



VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia  
Programa de Doctorado en Medicina

TESIS DOCTORAL

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,  
CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS  
DE LOS PACIENTES DE LA UNIDAD  
DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA**

**JORGE MAGDALENO TAPIAL**

Licenciado en Medicina y Cirugía

Directores

**Profesora Dra. Amparo Pérez Ferriols**

Profesora Asociada de Dermatología y Venereología  
del Departamento de Medicina  
Facultad de Medicina de la Universitat de València

**Profesor Dr. Pablo Hernández Bel**

Profesor Asociado Asistencial de Dermatología y Venereología  
del Departamento de Medicina  
Facultad de Medicina de la Universitat de València





VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA

*Facultat de Medicina i Odontologia*  
*Programa de Doctorado en Medicina*

# **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES DE LA UNIDAD DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA**

TESIS DOCTORAL

**JORGE MAGDALENO TAPIAL**

Licenciado en Medicina y Cirugía

Directores

**PROFESORA DRA. AMPARO PÉREZ FERRIOLS**

Profesora Asociada de Dermatología y Venereología  
del Departamento de Medicina

Facultad de Medicina de la *Universitat de València*

**PROFESOR DR. PABLO HERNÁNDEZ BEL**

Profesor Asociado Asistencial de Dermatología y  
Venereología del Departamento de Medicina

Facultad de Medicina de la *Universitat de València*

Valencia, junio 2021



D<sup>a</sup> Amparo Pérez Ferriols, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Asociada de Dermatología y Venereología del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la *Universitat de València*.

D. Pablo Hernández Bel, Doctor por la Universitat de València y Profesor Asociado asistencial de Dermatología y Venereología del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la *Universitat de València*.

#### CERTIFICAN:

Que la presente tesis “Características epidemiológicas, clínicas, y microbiológicas de los pacientes que consultan en la Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual del Hospital General Universitario de Valencia”, presentada por D. Jorge Magdaleno Tapial para optar al grado de Doctor por la *Universitat de València*, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Servicio de Dermatología y Venereología del Hospital General Universitario de Valencia, reuniendo las condiciones científicas para su presentación, lectura y defensa pública.

Fdo. A. Pérez Ferriols

Fdo. P. Hernández Bel



# TABLA DE CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>9</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>Introducción histórica</b> .....	<b>17</b>
Sífilis o Lúes.....	18
Gonorrea o Blenorrea .....	20
Condilomas acuminados o verrugas genitales .....	21
Herpes genital .....	22
Virus de la inmunodeficiencia humana.....	23
<b>Descripción de las principales ITS</b> .....	<b>24</b>
Condiloma acuminado.....	24
Uretritis.....	31
Uretritis gonocócica .....	32
Uretritis no gonocócica.....	35
Herpes genital .....	37
Sífilis .....	41
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	50
<b>Unidades de Infecciones de Transmisión Sexual en España</b> .....	<b>51</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b> .....	<b>59</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>63</b>
<b>Ámbito del estudio</b> .....	<b>63</b>
<b>Diseño del estudio</b> .....	<b>63</b>
<b>Variables del estudio</b> .....	<b>64</b>
<b>Descripción de la toma de muestras</b> .....	<b>65</b>
<b>Seguimiento de los pacientes</b> .....	<b>67</b>
<b>Análisis estadístico</b> .....	<b>67</b>
<b>Estadística descriptiva</b> .....	<b>67</b>
<b>Estadística analítica</b> .....	<b>68</b>

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>71</b>
<b>Población del estudio .....</b>	<b>71</b>
<b>Descripción de la muestra .....</b>	<b>71</b>
<b>Condilomas acuminados.....</b>	<b>77</b>
<b>Uretritis .....</b>	<b>82</b>
<b>Herpes genital .....</b>	<b>89</b>
<b>Sífilis.....</b>	<b>91</b>
<b>Otras infecciones de transmisión sexual .....</b>	<b>97</b>
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana de novo .....	97
Linfogranuloma venéreo .....	99
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>103</b>
<b>Población estudiada .....</b>	<b>103</b>
<b>Condiloma acuminado .....</b>	<b>105</b>
<b>Uretritis .....</b>	<b>109</b>
<b>Herpes genital .....</b>	<b>112</b>
<b>Sífilis.....</b>	<b>116</b>
<b>Otras infecciones de transmisión sexual .....</b>	<b>119</b>
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de novo .....	119
Linfogranuloma venéreo .....	120
<b>Limitaciones.....</b>	<b>123</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>127</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>131</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>151</b>



# **AGRADECIMIENTOS**



# AGRADECIMIENTOS

A mi Directora de Tesis, Prof. Dra. Amparo Pérez, por su impecable trabajo como Jefe de Servicio, por enseñarme el arte de la medicina cuando tenemos delante un paciente. Gracias a su experiencia investigadora y su excelencia para hacer las cosas bien ha sido posible sacar esta tesis adelante.

A mi Director de Tesis, Dr. Pablo Hernández Bel, gracias por llevarme de la mano durante toda la residencia, por su empuje para sacar y publicar proyectos y por su amistad.

A todo el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario, por inculcarme el amor por los pacientes y por la dermatología. Especial mención a los residentes, a menudo infravalorados pero un pilar fundamental para la actividad normal de cualquier hospital y, en particular, para el desarrollo de esta tesis.

A mi familia, padres y hermana, abuela, tías y tíos, primas y primos. A los que no están. Vuestra capacidad de superar adversidades con amor y coraje ha sido ejemplo para realizar este proyecto. A Cristina, mi futuro, gracias por impulsarme en la recta final.

A mi hija Arwen, mi motivo de levantarme cada mañana.



# ABREVIATURAS



# ABREVIATURAS

ETS	enfermedades de transmisión sexual
ITS	infecciones de transmisión sexual
OMS	organización mundial de la salud
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	virus del papiloma humano
ADN	ácido desoxirribonucleico
VHS	virus herpes simplex
EPI	enfermedad pélvica inflamatoria
TAR	tratamiento antirretroviral
HSH	hombres que tienen sexo con hombres
UITS	unidades específicas de ITS
CDC	centers for disease control and prevention
IGD	infección gonocócica diseminada
PrEP	profilaxis pre-exposición VIH
ADN	ácido desoxirribonucleico
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
UG	uretritis gonocócica
UNG	uretritis no gonocócica
LGV	linfgranuloma venéreo
LCR	líquido cefalorraquídeo

VDRL	<i>venereal Disease Research Laboratory</i>
RPR	<i>rapid Plasma Reagin</i>
CT-LGV	<i>chlamydia trachomatis</i> asociada a LGV
MU	millones de unidades
CHGUV	consorcio Hospital General Universitario de Valencia
UEI	unidad de enfermedades infecciosas
EDO	enfermedades de declaración obligatoria



# INTRODUCCIÓN



# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

El hombre ha tratado de encontrar placer y bienestar biológico, psicológico y social por diversos medios a lo largo de la historia. El papel de la sexualidad en la obtención de placer, en particular, se ve reflejado en diferentes culturas, experiencias y teorías a través de múltiples expresiones. Vale recordar, a modo de ejemplos, los diversos libros hindúes sobre el sexo y sus posiciones, los templos erigidos en devoción al coito, Sigmund Freud y sus teorías relacionadas, entre otros. De la mano de este pilar de nuestra evolución, caminando a la par, las enfermedades de transmisión sexual (ETS) o infecciones de transmisión sexual (ITS), término preferido actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), han acompañado desde siempre a esta cualidad humana y han constituido uno de los primeros problemas de salud pública que se conocen (1).

Históricamente, las enfermedades venéreas han sido objeto de investigación. Desde considerarse un castigo divino hasta representar una penitencia en vida por las acciones indignas e inmorales que tenía un individuo o emplearse para estigmatizar una determinada raza o religión. A pesar de que son muchas las ITS descritas en la actualidad, la gonorrea, la sífilis, los condilomas acuminados y, más recientemente, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son las cuatro que han captado la atención en el curso de la historia, tanto por las connotaciones individuales y sociales como por las cifras de incidencia que han alcanzado (2).

Las ITS, antiguamente conocidas como *Morbus Incidens* por los romanos, a finales del siglo XVI fueron llamadas por Jacques de Bethencourt enfermedades venéreas. El término venérea, procede

de Venus, diosa romana de la belleza, del amor y de la fecundidad, versión latina de la diosa griega del amor, llamada Afrodita. Son enfermedades que necesitan del contacto íntimo-sexual para su contagio y propagación (3).

### Sífilis o Lúes

La palabra sífilis proviene del nombre «Syphilo», pastor y protagonista del poema del médico italiano Gerónimo o Girolamo Fracastoro (1478-1553), quien relata como Syphilo fue castigado por «llevar una vida inmoral y llena de vicios». Etimológicamente lúes proviene del latín y significa epidemia (2).

El origen y antigüedad de la sífilis representan una de las controversias no resueltas más importantes en la historia de la medicina, principalmente desde el descubrimiento de América por Cristóbal Colón en 1492, debido tanto a su rápida propagación por toda Europa como por las características clínicas estigmatizantes. Las teorías que explican el posible origen de la sífilis se dividen básicamente en las que sustentan que ésta existía mucho antes del descubrimiento de América (teoría precolombina) y las que sustentan que la enfermedad se generó en el Nuevo Mundo y fue llevada posteriormente a Europa por la tripulación de Colón (teoría del Nuevo Mundo o colombina). Hay autores que proponen que ambas teorías podrían ser correctas exponiendo que diferentes condiciones ecológicas producirían distintos tipos de treponematosis y con el tiempo generarían enfermedades relacionadas pero diferentes. Algunos autores españoles daban como cierta la versión de que la sífilis era originaria de América, hasta el punto de que inicialmente la llamaron «Enfermedad de las Indias», colocando a la opinión pública española y europea en contra de los indígenas americanos (4).

A lo largo de la historia, varios personajes o líderes de la vida religiosa y social han sido estigmatizados con la enfermedad, en muchas ocasiones modificando la opinión pública e influyendo en cambios sociales o religiosos, como por ejemplo el Papa Julio II o Lorenzo de Médicis (5).

