobiana ocurre cuando se exponen microorganismos a antibióticos y éstos sobreviven, cuando en condiciones normales, los microbios morirían o detendrían su crecimiento. La RAM se acelera debido al uso inapropiado de medicamentos antibióticos, prescripciones incorrectas, *mala praxis* y un manejo sintomático incorrecto. En el programa de vigilancia de las resistencias a *Neisseria gonorrhoeae* a los antimicrobianos se han observado índices elevados de resistencia a muchos antibióticos, como las quinolonas, azitromicina y las cefalosporinas de amplio espectro. Por ese motivo, el tratamiento para *N. gonorrhoeae* es complicado debido a la elevada capacidad que tiene esta bacteria para desarrollar farmacorresistencia (Rivillas-García et al., 2020). También se han observado resistencias a patógenos causantes de otras ETS, como la provocada por *Mycoplasma genitalium* (Gullsby et al., 2021; Tickner et al., 2022), aunque es menos frecuente.

Cabe destacar que hay vacunas seguras eficaces para ETS víricas como la hepatitis B o la infección por virus del papiloma humano (VPH), pero aún no se han desarrollado vacunas eficaces para infecciones bacterianas. Es necesario seguir investigando sobre este tipo de vacunas ya que sería una manera de disminuir el número de infecciones de transmisión sexual en la población mundial. Existen otras intervenciones para prevenir algunas ETS como el empleo de microbiocidas o el tratamiento de las parejas sexuales ya que para interrumpir la transmisión de las ETS y prevenir la reinfección, es importante incluir en el manejo de todos estos casos. Cabe destacar que algunas mujeres infectadas podrían sufrir episodios repetidos de infección con CT (Shamkhi et al., 2022). Siguen en curso los ensayos clínicos para evaluar el beneficio de la profilaxis anterior a exposición y posterior en relación con las ETS y su potencial inocuidad con respecto a la resistencia a los antimicrobianos.

En base a todo lo descrito anteriormente, emergen una serie de recomendaciones para ayudar a disminuir la prevalencia de enfermedades de transmisión sexual en el mundo:

A. Necesidad de crear conciencia sobre la importancia de una salud sexual y reproductiva segura. Es importante promover que los servicios de salud aumenten el conocimiento en la población sobre las ETS, el uso apropiado de medicamentos antibióticos, prescripciones correctas

y buenas prácticas para el control de infecciones para concienciar a la población.

- B. Aportar mayor cantidad de información sobre el manejo y la atención de enfermedades venéreas con un enfoque para la población en general. Es importante priorizar intervenciones en derechos sexuales y reproductivos basados en las necesidades y circunstancias de cada individuo por separado; es decir, tanto para aquellas personas que acceden a información de calidad sobre la prevención de ETS como para aquellas personas que no reciben suficiente información.
- C. Mejorar los sistemas de información y prescripción sobre medicamentos y resistencias microbianas. La recolección de datos e información ayudan a mejorar la cadena de suministro y aseguran la disponibilidad y el uso apropiado de los medicamentos. Es necesario integrar, monitorizar y establecer estándares y protocolos para el uso de antibióticos. Fortalecer la vigilancia en salud pública, planificación, tratamiento y prevención de ETS. Apoyar futuras investigaciones en nuevos métodos diagnósticos y farmacorresistencias para intentar reducir costes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adjei, C., Boateng, R., Dompok, A., Okyere, B., & Owiredu, E. W. (2019). Prevalence and the evaluation of culture, wet mount, and ELISA methods for the diagnosis of Trichomonas vaginalis infection among Ghanaian women using urine and vaginal specimens. *Tropical Medicine and Health*, 47(1). <https://doi.org/10.1186/S41182-019-0162-9>
2. Arguello Organista, L. A. (2022). Profilaxis oftálmica como recomendación para la práctica durante el periodo de transición en el recién nacido. In Universidad Antonio Nariño. <http://repositorio.uan.edu.co/handle/123456789/7166>
3. Azmakan, R., Yazdi, R. S., Farahi, F., Esmaeili, V., Kazem Bidoki, S., & Jafari, S. (2020). The Effect of post Chlamydia Trachomatis Infection treatment on Reactive 2 Oxygen Species and Sperm Parameters of Infertile Men. <https://doi.org/10.1101/2020.10.21.349811>
4. Barberá, M. J., & Serra-Pladevall, J. (2019). Gonococcal infection: An unresolved problem. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37(7), 458–466. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2018.12.008>
5. Bustos, R., Kinzel, F., Luzoro, A., Bobadilla, F., Apey, L., & Bustos Macaya, R. (2022). Lymphogranuloma venerous genital in men who have sex with men: a non-imported case report in Chile. *Rev Chilena Infectol*, 39(3), 340–344. [www.revinf.cl](http://www.revinf.cl)Caso Clínico Linfogranulomavenéreo genital en un hombre que tiene sexo con hombre: reportado de caso no importado en Chile
6. Chemutai, P., Ramesh, F., & Onyango, F. K. (2019). Assessment of the Prevalence of Chlamydia trachomatis Infection in Donated Blood at Regional Blood Transfusion Centre, Eldoret, Kenya. *International Journal of*