El nombre de «mal francés» fue adquirido tras la llegada en 1495 del ejército francés a la península napolitana, junto con mercenarios y prostitutas, propagando la epidemia sifilítica primero en Italia y posteriormente en toda Europa. Gabriele Falloppio, cirujano y anatomista italiano del Siglo XVI, ideó una protección individual frente al «mal francés» consistente en un corte de lino en forma de saco empapado en mercurio, antecesor del moderno preservativo. El «Martirio del Mercurio» fue sufrido por todos aquellos que se sometían a tratamiento por enfermedades venéreas, específicamente por sífilis. Se administraba por vía oral, mediante fricciones, por inyección intramuscular o por inhalación de vapores de mercurio. Luego el paciente era sometido a baños de vapor o cubierto con mantas gruesas. Según algunos autores, el dolor físico y las secuelas causadas por el tratamiento propiciaban una purga a los pecados cometidos («por una noche con Venus, toda una vida con Mercurio», en alusión directa a los efectos devastadores de los devaneos sexuales al ser tratados con medicamentos mercuriales) (2).

A mediados del siglo XVI la Iglesia católica propuso la abstinencia sexual como argumento lógico para combatir la sífilis, la cual se había convertido en un problema de salud pública. El papa Paolo IV decretó la expulsión de las prostitutas de Roma y del Estado Pontificio. Sin embargo, debido a las acaloradas protestas del pueblo, se tuvieron que buscar localidades al otro lado del río Tíber (hoy en día la barriada de *Trastevere*), donde Carlos I de España tuvo que «tolerar» la construcción de casas para tal fin, denominándose «casas de tolerancia» (2) (modelo también vigente en España hasta que el régimen franquista las suprimió en 1956) (6).

Un factor fundamental en el aumento de la prevalencia e incidencia de la sífilis en la Inglaterra del siglo XVI fue que los jóvenes de las zonas rurales (que representaban el 80%) exentos del peligro de la sífilis y no promiscuos, se comenzaron a trasladar a las grandes ciudades, lo que se convertiría en la base fundamental del aumento de la incidencia y prevalencia de la sífilis (2). Era tan usual presentar sífilis en el siglo XVI que el humanista Erasmo de Rotterdam decía cínicamente: «Un hombre noble sin sífilis o no era demasiado noble o no era demasiado hombre» (5).

El microorganismo responsable de la enfermedad fue observado por primera vez el 3 de marzo de 1905 en Berlín por el zoólogo Fritz Schaudinn, en una muestra recogida por el dermatólogo Erich Hoffman. Lo denominaron *Spirochaeta pallida*, por su escasa apetencia por los colorantes, siendo llamado posteriormente *Treponema pallidum* (7).

A principios del siglo XX la incidencia de sífilis en Europa estaba en aumento, estimándose que el 10% de la población tenían la infección por *Treponema pallidum*. En esta época se realizaban extensas campañas sanitarias en los países europeos orientadas a disminuir la incidencia de casos (2).

En 1909 el bacteriólogo alemán Paul Ehrlich sintetizó el Salvarsán («arsénico que salva»), un compuesto orgánico del arsénico, concebido específicamente para el tratamiento de la sífilis y que se convirtió en uno de los primeros fármacos sintéticos eficaces. En 1928, el doctor Alexander Fleming descubre de forma casual la penicilina. Esta nueva arma terapéutica fue de gran ayuda para las ETS, especialmente para la sífilis a partir de 1943, siendo el tratamiento de elección en cualquiera de sus formas desde entonces hasta la actualidad. Sin embargo, esta información fue ocultada durante el «Experimento Tuskegee», llevado a cabo en Alabama (EEUU) entre 1932 y 1972, con el fin de conocer la evolución natural de la sífilis. En este estudio participaron 600 sujetos afroestadounidenses (400 enfermos y 200 controles) los cuales no recibieron ningún tratamiento efectivo contra la sífilis, lo que derivó en importantes implicaciones legales y éticas (7).

## Gonorrea o Blenorrea

La palabra gonorrea proviene del latín *gonorrhoea*, y a su vez ésta del griego *gonorrhoeia*, de *gonos*, esperma y *rhêo*, fluir. Significa literalmente «flujo mucoso», siendo Galeno el primero que le da este nombre en el año 200 d.C. En los tratados médicos árabes se indica que esta afección se contrae por «coitus cum immundis», es decir, por contacto sexual con un «inmundo». En la Edad Media se la conoció por una infinidad de

nombres pintorescos: *mictus saniei*, *ulceratio interna*, *seminis lapsus...* hasta *gomorrhoea*, asociándose a la lujuria en la ciudad de Gomorra (2).

Ya en el siglo XV se describen los síntomas del prostatismo, que pueden ser secundarios no solo a crecimientos obstructivos de la glándula prostática, sino también a enfermedades venéreas con afectación inflamatoria-infecciosa de la próstata, así como a secuelas de estrecheces uretrales ocasionadas por los tratamientos intrauretrales que se usaban en la época (permanganato de potasio y con nitrato de plata), hasta bien entrado incluso el siglo XX (2).

No es hasta el año 1879 cuando el doctor Albert Neisser, dermatólogo, sifilólogo y bacteriólogo alemán aisló la causa de la gonorrea al descubrir el gonococo, llamado *Neisseria gonorrhoeae* en su honor (5).

En 1902, el doctor Albert C. Barnes y Hermann Hille producen el Argyrol®, compuesto a base de nitrato de plata y poderoso germicida empleado tópicamente en las conjuntivas como profiláctico de la *oftalmia neonatorum*. Dado que los tratamientos disponibles hasta entonces eran poco eficaces, los métodos de profilaxis individual debían ocupar, según declaraban los mismos venereólogos desde la segunda década del siglo XX, un lugar preferente en las estrategias de lucha contra la enfermedad (2).

Desde 1937 con el uso de la sulfanilamida, muchos antibióticos se han empleado de primera línea en el tratamiento de la gonorrea, con el consiguiente desarrollo de resistencias secundarias. En 1943 se empezó a evaluar el uso de penicilina en su tratamiento, detectándose en 1980 el primer gonococo resistente sin producir penicilinasas y recomendándose en 1989 el uso de ceftriaxona como tratamiento de primera línea hasta la actualidad (8).

### Condilomas acuminados o verrugas genitales

El condiloma acuminado toma su nombre del griego *Kondyloma* (verruga) y del latín *acuminatus* (puntiagudo). Durante milenios, han

sido una fuente documentada de molestia, vergüenza e impureza. Se han encontrado verrugas en momias egipcias del 2400 a.C. y también son mencionadas en el Antiguo Testamento (9). En la Roma del siglo I d.C, Aulus Cornelius Celsus hace una diferenciación de las verrugas genitales, denominando *ficus* a las verrugas genitales (por su similitud con los higos), *myrmecia* a las verrugas de la planta del pie y *thimión* a la verruga vulgar. En Roma ya se sospechaba su posible transmisión sexual, ya que a menudo las personas las tenían en la zona anal (2).

Los condilomas acuminados y las verrugas se consideraban en la aún naciente Dermatología de mediados del siglo XIX como de causa desconocida. No fue hasta 1949 cuando Strauss y colaboradores revelaron el carácter viral de las verrugas genitales. Desde 1976, Harald zur Hausen publicó trabajos de investigación donde encontró que más del 90% de todas las biopsias de cánceres cervicales uterinos obtenidas eran positivas al ADN del virus del papiloma humano (VPH), comenzando la era de la popularización del VPH y el estudio de la pareja para evitar consecuencias oncológicas en la mujer. A principios de los años 80, se logró aislar en tejidos cancerígenos dos formas del VPH (las cepas VPH16 y VPH18) demostrando el nexo entre el virus y el cáncer (2) (10).

## Herpes genital

El término «herpes» aparece por primera vez en manuscritos de la Antigua Grecia por parte de Hipócrates, Dioscórides o Galeno. Etimológicamente significa «que reptar o se arrastra» en referencia a la naturaleza diseminada que adoptaban las lesiones cutáneas. Sin embargo, los historiadores coinciden en que probablemente no se referían a las lesiones genitales, sino a múltiples enfermedades, no exclusivamente el herpes zoster, sino también la viruela, el sarampión o la varicela (11).

La denominación *herpes simplex* se atribuye al médico inglés Richard Boulton en 1713. El virus *herpes simplex* (VHS) ha infectado homínidos desde hace millones de años, pero no fue hasta 1968 cuando se demostraron las diferencias existentes entre el VHS tipo 1 y el VHS tipo 2 (12).



## Virus de la inmunodeficiencia humana

Se piensa que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se originó en Kinshasa, en la República Democrática del Congo alrededor de 1920, cuando cruzó de especies de chimpancés a humanos. Hasta los años 80 el VIH era desconocido (13).

En 1981 se conocen en los EEUU los primeros casos de SIDA, cuando se describieron cinco varones homosexuales con neumonía por *Pneumocystis carinii*, todos ellos con un déficit importante de la inmunidad celular (14). Al mismo tiempo, hubo informes de un grupo de hombres en Nueva York y California con un cáncer inusualmente agresivo llamado Sarcoma de Kaposi (15). A finales de año había 270 casos reportados de SIDA entre hombres homosexuales, 121 de ellos habían muerto. En enero de 1983, se informaron casos entre las parejas femeninas de los hombres que tenían la enfermedad, lo que sugirió que podría transmitirse a través del sexo heterosexual, y posteriormente casos en niños por probable transmisión vertical (14) (16).

En 1983, el científico francés Luc Montaigner identificó lo que sería uno de los mayores descubrimientos de las últimas décadas del siglo XX: el VIH causante del SIDA (14). A finales de 1985, todas las regiones del mundo habían notificado al menos un caso de SIDA. En febrero de 1987, la OMS lanzó el Programa Mundial sobre el SIDA para crear conciencia, generar políticas basadas en la evidencia, brindar apoyo técnico y financiero a los países y promover los derechos de las personas que viven con VIH. En marzo de ese mismo año se aprueba el primer medicamento antirretroviral, la zidovudina, como tratamiento para el VIH. Hasta diciembre de 1987, se habían reportado 71.751 casos de SIDA a la OMS, de los cuales 47.022 estaban en los EEUU. La OMS estimó que entre 5 y 10 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo (14).