- Biochemistry Research & Review, 24(4), 1–7. <https://doi.org/10.9734/ijbcrr/2018/45253>
7. Cina, M., Baumann, L., Egli-Gany, D., Halbeisen, F. S., Ali, H., Scott, P., & Low, N. (2019). Mycoplasma genitalium incidence, persistence, concordance between partners and progression: Systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections*, 95(5), 328–335. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053823>
  8. Dimarco, D. E., Urban, M. A., MCGowan, J. P., Fine, S. M., Vail, R., Merrick, S. T., Radix, A. E., Charles, A. J., Gonzalez, J., Hoffmann, C. J., & Dimarco, D. (2022). M. genitalium Management in Adults. [www.hivguidelines.org](http://www.hivguidelines.org)
  9. Dimond, Z., Bauler, L. D., Zhang, Y., Carmody, A., & Hackett, T. (2022). Chlamydia trachomatis Alters Mitochondrial Protein Composition and Secretes Effector Proteins That Target Mitochondria. *MSphere*. <https://doi.org/10.1128/MSPHERE.00423-22>
  10. dos Santos Barbosa, M., Andrade De Souza Id, I. B., Cristina, E., Schnauffer, S., Ferreira Da Silva, L., Carvalho, C., Gonç Alvesid, M., Simionattoid, S., & Marchioroid, S. B. (2020). Prevalence and factors associated with Trichomonas vaginalis infection in indigenous Brazilian women. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240323>
  11. Grande Pérez, S., & Castro, A. P. (2022). TRABAJO DE FIN DE MÁSTER en Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA FRAGMENTACIÓN ESPERMÁTICA Y SU RELACIÓN CON LA INFERTILIDAD.
  12. Gullsby, K., Lindh, L., Adriaenssens, R., & Herrmann, B. (2021). Comparison of three real-time PCR methods for detection of macrolide-resistant Mycoplasma genitalium in Sweden. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 100(3), 115349. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115349>
  13. Gutiérrez-Campos, R., Gutiérrez-Santillán, E. A., Bravo-Aguirre, D. E., Robles-Martinez, M. del C., Cumplido-Mier, C. D., & Rosas-Cabral, A. (2019). Asociación entre aborto temprano e infección por Chlamydia trachomatis en Aguascalientes, Mexico. *Rev. Med Inst Mex Seguro Soc*, 58(21–7).
  14. Hernandez Buelvas, L. D. (2021). Persistencia y depuración de Trichomonas vaginalis en una cohorte de mujeres colombianas. Universidad Nacional de Colombia.
  15. Infographic: Sexually transmitted infections: a long-standing and ongoing threat for public health. (2021). <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infographic-sexually-transmitted-infections-long-standing-and-ongoing-threat>
  16. Jahnke, R., Matthiesen, S., Zaack, L. M., Finke, S., & Knittler, M. R. (2022). Chlamydia trachomatis Cell-to-Cell Spread through Tunneling Nanotubes. *Microbiology Spectrum*. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02817-22>
  17. Lifeder. (2022, April 22). Mycoplasma. <https://www.Lifeder.Com/Mycoplasma/>
  18. Lucía, O., & Ortiz, O. (2020). Chlamydia trachomatis causante de infertilidad y daño ocular. Universidad Santo Tomas. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.27814.75840>
  19. Malek, A., Patel, J., & Singh Rajput, D. (2021). A Review on Antimicrobial Resistant Gonorrhoea. *IJESIR* International Journal of Science and Innovative Research. <https://www.ijesir.org>
  20. Mitchell, C. M., Anyalechi, G. E., Cohen, C. R., Haggerty, C. L., Manhart, L. E., & Hillier, S. L. (2021). Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking beyond Gonorrhoea and Chlamydia. *Journal of Infectious Diseases*, 224, S29–S35. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab067>
  21. Miyake, M., Ohnishi, K., Hori, S., Nakano, A., Nakano, R., Yano, H., Ohnishi, S., Owari, T., Morizawa, Y., Itami, Y., Nakai, Y., Inoue, T., Anai, S., Torimoto, K., Tanaka, N., Fujii, T., Furuya, H., Rosser, C. J., & Fujimoto, K. (2019). Mycoplasma genitalium infection and chronic inflammation in human prostate cancer: Detection using prostatectomy and needle biopsy specimens. *Cells*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/cells8030212>
  22. Moazenchi, M., Totonchi, M., Salman Yazdi, R., Hratian, K., Mohseni Meybodi, M., Ahmadi Panah, M., Cherazi, M., & Mohseni Meybodi, A. (2018). The impact of Chlamydia trachomatis infection on sperm parameters and male fertility: A comprehensive study. *International Journal of STD & AIDS*, 29(5), 466–473. <https://doi.org/10.1177/0956462417735245>
  23. Nekmat, N. W., Amin Nordin, S., Manaf, R. A., & Tusi-min, M. (2020). Prevalence of Chlamydia trachomatis among Subfertile Couples of LPPKN Subfertility Clinic. In *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* (Vol. 16, Issue SP1).
  24. Ovens, K. J., Reynolds-Wright, J. J., Cross, E. L. A., Rickwood, L., Hassan-Ibrahim, M. O., & Soni, S. (2020). High rates of treatment failure for Mycoplasma genitalium among men and women attending a sexual health clinic. In *BMJ Sexual and Reproductive Health* (Vol. 46, Issue 2, pp. 132–138). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjshr-2019-200384>
  25. Park, S. H., Hwang, K. A., Ahn, J. H., & Nam, J. H. (2020). Evaluation of multiplex polymerase chain reaction assay for the simultaneous detection of sexually transmitted infections using swab specimen. *Journal of Bacteriology and Virology*, 50(1), 44–54. <https://doi.org/10.4167/jbv.2020.50.1.044>
  26. Ray, A., Bhati, T., Pradhan, D., Arora, R., Parvez, S., & Rastogi, S. (2022). Aberrant gene expression of superoxide dismutases in Chlamydia trachomatis-infected recurrent spontaneous aborters. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18941-y>
  27. Rivillas-García, J. C., Sanchez, S. M., & Rivera-Montero, D. (2020). Social inequalities related to antimicrobial resistance in N. gonorrhoeae in Colombia. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 44(1). <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.49>