Los años 90 se caracterizaron por la búsqueda de nuevos tratamientos que pudieran frenar esta pandemia, aprobándose en 1995 el primer inhibidor de la proteasa comenzando una nueva era de tratamiento antirretroviral (TAR). Una vez que se incorporó a la práctica clínica,

el TAR provocó un descenso inmediato de entre el 60% y el 80% en las tasas de muertes y hospitalización relacionadas con el SIDA en los países que podían pagarla (14).

En 1999, la OMS anunció que el SIDA era la cuarta causa de muerte en todo el mundo y la primera causa de muerte en África. En 2006, se descubrió que la circuncisión masculina reduce el riesgo de transmisión del VIH de mujer a hombre en un 60%. Desde entonces, se recomienda la circuncisión masculina en áreas con VIH alto y baja prevalencia de circuncisión masculina (14).

A principios de la segunda década del siglo XXI, ensayos clínicos demuestran una reducción en la adquisición del VIH entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) que tomaron profilaxis previa a la exposición (PrEP) (17) y una reducción del riesgo de transmisión entre las parejas serodiscordantes que toman TAR precoz (18).

En 2013, las muertes relacionadas con el SIDA habían disminuido un 30% desde su punto máximo en 2005. Se estima que 35 millones de personas estaban viviendo con VIH ese año (14). En 2017 y por primera vez, más de la mitad de la población mundial que vive con el VIH estaba recibiendo TAR, un total de 19,5 millones de personas (14).

## DESCRIPCIÓN DE LAS PRINCIPALES ITS

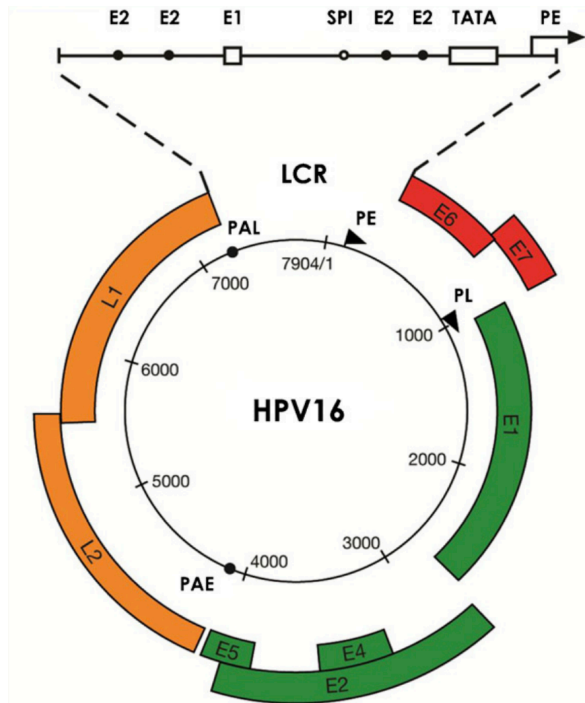
### Condiloma acuminado

El condiloma acuminado o verruga genital es la ETS más prevalente en el mundo (19), estimándose que aproximadamente el 5-10% de la población tendrá al menos un episodio a lo largo de su vida (20). Está causado por el VPH, el cual pertenece a la familia de virus reconocida como *Papillomaviridae*. Anteriormente, compartían familia los papilomavirus y los poliomavirus formando la familia *Papovaviridae* debido a que comparten las características de poseer un genoma circular de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena y tener

una cápside icosaédrica sin envoltura. Carece de envoltura lipoproteica, lo que lo hace muy estable con capacidad de infección duradera y resistencia a numerosos agentes terapéuticos (21).

El modelo de genoma del VPH ha sido tomado del VPH tipo 16, que es el más estudiado debido a su demostrado poder oncogénico en el cáncer de cuello de útero (19). Este genoma contiene entre 5.748 a 8.607 pares de bases y se divide en tres regiones funcionales (Figura 1) (22):

- La primera es una región no codificadora de 0,4 a 1 Kb de longitud y ocupa un 5% del genoma. Esta región está situada entre L1 y E6 y se trata de la región llamada «Upstream Regulatory Region» o «Long Control Region» (LCR). Esta región contiene el origen de la replicación del ADN viral. Es un sitio de unión a E2. Incluye también la mayoría de los promotores y elementos «-cis» implicados en la replicación y en la transcripción del ADN viral. Es una región poco conservada, de hecho es la que presenta mayor variabilidad de secuencia entre los diferentes tipos.
- Las otras dos regiones funcionales o codificadoras son dos secuencias de lectura abierta «Open Reading Frame» (ORF). Una de estas dos regiones se denomina E por «early» ya que contiene seis genes que se expresan en la primera fase («temprana») del ciclo del virus. Ocupa el 45% del genoma viral. Los genes que contiene son E1, E2, E4 (expresado en fase más tardía), E5, E6, E7. E1 y E2 modulan la transcripción y la replicación, mientras que E5, E6 y E7 son oncogenes que modulan el proceso de transformación celular.
- La otra región se conoce como L por «late» y contiene dos genes que se expresan en la fase más tardía del ciclo del virus. Son los genes L1 y L2 que codifican las proteínas estructurales que formarán la cápside viral. Forma aproximadamente el 40% del genoma viral (19) (23).



**Figura 1.** Estructura del genoma del VPH-16. Tomada de Doorbar J, Quint W, Banks L et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70. (23)

Los diferentes papilomavirus se han descrito tradicionalmente como genotipos, ya que la clasificación se basa en el grado de homología de secuencia del ADN del virus. Los genes mejor conservados del genoma son E1, E2, L1 y L2 (19). Los tipos se identifican por números siguiendo el orden histórico de su descripción.

Las evidencias epidemiológicas a nivel molecular indican claramente que ciertos tipos de VPH son la principal causa de cáncer de cérvix. Más de 150 genotipos han sido identificados, y aproximadamente unos 40 pueden provocar infección a nivel genital. Tradicionalmente estos genotipos se han subdividido en función de su potencial capacidad de malignizar en tipos de bajo riesgo oncogénico, que se encuentran fundamentalmente en las verrugas genitales y los tipos de alto riesgo que

frecuentemente se asocian a carcinoma cervical invasor y a otros tumores malignos del área genital y orofaríngea (24) (25). De esta forma 18 tipos del VPH han sido clasificados como genotipos de alto riesgo (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, y 82) y 16 fueron clasificados como genotipos de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 84 y 89). Aquellos que no pertenecen a ninguno de estos 2 grupos se han considerado como de riesgo indeterminado (26). Los VPH de alto riesgo se pueden diferenciar de los otros tipos de VPH principalmente por la estructura y función de los productos de E6 y E7. En las lesiones benignas causadas por el VPH, el ADN viral se encuentra en forma episómica, no integrado en el genoma de la célula hospedadora, al contrario que en las lesiones malignas (23).

Clásicamente, los genotipos más frecuentemente aislados en las lesiones tisulares de condilomas acuminados son el 6, el 11, el 16 y el 18, genotipos incluidos en las dos primeras vacunas desarrolladas (27). Estos genotipos son los más frecuentes independientemente del área geográfica estudiada, del sexo (28) y de la presencia o no de VIH (29). Existen estudios donde se demuestra la presencia de genotipos de alto riesgo oncogénicos hasta en el 35% de las verrugas genitales (30), especialmente entre las mujeres (31). En nuestro medio, según una tesis doctoral realizada durante los años 2007 y 2008, los 5 genotipos del VPH más prevalentes son por orden de frecuencia decreciente los genotipos VPH 6, 11, 16, 18 y 81. En el 90% de las lesiones están implicados los cuatro genotipos de VPH más frecuentes y hasta en el 20% de condilomas acuminados se identifican genotipos de alto riesgo oncogénico (19).

Clínicamente, los condilomas acuminados se manifiestan de formas muy diversas, pudiendo adquirir morfología filiforme, pediculada, grandes masas carnosas y exofíticas (Figura 2), polipoides, sonrosadas, de superficie irregular, verrucosa, en forma de cresta de gallo, ramificadas y que pueden confluir.



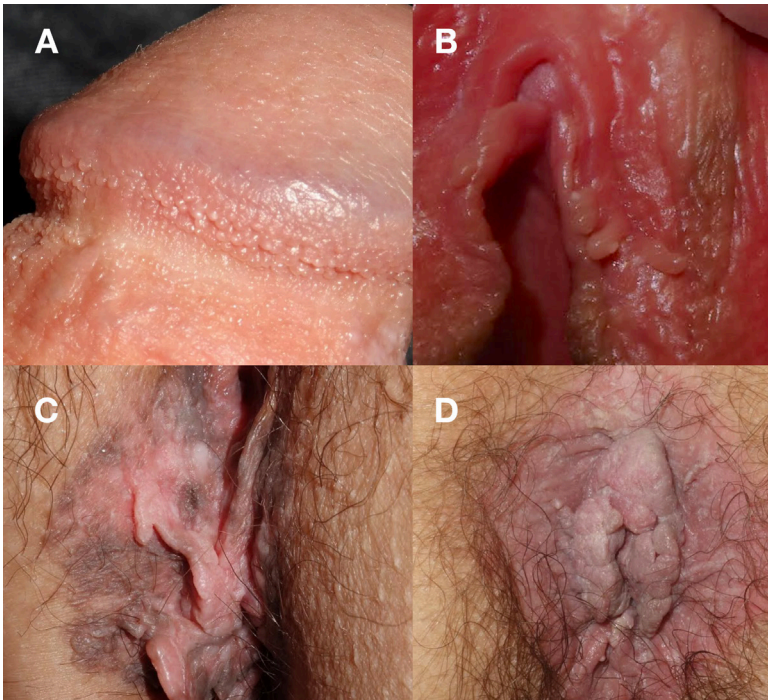
**Figura 2.** Mujer de 36 años VIH positiva con condilomas acuminados formando grandes masas verrucosas confluentes.

El tiempo de incubación de los condilomas es variable, pero se ha calculado que oscila entre 3 semanas y 8 meses, con un promedio de 2-3 meses. La más alta concentración de virus se localiza alrededor de los 6 meses, momento de máxima contagiosidad.

La regresión espontánea se produce en aproximadamente un tercio de las lesiones primarias dentro de los 6 meses de evolución probablemente en relación con la respuesta inmunológica del huésped (32). La infección del tracto genital femenino por VPH tiene una naturaleza multicéntrica, es decir, la presencia de condilomas debe alertarnos sobre la posibilidad de que esté afectada cualquier localización. Se ha descrito que aproximadamente casi la mitad de las mujeres con condilomas vulvares tienen anomalías citológicas y/o colposcópicas (33). La relación de la infección por el VPH y el cáncer del canal anal ha sido también demostrada. Se ha estimado que el 30% de los homosexuales con condilomas perianales tienen afectación rectal, por lo que es aconsejable

realizar sistemáticamente una rectoscopia a todo paciente con lesiones que asienten en esta zona (19). Por otra parte, el estudio HERCOLES ha demostrado la presencia de ADN de VPH en el 92,3% de los pacientes con condilomas perianales (34).

El diagnóstico del condiloma acuminado es generalmente clínico. Estos pacientes pueden padecer otras ITS por lo que debe hacerse una exploración clínica completa de la piel y mucosas, además de solicitar una analítica con serologías para su cribado (35). El diagnóstico diferencial debe realizarse con entidades anatómicas del área genital (pápulas perladas de pene, pápulas hirsutoides de la vulva), tumores benignos (angioqueratomas, fibromas, queratosis seborreicas), enfermedades infecciosas (molluscum contagiosum, condilomas planos sifilíticos) y lesiones premalignas/malignas (papulosis bowenoide, enfermedad de Buschke-Lowenstein, carcinoma epidermoide invasivo) (Figura 3).



**Figura 3.** Diagnóstico diferencial del condiloma acuminado, donde se muestran pápulas perladas del pene (A), pápulas hirsutoides de la vulva (B), papulosis bowenoide (C) y una enfermedad de Buschke-Lowenstein.

El diagnóstico histológico o mediante pruebas moleculares puede emplearse en caso de dudas diagnósticas. Al examen histopatológico puede observarse una marcada acantosis epidérmica con papilomatosis, confluencia de las crestas epidérmicas e hiperqueratosis así como presencia de hipergranulosis marcada y muy especialmente la conjunción de un área clara perinuclear con alteraciones nucleares, fenómeno denominado «atipia coilocítica» o coilocitosis y que es el criterio más fiable para establecer el diagnóstico histológico de infección tisular por el VPH. Las técnicas histológicas pueden ser útiles para establecer el grado de atipia celular en casos de posibilidad de transformación neoplásica (36).

Por otra parte, sólo las técnicas moleculares son aptas para la tipificación del VPH. Estas técnicas consisten en un análisis cualitativo del ADN, presentado entre ellas diferencias en cuanto a su sensibilidad, complejidad y reproductibilidad. Las tecnologías más utilizadas para la detección del VPH son: 1) Sistemas de amplificación de la señal, donde se emplean sondas con una «señal» colorimétrica o fluorescente que se unen específicamente a fragmentos predeterminados del ADN del virus y que es intensificada para su posterior detección, 2) Sistemas de amplificación del ADN viral donde un fragmento es copiado de manera exponencial para su detección (producto de PCR o amplicón) y posterior análisis (genotipado o tipaje), mediante enzimas de restricción, hibridación con sondas específicas o secuenciación directa (19).

Existen diversos tratamientos para los condilomas acuminados, con el objetivo de erradicar todas las lesiones e intentar reducir la aparición de recurrencias al mínimo posible. Si bien es verdad que las lesiones externas producidas por el VPH pueden ser autolimitadas en el tiempo, no sabemos cuánto tiempo y en qué pacientes pueden regresar espontáneamente con el consiguiente impacto negativo en la calidad de vida que conlleva. En la actualidad disponemos de métodos ablativos (cirugía convencional, crioterapia, electrocoagulación, laser CO2) y de métodos farmacológicos citotóxicos (podofilotoxina, cantaradina) e inmunomoduladores (imiquimod, sinecatequinas). Otro método farmacológico dual que



se estuvo empleando fuera de ficha técnica en el tratamiento de los condilomas acuminados es el ingenol mebutato con buenos resultados antes de ser retirado (37), así como la terapia fotodinámica, un tratamiento a caballo entre los métodos ablativos y los métodos farmacológicos (38).

Finalmente, en los últimos años ha adquirido gran relevancia la administración de vacunas como una importante medida profiláctica para evitar la infección por el VPH, y de esta forma evitar y prevenir la aparición de lesiones precancerosas (39). Una condición *sine qua non* del éxito de la prevención frente a las neoplasias asociadas al VPH es la administración de la vacuna antes del primer contacto sexual, aunque recientemente existen publicaciones que destacan la vacunación frente al VPH como tratamiento de lesiones de CA resistentes a múltiples tratamientos (40). Actualmente, existen tres vacunas autorizadas en España frente al VPH. La primera en desarrollarse fue la bivalente, cubre únicamente frente a los tipos de VPH 16 y 18 (41). Posteriormente se comercializó la vacuna tetravalente, que protege frente a cuatro tipos de VPH (6, 11, 16, 18). Según un estudio realizado en la Comunidad Valenciana, la incidencia de verrugas genitales en mujeres no vacunadas y en aquellas que recibieron la vacuna bivalente es mayor que en niñas y mujeres que recibieron la vacuna cuadrivalente de VPH (20). La última en desarrollarse (Gardasil-9) es nonavalente y contiene proteínas estructurales L1 de los genotipos de alto riesgo oncogénico 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, así como los de bajo riesgo oncogénico 6 y 11 (41).

## Uretritis

La uretritis es el síndrome más frecuente en el contexto de las ITS (42). La uretritis se caracteriza por una inflamación de la uretra asociada a menudo a síntomas como supuración uretral o disuria (43). Clásicamente se han clasificado según su etiología en uretritis gonocócicas (UG), causadas por *Neisseria gonorrhoeae* y uretritis no gonocócicas (UNG), causadas por otros agentes etiológicos como *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium*, responsables de aproximadamente la mitad de los casos de UNG. Otras bacterias clásicamente asociadas a UNG son

las del género *Ureaplasma spp.*, aunque su implicación como agentes responsables es más controvertida (44). Por otra parte, se estima que la etiología permanece desconocida hasta en el 30-40% de las UNG. En los últimos años se han descrito nuevos agentes etiológicos implicados en las UNG, como *Adenovirus*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* y bacterias del género *Haemophilus spp.* (45).

### Uretritis gonocócica

La gonococia, blenorrea o gonorrea es una enfermedad infecto-contagiosa causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*. Este microorganismo tiene un período de incubación corto, y el cuadro clínico aparece entre 2 y 5 días después del contagio sexual. El paciente refiere una secreción purulenta y abundante en la uretra (Figura 4) que es más evidente por la mañana después de retener la orina toda la noche y disuria con sensación de quemazón en la micción («supuración matutina»).

En un 25% de los casos la clínica puede ser más leve, similar a las UNG. El riesgo de adquirir la infección tras un contacto con un paciente infectado es elevado, además la presencia de portadores asintomáticos contribuyen a la diseminación y a las epidemias de la enfermedad. La infección puede extenderse para afectar la próstata, vesículas seminales y epidídimo, pero si se administra tratamiento estas complicaciones son infrecuentes (46).



Figura 4. Supuración uretral purulenta en paciente con uretritis gonocócica.

Aproximadamente un 50% de mujeres refieren síntomas de uretritis y endocervicitis, pero con mayor frecuencia que en el varón la infección es asintomática. Clínicamente puede aparecer disuria, exudado purulento cervical, eritema, edema y sangrado intermenstrual, siendo la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) una posible complicación. La infección gonocócica también puede localizarse a nivel rectal produciendo una proctitis variable con dolor en la defecación, o a nivel faríngeo causando síntomas inespecíficos (46). En los recién nacidos puede contagiarse a través del canal del parto (raro actualmente en los países desarrollados por la profilaxis universal con eritromicina tras el nacimiento) dando lugar a una conjuntivitis supurativa (*oftalmia neonatorum*) (47).

La diseminación hematógena de *N. gonorrhoeae* o gonococcemia es otra potencial complicación que puede dar lugar a una infección gonocócica diseminada (IGD). La IGD es una entidad infrecuente (0,2-1,9% de los pacientes con infección por *Neisseria gonorrhoeae*) (48) y de predominio en mujeres (3 veces más frecuente que en hombres). En los últimos años, el uso de la PrEP ha provocado un aumento de casos entre HSH (49). La IGD puede dar lugar a una artritis séptica monoarticular con cultivos positivos (siendo la causa más frecuente de artritis séptica en pacientes jóvenes sexualmente activos) o a la tríada clásica de dermatitis, tenosinovitis y polartralgias asimétricas. Las manifestaciones cutáneas suelen ser sutiles, en forma de pequeñas pápulas eritematosas en pequeño número de predominio en extremidades que pueden evolucionar a pústulas hemorrágicas o necróticas. Es frecuente la afectación palmo-plantar. El diagnóstico suele ser complejo, puesto que los pacientes suelen negar sintomatología del tracto urinario, siendo los cultivos de líquido articular negativos y los hemocultivos positivos sólo en el 50% de pacientes. Por tanto, es necesario tomar muestras de mucosa uretral, rectal y orofaríngea para cultivo y pruebas moleculares específicas. El tratamiento se basa en la ceftriaxona intravenosa (48).

En España, según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en 2017 se notificaron 8.722 casos de infección gonocócica, con una tasa de 18,74 por 100.000 habitantes, incidencia en ascenso desde el año

2001 (50). Según algunos estudios, es la segunda causa más frecuente de ITS bacteriana tras la infección por *Chlamydia trachomatis* (46) (51) (52).