28. Shamkhi, G. J., Alkhuzai, R. A. H., & Al-Shukr, N. M. K. (2022). Molecular Genotyping of Chlamydia trachomatis in Iraqi Married Pregnant and Non-Pregnant Women. *Archives of Razi Institute*, 77(2), 761–769. <https://doi.org/10.22092/ARI.2022.357121.1978>
29. Sharmili Paul, Sharmeen Ahmed, Shaneda Anwar, Lima Rahman, & Zubair Shams. (2019). Simultaneous Detection of Seven Pathogens of Cervicitis Among Young Female Sex Workers by Multiplex Real Time PCR in Dhaka, Bangladesh.
30. Tickner, J. A., Bradshaw, C. S., Murray, G. L., Whiley, D. M., & Sweeney, E. L. (2022). Novel probe-based melting curve assays for the characterization of fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(6), 1592–1599. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac097>
31. Virginia Pinzón-Fernández, M., Caldas-Arias, L., Stiven Burgos, A., Sofía Ibarra-Gimbuel, D., & Valencia-Mesa, C. (2019). Mecanismos de patogenicidad y respuesta inmune de la infección por *Chlamydia trachomatis* y su relación con cáncer cervical Pathogenicity mechanisms and immune response for *Chlamydia trachomatis* and its relationship with cervical cancer. *Rev CES Med*, 33(1), 51–59. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.33.1.6>
32. Zhu, X., Liu, L., Yixi, L., Yang, Y., Zhang, Y., Yang, Z., Chen, H., Dong, J., & Yang, S. (2022). The prevalence and risk factors of *Trichomonas vaginalis* in Wuhan and the Tibetan area, China: a two-center study. *Parasitology Research*. <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07726-x>
33. Zúñiga Carrasco, I. R., & Lozano, J. C. (2018). *Mycoplasma genitalium*: un patógeno emergente de transmisión sexual (Vol. 31). [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)Financiamiento:Ninguno.Conflicto de intereses:Ninguno. Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rlip>