El diagnóstico de UG puede establecerse mediante la historia clínica y la presencia de diplococos Gram-negativos en el interior de los polimorfonucleares tras examen del exudado uretral. El cultivo en el medio de Thayer-Martin permite su tipificación así como la posibilidad de realizar antibiograma. La detección de ADN de *Neisseria gonorrhoeae* mediante PCR tiene una elevada sensibilidad y especificidad, siendo especialmente útil cuando el paciente acude habiendo sido tratado de forma empírica con antibioterapia y habiendo demostrado además elevadas tasas de infecciones gonocócicas extragenitales (53).

El tratamiento debe ser iniciado en el momento del diagnóstico sin esperar a los resultados microbiológicos. El tratamiento empírico se aconseja en la primera visita en pacientes en los que no se pueda asegurar el seguimiento (54). En caso de sospecha de UG o si el Gram fuera concluyente, el tratamiento de primera elección consiste en Ceftriaxona en una dosis única de 500 mg intramuscular (54). El paciente además, debe recibir tratamiento dual para cubrir una posible coinfección por agentes causantes de UNG, por lo que se recomienda la administración de Azitromicina 1 gramo en dosis única o de Doxiciclina 100 mg cada 12 horas vía oral durante 7-10 días (55). En la última década, la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a ceftriaxona se ha convertido en un verdadero problema de salud pública (56), especialmente en países como Australia y Japón (57). Por otra parte, el uso de la terapia combinada ha propiciado también un incremento en nuestro medio de las tasas de resistencia y/o sensibilidad intermedia a tetraciclinas y a azitromicina del 20,2% y del 7,7% respectivamente (58).

Las parejas sexuales del paciente de los 2 meses previos deben ser evaluadas y tratadas con el mismo régimen que el paciente (54).

## Uretritis no gonocócica

Se trata de un síndrome clínico causado por diversos agentes patógenos entre los que destaca *Chlamydia trachomatis*. Otros patógenos clásicamente asociados son *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* y *Trichomona vaginalis*.

*Chlamydia trachomatis* es el agente responsable de ITS bacteriana más frecuente. Se clasifica en los serovares D-K, responsables de UNG y en los serovares L1-L3, responsables de linfogranuloma venéreo (LGV). En mujeres, el 70-80% de infecciones por *Chlamydia trachomatis* son asintomáticas, pero en el 15-40% de los casos pueden ascender a través del tracto genital dando lugar a EPI, embarazos ectópicos o infertilidad (59).

*Mycoplasma genitalium* es la bacteria de vida libre más pequeña conocida y es responsable del 10-25% de los casos de UNG aguda y hasta del 40% de casos de uretritis persistente o recurrente (60). Esto es debido a las crecientes tasas de resistencia a doxiciclina y azitromicina de este microorganismo (61), recomendándose en estos casos el tratamiento con moxifloxacino (62). Según el estudio de Dhawan et al., es más frecuente entre HSH y pacientes VIH positivos en comparación con la infección por *Chlamydia trachomatis* (63).

*Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium* son responsables de aproximadamente la mitad de los casos de UNG (45). *Trichomona vaginalis* es un patógeno común responsable de UNG en algunas partes del mundo, pero es raro en Europa (64). El rol de *Ureaplasma spp.* como agente causante de UNG es controvertido, dado que forma parte de la flora uretral en aproximadamente el 40% de los varones sanos sexualmente activos. Usando técnicas de biología molecular se dividen en *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum*, siendo este último el que parece asociarse a casos de UNG (65).

El período de incubación es más prolongado que en las UG y su sintomatología escasa, con discreto exudado uretral mucoso y mínima o moderada disuria (Figura 5). En la tinción de Gram no se observan

diplococos Gram-negativos intracelulares y el cultivo para *Neisseria gonorrhoeae* es negativo. Hoy en día, la detección de ADN mediante PCR es la técnica de elección para el diagnóstico de UNG (66).



**Figura 5.** Exudado mucoso escaso en paciente diagnosticado de uretritis no gonocócica

Al igual que en la UG, los pacientes con diagnóstico de uretritis deben ser tratados de forma empírica sin esperar los resultados microbiológicos. En caso de UNG, los tratamientos recomendados incluyen azitromicina 1 g en dosis única o doxiciclina oral 100 mg cada 12h durante 7-10 días (54). La ventaja de la azitromicina sobre la doxiciclina es su posología más cómoda y que ha demostrado ser más eficaz frente a *Mycoplasma genitalium* (67).

En los últimos años han aparecido nuevos posibles agentes causales de UNG, donde se estima que son responsables de aproximadamente un tercio de casos, como *Haemophilus spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* y algunos virus como adenovirus o VHS tipo 1 y 2 (66).

*Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* son microorganismos habituales de la microflora normal del tracto respiratorio superior de los humanos (68). La incidencia de uretritis por *Haemophilus spp.* está aumentando en la última década, especialmente entre los HSH por aumento de las prácticas sexuales orales sin preservativo (69). Sin

embargo, la implicación de este microorganismo como agente causante de uretritis es controvertida, ya que se ha aislado en las uretras de hasta el 3-9,3% de varones asintomáticos (70). En algunos estudios su incidencia es de aproximadamente el 12% entre los pacientes con uretritis agudas, siendo el agente etiológico más frecuente el *Haemophilus parainfluenzae*. La sintomatología es indistinguible de otras causas de uretritis, pudiendo llegar a causar una supuración uretral similar a la causada por *Neisseria gonorrhoeae* (69) o una descarga mucosa más propia de las UNG.

### Herpes genital

El herpes genital es la segunda ITS de causa viral más frecuente en el mundo por detrás del condiloma acuminado y la primera causa de úlcera genital en nuestro medio en la población sexualmente activa (71). Está causado por VHS tipo 1 y tipo 2, patógenos que pertenecen a la familia alfa-herpesviridae, virus ADN de doble cadena. Históricamente, el VHS tipo 1 se ha asociado con la enfermedad mucocutánea oral o en otras localizaciones (panadizo herpético, *herpes gladiatorum*, etc.) y el VHS tipo 2 con infección genital (3).

La transmisión del virus se inicia por contacto directo con la mucosa oral o genital, especialmente si hay una disrupción de la barrera cutánea. El virus inicialmente comienza a replicarse en la epidermis hasta alcanzar las terminaciones nerviosas sensitivas de la dermis. Posteriormente, migra de forma retrógrada a través del axón hasta alcanzar el núcleo de las neuronas de los ganglios sensitivos dorsales de la médula, donde se establece de forma latente. El virus herpes puede reactivarse espontáneamente o mediante un factor desencadenante como estrés, fiebre o inmunosupresión, dando lugar a lo que se conoce como enfermedad recurrente por VHS (72). En esta fase, el virus desciende a través del axón hasta la superficie de los dermatomas inicialmente infectados, replicándose de nuevo en la epidermis. Esto puede incluso ocasionar una excreción asintomática del virus, siendo por tanto posible su transmisibilidad aún sin manifestaciones clínicas (73).

La clínica del herpes genital varía en función de si se trata de una infección primaria (primoinfección) o de una enfermedad recurrente (74). Sin embargo, la presentación clínica no difiere en función del tipo de VHS responsable (75). Las primoinfecciones de herpes genital son más frecuentemente asintomáticas que en el herpes oro-labial. En la infección primaria el periodo de incubación es de unos 4-7 días tras la exposición. Suele comenzar con una fase prodrómica caracterizada por malestar general, fiebre, adenopatías, prurito o disestesias en la zona infectada. Posteriormente aparecen vesículas arracimadas dolorosas sobre una base eritematosa que pueden progresar hacia erosiones y ulceración (Figura 6). Las lesiones normalmente se autorresuelven en 2-3 semanas. Cuando todas las lesiones están en fase de costra, el herpes genital deja de ser contagioso. La enfermedad recurrente se caracteriza por una menor gravedad y menor número de lesiones, así como de una mayor rapidez de autorresolución. Las recurrencias tienden a decrecer con el paso de los años y son más frecuentes en caso de que el herpes genital sea originado por el VHS tipo 2 (76). En algunas series se estima que alrededor del 70–90% de las personas con VHS tipo 2 tendrán una recurrencia, frente al 20–50% de los pacientes con VHS tipo 1 (72).



**Figura 6.** Herpes genital en forma de úlceras con base de fibrina (A) o de vesículas arracimadas (B).



Aunque el diagnóstico puede ser clínico, la confirmación mediante pruebas de laboratorio es necesaria para emitir un pronóstico. Además, el diagnóstico diferencial es amplio, debiendo descartarse otras causas infecciosas (infección por virus herpes zoster, sífilis, LGV, chancroide, granuloma inguinal) y no infecciosas (aftosis monopolar, enfermedad de Behçet, erupción fija medicamentosa, úlcera traumática, úlceras de Lipschutz) (Figura 7) (77). Por otra parte, *Raj R et al.* mostraron que el herpes genital es la ITS por detrás del VIH que mayor impacto tiene en la calidad de vida, por lo que la detección de un VHS tipo 1 puede reducir el estrés físico, psicosocial y emocional en estos pacientes al tener menor riesgo de recurrencias (78).



**Figura 7.** Diagnóstico diferencial del herpes genital, donde se muestra una infección por virus herpes zoster genital (A), un eritema fijo medicamentoso (B), varias úlceras de Lipschutz (C) y una úlcera escrotal secundaria a enfermedad de Behçet (D).

Clásicamente se han empleado técnicas que actualmente están en desuso como el cultivo viral o técnicas de inmunofluorescencia. La tinción de Tzanck sobre un frotis puede ayudar a realizar una aproximación diagnóstica, pero no sirve para discernir el tipo de virus herpes causante de la infección. La serología es una técnica rápida y barata, aunque muchos autores cuestionan su rentabilidad (79). Las técnicas moleculares mediante PCR son actualmente las técnicas más empleadas en la práctica clínica habitual. Es una técnica rápida y con una elevada sensibilidad y especificidad, permitiendo diferenciar entre VHS tipo 1 y tipo 2 (80). *Mathew et al.* detectan ADN de VHS mediante PCR en el 83% de los casos diagnosticados clínicamente de herpes genital (76).

Estudios recientes indican claramente un cambio en la epidemiología del herpes genital en los últimos años. *Mathew et al.* en Kerala, al sur de la India, analizaron 40 pacientes en 1 año detectando el VHS tipo 1 en el 58% de casos y el VHS tipo 2 en el 42% de los casos de herpes genital (76). Comparando con un estudio previo realizado por *Muralidhar et al.* en el mismo medio entre 2010 y 2011 en el cual se detectó VHS tipo 1 en el 32,2% de casos, se observa que existe un aumento de su incidencia (81).

Este cambio en la epidemiología del herpes genital también se ha observado en los países más desarrollados en los últimos años, con un aumento del VHS tipo 1. *Cowan et al.* observaron un aumento en las infecciones genitales debidas al VHS tipo 1 en el Reino Unido, particularmente entre los jóvenes (82). La proporción de herpes genital debido a VHS tipo 1 aumentó de 31.4% a 42.8% en Canadá, según *Gilbert et al.* durante su período de estudio (1997-2005) (83). Estudios en Estados Unidos (84) y Australia (85) también mostraron una prevalencia creciente de VHS tipo 1 como agente causante de herpes genital. Las posibles explicaciones de esta tendencia cambiante incluyen cambios en las prácticas sexuales y / o cambios en la patogenicidad viral (86). El aumento en la precocidad de las relaciones sexuales, especialmente asociado al aumento de las prácticas oro-genitales, relacionadas con una sensación de menor riesgo de adquirir ITS o embarazos no deseados

(87) es un factor que explica el aumento del herpes genital causado por VHS tipo 1. También se ha propuesto un retraso en la adquisición de VHS tipo 1 en la primera infancia, lo que hace que los adultos jóvenes sean más susceptibles a la infección (72).

El tratamiento se basa en antivirales (aciclovir, valaciclovir, famciclovir) y deben emplearse antes de los 5 días del comienzo de la clínica, pues se ha demostrado que disminuyen el tiempo de curación de las lesiones y el riesgo de recidiva. Se recomienda iniciar el tratamiento en caso de clínica compatible, sin esperar a los resultados de las pruebas complementarias. La terapia supresora está recomendada en pacientes con más de seis episodios al año (88).

## Sífilis

La sífilis es una enfermedad infecciosa crónica causada por la bacteria *Treponema pallidum* que se manifiesta en forma de periodos sintomáticos y periodos asintomáticos (89). La enfermedad se transmite fundamentalmente por contacto sexual, aunque también puede transmitirse por contacto directo accidental con una lesión en el estadio primario o secundario, por vía transplacentaria o durante el parto. La infección puede afectar a cualquier órgano produciendo múltiples presentaciones clínicas (90).

Su incidencia está en aumento en los últimos años (91). Según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las ITS, en España en 2017 se notificaron 4.941 casos de sífilis (tasa: 10,61 por 100.000 habitantes), con un incremento acusado de los casos de 2001 hasta 2010. Casi el 90% de los casos ocurrieron en varones, con una edad media de 37 años (50).

La sífilis no tratada puede pasar por tres estadios. Se inicia con los estadios infecciosos primario y secundario que pueden evolucionar a un estadio latente con una duración de meses o años. La infección latente es aquella que carece de manifestaciones clínicas y sólo es detectada mediante test serológicos. Puede evolucionar hacia un estadio terciario con afectación cardiovascular, neurológica y complicaciones

cutáneas profundas (92). La sífilis precoz incluye los estadios primario, secundario y la sífilis latente precoz (aquella de menos de un año desde la primoinfección). Por otra parte, la sífilis tardía incluye la sífilis latente tardía (aquella a partir del año desde la primoinfección) y la sífilis terciaria. El riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas y de contagio se da especialmente en las fases primarias, secundarias y en las fases latentes en los primeros dos años de infección (93).

En la última actualización de las guías del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (por sus siglas en inglés, CDC) en 2018 existen diferencias sustanciales con respecto a la clasificación clásica: no se emplea el término de «sífilis latente», se clarifica que la neurosífilis, la sífilis ocular y ótica puede aparecer en cualquier estadio y usan la expresión «manifestaciones clínicas tardías de sífilis» como sinónimo de sífilis terciaria, en el cual se incluyen lesiones gomosas del sistema cardiovascular, piel, hueso u otros tejidos, y las manifestaciones neurológicas de paresia general y *tabes dorsalis* (94).

La sífilis primaria presenta un período de incubación de 10 a 90 días (media de 3 semanas). Se caracteriza por el desarrollo de una úlcera cutánea solitaria de bordes indurados (chancro duro) en el sitio de inoculación (Figura 8), de base limpia y adenopatías regionales indoloras. Aunque clásicamente se ha considerado indoloro, más de un cuarto de estas lesiones pueden ser dolorosas (95). Las lesiones pueden ser múltiples en más del 40% de los casos, especialmente en pacientes VIH (96), o incluso pasar desapercibidas, por ejemplo en cérvix de las mujeres y áreas perianal y rectal en varones homosexuales (97). Hasta un 7% de las lesiones primarias son extragenitales, la mayoría localizados en la mucosa labial u oral (98). El chancro se resuelve de forma espontánea sin dejar cicatriz en 2-6 semanas (99).



**Figura 8.** Chancro duro.

La sífilis secundaria aparece entre 3 y 12 semanas después de la sífilis primaria tras producirse una diseminación hematógena y linfática de *Treponema pallidum*. Se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas inespecíficas (linfadenopatías, síndrome pseudogripal) asociando lesiones muco-cutáneas en casi el 100% de los casos (99). La distribución y morfología de las lesiones suele ser variada y confundirse con muchas otras enfermedades cutáneas, de ahí que se conozca a esta enfermedad como «la gran simuladora» y que Sir William Osler, padre de la medicina moderna, llegara a afirmar que «quien conoce la sífilis conoce la medicina» (100).

Las lesiones cutáneas de la sífilis secundaria («sifilides») suelen tener un inicio insidioso, sin acompañarse de fiebre y son poco inflamatorias, con escaso dolor o prurito (101). La forma más frecuente es la «roséola sifilítica» que consiste en una erupción maculo-papular generalizada escamosa no pruriginosa afectando al tórax, abdomen y extremidades superiores (89) (Figura 9A). Es muy característica la afectación palmo-plantar descrita hasta en el 75% de casos, presentándose como pápulas y placas anulares u ovals de borde discretamente elevado con un collarete descamativo (95). Las lesiones palmo-plantares suelen ser simétricas, iniciándose como una pápula hiperqueratósica (clavo sifilítico) que progresivamente se extienden desarrollando un collarete descamativo (collarite de Biett) (102) (Figura 9B).

Cuando las lesiones se localizan en el cuero cabelludo producen una alopecia irregular no cicatricial o a trasquilones conocida como «alopecia apolillada», frecuentemente localizada en la región parietooccipital (103) (Figura 9C), aunque en ocasiones puede tener un patrón difuso (104). Se estima una incidencia aproximada del 4% (105) y su reconocimiento es crucial puesto que puede ser la única manifestación cutánea de la sífilis secundaria (103).

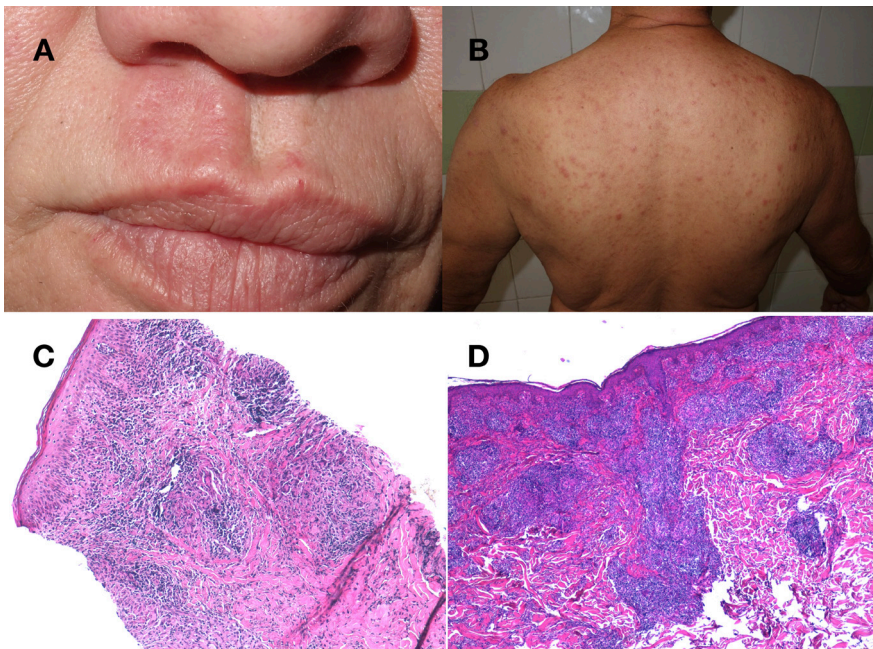
Las lesiones secundarias localizadas en la región anogenital y otras áreas intertriginosas adoptan una morfología papular y/o verrucosa denominadas condilomas planos o condiloma lata (99), estimándose una prevalencia del 40-50% (106). Son lesiones húmedas, de superficie lisa y sobreelevadas que pueden confundirse con otras patologías (condiloma acuminado, hemorroides, carcinoma epidermoide, etc.) (29) (Figura 9D). Pueden aparecer también lesiones en mucosa oral en forma de pequeñas úlceras superficiales o grandes placas grisáceas.



**Figura 9.** Manifestaciones cutáneas de la sífilis secundarias, donde se observa una roseola sifilítica (A), clavos palmares (B), alopecia apolillada (C) y condilomas planos (D).

Las sífilides mucosas pueden aparecer según series hasta en el 58% de los casos (107), siendo lo más frecuente que se manifiesten como úlceras inespecíficas, parches mucosos o lengua depapilada (108).

Una presentación atípica infrecuente es la sífilis granulomatosa o nodular, descrita hace menos de 30 años y con muy pocos casos reportados en la literatura (109). Su prevalencia es desconocida. Clínicamente se manifiesta como nódulos o placas eritemato-violáceas infiltradas al tacto (Figura 10 A-B) simulando hematodermias, sarcoidosis o tuberculosis cutáneas (110). Histológicamente se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio granulomatoso (Figura 10 C-D) y se postula que sea debido a una reacción de hipersensibilidad a *Treponema pallidum* o que se trate de una transición hacia un estadio terciario en caso de enfermedad de largo tiempo de evolución (111).



**Figura 10.** Sífilis granulomatosa, donde se observan lesiones cutáneas nodulares infiltradas al tacto en labio superior (A) y espalda (B). En la histología se muestra un infiltrado inflamatorio superficial y profundo granulomatoso no caseificante (C y D).

La sífilis maligna o sífilis nódulo-ulcerativa es una manifestación infrecuente de la sífilis secundaria que se da especialmente en pacientes VIH positivos mal controlados o con títulos no treponémicos especialmente elevados (112). Tiene una prevalencia según series de hasta el 7,3% (113).

La bacteriemia con fenómenos de vasculitis que se produce en el curso de la sífilis secundaria puede acompañarse de un amplio abanico de síntomas incluyendo hepatitis, iritis, nefritis y problemas neurológicos. Estas complicaciones de la sífilis secundaria son relativamente infrecuentes, observándose en menos del 10% de individuos afectos (114).

La neurosífilis puede ocurrir en cualquier estadio y ser sintomática o asintomática, en caso de evidencia de infección en el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), como VDRL elevado, leucocitosis o proteínas elevadas, sin manifestaciones clínicas (99). Las guías CDC sólo recomiendan el análisis del LCR para pacientes con sífilis precoces con síntomas neurológicos, óticos u oftalmológicos, dado que el tratamiento de la neurosífilis asintomática no ha demostrado resultados mejores que el tratamiento de la sífilis convencional (92). Los síntomas tempranos de neurosífilis incluyen signos meníngeos leves, cefaleas, náuseas, afectación de pares craneales, meningitis y sífilis meningovascular con arteritis e infartos (115).

La sífilis secundaria no tratada se resuelve espontáneamente en 4-12 semanas (99). Un 25% de estos pacientes presentan recidivas de secundarismo luético especialmente durante el primer año de infección, siendo infrecuentes después de los 2 años (97). El 70% de los pacientes no tratados no vuelven a tener ninguna manifestación clínica, pero un tercio desarrollan manifestaciones clínicas tardías (sífilis terciaria) tras un amplio rango de años (2-20 años) (116).

La sífilis terciaria o manifestaciones clínicas tardías, infrecuentes hoy en día, pueden afectar a la piel, huesos, SNC, corazón y grandes vasos. Las lesiones más frecuentes de la sífilis terciaria se conocen como gomas o *gummas*, lesiones nodulares o ulcerativas, arciformes, con



cicatrización central, que pueden aparecer en la piel y en otros tejidos (hueso, hígado). La neurosífilis tardía sintomática da lugar a paresia general o demencia paralítica y a *tabes dorsalis*. La sífilis cardiovascular puede afectar a cualquier vaso de gran calibre, especialmente a la aorta proximal, pudiendo ocasionar insuficiencia aórtica y cardíaca, estenosis del ostium de la coronaria (manifestándose con angor pectoris) y necrosis de la media aórtica (manifestándose como aneurisma de la aorta) (117).

El diagnóstico de sífilis se basa fundamentalmente en los hallazgos serológicos, aunque se puede realizar un examen microscópico directo o técnicas histológicas (118). En el examen directo con microscopio de campo oscuro se obtiene una muestra del fondo de la úlcera para visualizar el *Treponema pallidum*. Es el método más sensible y específico para la fase primaria (119). Sin embargo, en la actualidad está en desuso en nuestro medio por la dificultad que entraña y por la comodidad de las pruebas serológicas (120).

Existen dos tipos de test serológicos para el diagnóstico de sífilis que reflejan los anticuerpos producidos ante la infección.

Los test no específicos VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y RPR (*Rapid Plasma Reagin*) detectan anticuerpos anti-cardiolipina, lecitina o colesterol, componentes normales de las células humanas convertidos en antigénicos tras su unión con *Treponema pallidum* (121). Estas pruebas dan resultados cualitativos y cuantitativos expresadas mediante títulos en función de la máxima dilución a la que el suero del paciente todavía produce una prueba positiva. Son muy sensibles pero relativamente poco específicos (122). Históricamente empleados para el *screening* de la enfermedad, actualmente están siendo reemplazadas para tal fin por los test treponémicos o específicos (123). Los test no específicos son utilizados para monitorizar la respuesta al tratamiento ya que tienden a la negatividad tras el tratamiento correcto. Algunos autores han evidenciado que la mayoría de pacientes no seroconvierten los títulos al año de seguimiento, especialmente mujeres y aquellos con títulos RPR > 1/32 (124). Ciertas situaciones clínicas como embarazo, enfermedades autoinmunes, hepatopatías crónicas, drogadicción,

infección por VIH, tuberculosis o malignidad pueden asociarse con test no treponémicos positivos en ausencia de positividad para los test treponémicos (FTA-ABS) lo que se conoce como reacciones falsamente positivas (97). Por otra parte, ciertas situaciones pueden dar lugar a pruebas no treponémicas falsamente negativas, como una infección precoz o tardía o un fenómeno prozona, especialmente en pacientes VIH. Este fenómeno se debe a elevados títulos de anticuerpos que interfieren sobre la formación de complejos antígeno-anticuerpo necesarios para la visualización de un resultado reactivo (125). Según el algoritmo clásico, cuando los test no específicos eran positivos se realizaban los test específicos para verificar la infección (122).

El diagnóstico definitivo se establece mediante la positividad de las pruebas treponémicas, que detectan anticuerpos frente a proteínas específicas de *Treponema pallidum*, dando un resultado cualitativo. Un paciente que presenta un test treponémico positivo, generalmente nunca presentará negativización del mismo, permaneciendo positivo toda la vida y que explica por qué no se puede monitorizar con estos anticuerpos la respuesta al tratamiento del enfermo (118). Las pruebas serológicas son positivas en un 80-90% de los casos de sífilis primaria, mientras que los anticuerpos reagínicos y treponémicos son siempre positivas en la fase secundaria (117).

Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas moleculares de detección ADN de *Treponema pallidum* mediante PCR, con una elevada sensibilidad y especificidad tanto en estadios primarios como en secundarios. Además, es un método rápido y sencillo capaz de detectar sífilis en estadios muy precoces, incluso cuando todavía las pruebas treponémicas y no treponémicas no se han positivizado, lo que lleva a un tratamiento precoz con la consiguiente prevención de la transmisión de la enfermedad (126).

El tratamiento de estos pacientes se basa en la penicilina G benzatina, en dosis única de 2,4 millones de unidades (MU) en caso de sífilis precoces y en 3 dosis de 2,4 MU 1 dosis semanal durante 3 semanas en caso de sífilis tardías o de duración incierta. Una buena alternativa

para los pacientes alérgicos a la penicilina sería la doxiciclina a una dosis de 100 mg 2 veces al día durante 2 semanas en casos de lúes precoz y durante 4 semanas en la tardía (92). La neurosífilis, sífilis ótica y ocular requiere tratamiento G acuosa por vía intravenosa durante 10-14 días (127).

En pacientes embarazadas que han sido diagnosticadas de sífilis se recomienda esta misma pauta salvo el uso de doxiciclina en caso de alergia a la penicilina, dado que está contraindicada. En estos casos, el tratamiento de elección sería realizar previamente una desensibilización alérgica a penicilinas (127) o emplear regímenes alternativos con ceftriaxona 1-2 gramos al día intramuscular o intravenoso al día durante 2 semanas (128).

En pacientes VIH se recomienda realizar tratamiento repetido de penicilina G 2.4 millones unidades una vez a la semana durante 3 semanas durante la sífilis precoz. Algunos autores han demostrado que el tratamiento con una única dosis en pacientes VIH con sífilis precoz es igual de eficaz que en pacientes no infectados con VIH (129). De hecho, las últimas recomendaciones del CDC así lo aconsejan (127).

Se debe advertir a los pacientes de la posible reacción de Jarisch-Herxheimer, una reacción febril aguda que ocurre durante las primeras 24 horas tras el tratamiento con penicilina, y que puede asociar cefalea, náuseas, mialgias, escalofríos, diaforesis, hipotensión y empeoramiento de las lesiones cutáneas. Arando et al. estiman una prevalencia en nuestro medio del 28%, especialmente en casos de sífilis precoz con manifestaciones clínicas y en aquellos pacientes tratados con penicilina en lugar de con doxiciclina (130).

En los pacientes diagnosticados de sífilis debe realizarse un cribado de otras ITS incluyendo VIH, evaluar sus parejas sexuales y realizar un correcto seguimiento clínico y serológico cada 3, 6, 9, 12 y 24 meses en caso de VIH positivos o cada 6, 12 y 24 meses si no lo presentan (118). Algunos estudios abogan por el seguimiento de estos pacientes de por vida ya que tienen un riesgo elevado de contraer VIH en los siguientes

años desde el diagnóstico de sífilis (131), por lo que en muchos de ellos debe considerarse la administración de PrEP en función de los criterios definidos en España (132).

### **Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana**

El VIH es un retrovirus del género lentivirus y de la familia Retroviridae, causante del SIDA. Se conocen dos subtipos: el VIH-1 y el VIH-2, siendo el primero el más común y de distribución mundial, mientras que el segundo, una variante menos virulenta, es prevalente en África Occidental y Central.

La pandemia por VIH/SIDA continua siendo uno de los principales problemas de salud pública de nuestra era. Los datos más recientes publicados por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA informan de que aproximadamente 37,9 millones de personas vivían infectadas por el VIH en todo el mundo en 2018, de los cuales únicamente el 62% recibían tratamiento antirretroviral (133).

En 2007, la OMS definió los estadios por los que pasa la infección por VIH en caso de ausencia de tratamiento antirretroviral, en función de la destrucción del sistema inmune. El estadio 1 aparece a las 2-4 semanas de la primoinfección VIH y se caracteriza por un pico de viremia elevado y una reducción de las células CD4+ circulantes. La mayoría de los pacientes desarrollan un «síndrome retroviral agudo» similar a un cuadro pseudogripal o mononucleósico asociado a un exantema morbiliforme en la mitad de los casos. El estadio 2 es la infección crónica por VIH, también llamada «etapa de latencia clínica», donde el virus continua replicándose. Estos pacientes pueden mantenerse asintomáticos o desarrollar infecciones oportunistas. Sin TAR, la infección crónica por VIH generalmente avanza a estadio SIDA en 10 años o más, la última y más grave fase de la infección. Se define como estadio SIDA la reducción de los linfocitos CD4+ por debajo de 200/mm<sup>3</sup> y/o la presencia de alguna condición definitoria de SIDA.

Se estima que hasta el 80-95% de los pacientes infectados por VIH desarrollan al menos una lesión cutánea (134). Las manifestaciones cutáneas pueden ser la manifestación inicial de la infección por VIH, siendo más frecuentes conforme disminuye el recuento de linfocitos CD4. Aunque no son una causa importante de mortalidad pueden llegar a causar una morbilidad significativa, por lo que su diagnóstico y tratamiento precoz tienen una especial relevancia en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes. La afectación cutánea del VIH/SIDA puede clasificarse en patología infecciosa y patología no infecciosa, dentro de la cual se subdividiría en patología inflamatoria, patología tumoral y patología relacionada con el TAR (135). Dado que no es el objetivo de esta tesis profundizar en el conocimiento del gran espectro de manifestaciones clínicas secundarias a la infección por VIH, no serán comentadas.

## **UNIDADES DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN ESPAÑA**

A pesar de la creencia tan extendida entre la población e incluso entre muchos profesionales de la salud de que las ITS son algo del pasado en los países desarrollados, estas infecciones todavía suponen una amenaza para la salud y el bienestar de la población (136). En la última década se ha producido un incremento en la incidencia de estas enfermedades, lo cual se ha relacionado con diferentes factores, como son los cambios socioculturales, los factores socioeconómicos, la explosión demográfica, los movimientos migratorios y los cambios conductuales. Al ser un motivo de consulta cada vez más frecuente, se han desarrollado UITS orientadas al manejo de estas patologías (137). Sin embargo, existen pocos estudios recientes en la literatura sobre la situación actual de las ITS en pacientes de nuestro entorno.

Fuera de nuestras fronteras, el estudio más reciente publicado data de 2014. Entre 2007 y 2011, se registraron en Holanda casi 480.000 consultas en 26 UITS a lo largo de todo el país, especialmente mujeres y varones heterosexuales. El microorganismo más frecuentemente aislado

en aproximadamente el 10-11% de todos los grupos poblacionales fue *Chlamydia trachomatis*. *Neisseria gonorrhoeae* fue aislada en el 1,5% aproximadamente de las mujeres y los varones heterosexuales y en el 8,5% de los HSH. En el 0,1% de mujeres y varones heterosexuales se diagnosticó una sífilis o una primoinfección VIH, mientras que estos diagnósticos fueron del 2,8% y del 1,9% respectivamente entre los varones homosexuales (138).

En nuestro medio, uno de los primeros estudios que analiza la evolución temporal y las características clínico-epidemiológicas de las ITS más prevalentes es el publicado por López de Munain et al., dentro del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (139). En este estudio se incluyen los pacientes que son atendidos en 3 UITS de Bilbao y Donostia entre 1993 y 2004. Se recogieron un total de 10.644 pacientes que generaron 17.100 consultas. El 57,9% eran mujeres y el 42,1% varones, siendo el 27,8% inmigrantes y más del 90% de pacientes heterosexuales. Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 805 casos de herpes genital, siendo la ITS más frecuentemente diagnosticada, seguido de 327 casos de *Chlamydia trachomatis*. Esta infección era más frecuente en mujeres, con un promedio de edad de 28 años frente a 32 en los hombres ( $p < 0,0001$ ), y más frecuente entre heterosexuales (89%) frente a homosexuales o bisexuales ( $p = 0,007$ ). La coinfección con *Neisseria gonorrhoeae* se produjo en el 6,75 % de los episodios.

Se diagnosticaron 319 infecciones gonocócicas, el 83,7% en varones, con una edad media de 33,3 años, sin diferencias entre hombres y mujeres. El 50,2% de los pacientes tenían antecedentes de ITS previas, la mitad de ellos habían tenido al menos otra infección gonocócica previa y el 12,2% eran positivos para VIH en el momento del diagnóstico. La localización más frecuente fue la uretra en el 66,8% de los casos, seguido del cérvix y el recto (12,2% respectivamente) y la faringe (8,5%). En el 25,7% de casos se evidenció otra ITS asociada a la infección gonocócica, siendo lo más frecuente la infección por *Chlamydia trachomatis* (22,3%), seguido de condilomas acuminados (19,1%), tricomoniasis (12,8%), VHS (7,4%) e infección por VIH (5,3%).

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 45 casos de sífilis precoz, el 77,8% en varones y el 22,2% en mujeres, con una edad media de 33 años, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres. El 55,6% de los casos tuvieron lugar en HSH o bisexuales y el 33,3% de los casos en inmigrantes. El 42,2% de casos tenían antecedentes de ITS previas y el 13,3% eran VIH positivos en el momento del diagnóstico de sífilis precoz. El estadio de presentación de la sífilis más frecuente fue el secundario (64,4%), seguido del latente precoz (24,4%) y el estadio primario (11,1%). En ninguna mujer se realizó el diagnóstico de sífilis primaria. En el 66,7% de casos se detectó otra ITS asociada a la sífilis, siendo lo más frecuente el VHS (25%), infección gonocócica (12,5%), infección por *Chlamydia tracomatis* (12,5%) y VIH (12,5%).

Por otra parte, Vall-Mayans et al. publicaron su experiencia como UITs del Instituto Catalán de la Salud, centro especializado de esta naturaleza en Barcelona, entre julio de 2001 hasta junio de 2002 (140)04. Durante el período de estudio se realizaron unas 10.600 visitas en la UITs de Barcelona y se diagnosticaron un total de 750 ITS que correspondieron a 645 personas. La ITS más frecuentemente diagnosticada fueron los condilomas genitales en el 27% de casos, seguido de herpes genital (10%), infección gonocócica (8%), sífilis (7%) e infección por VIH (7%). El 77% de todas las infecciones gonocócicas, el 63% de las infecciones por el VIH y el 54% de las sífilis se diagnosticaron en HSH. Como sesgo del estudio, el 14% de todas las ITS diagnosticadas (105 casos) se realizó en personas que ejercían la prostitución.

Recientemente, Moreno-Ribera et al. publicaron su experiencia como UITs multidisciplinar en el Hospital Clínic de Barcelona desde 2010 hasta 2013 (137). En esta unidad asistencial de enfermedad aguda se visitaron en dicho periodo de tiempo un total de 835 pacientes. El 96% de los pacientes eran varones (56% homosexuales) y el 4% mujeres, con una edad media de 34 años. El 36% de los pacientes eran VIH positivos ya conocidos (65% de ellos homosexuales). Se diagnosticaron un total de 119 casos de sífilis, 95 casos de gonococia y 35 casos de LGV.

El principal motivo de consulta fueron las uretritis (148 casos), detectando *Neisseria gonorrhoeae* en el 38%, *Chlamydia trachomatis* en el 11%, *Haemophilus spp.* en el 8% y *Ureaplasma spp.* en el 3% y siendo negativa en el 39% restante. El gonococo fue la principal causa de uretritis en todos los grupos estudiados: 33% en HSH, 28% en heterosexuales, 30% en positivos para el VIH y 37,5% en negativos para el VIH. La uretritis por *Chlamydia trachomatis* fue más frecuente en los varones heterosexuales (20% del total de uretritis) que en los HSH (12% del total de uretritis), y similar en positivos para el VIH y en los negativos para el VIH (12% vs 10%).

El segundo motivo de consulta más frecuente fue el de úlcera genital (82 casos). Se demostró infección por *Treponema pallidum* en el 41% (50 casos), VHS tipo 2 en el 15% (18 casos), VHS tipo 1 en el 8% (10 casos) y *Chlamydia trachomatis* asociada a LGV (CT-LGV) en el 6% (7 casos), siendo el cultivo negativo en el 20%. El 72,2% de las sífilis se detectaron en HSH y el 54,6% en VIH positivos. Se detectaron 10 chancros extragenitales, todos en HSH VIH positivos. El porcentaje de úlceras herpéticas fue similar en HSH (21%) y heterosexuales (20,5%), siendo más frecuentes en negativos para el VIH que en positivos (27% vs 15%). La proporción de úlceras por LGV fue superior en los pacientes VIH positivos que en los negativos (12% vs 3%).

Como limitación a este estudio, Moreno-Ribera et al. indican un sesgo de selección dado que la población de referencia de su centro incluye un área de Barcelona que se ha orientado al comercio especializado y a los locales de ocio nocturno para HSH, por lo que cuentan también con una elevada población homosexual y VIH positiva.

Dentro de este mismo ámbito epidemiológico, Morgado-Carrasco et al. publicaron su experiencia de ITS de ano y recto. Durante 2014 y 2015 recogieron 95 pacientes HSH, casi el 90% de ellos VIH positivos y diagnosticando LGV en el 55% de los pacientes, todos ellos con clínica de proctitis (141).



En la Comunidad Valenciana no existe ningún estudio que ilustre la situación de las ITS desde el punto de vista de la práctica clínica. Entre 2004 y 2009 se publicó la evolución de las ITS en la ciudad de Valencia a partir de datos proporcionados por los sistemas de notificación automatizada de resultados de microbiología. Durante el periodo en estudio se notificaron un total de 321 casos de Sífilis y 596 casos de infección gonocócica, siendo los diagnósticos hasta 4 veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Se observaron diferencias entre las edades medias por patología, siendo la edad media de diagnóstico de sífilis 39 años frente a la edad media de diagnóstico de infección gonocócica 31 años ( $p < 0.001$ ). La sífilis además era más frecuente entre extranjeros. El ejercicio de la prostitución era irrelevante entre los encuestados (142).



# **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



# HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Se ha producido un aumento en la incidencia de las ITS en los últimos años, lo que ha llevado a la creación de nuevas UITs orientadas al manejo de esta patología. Este incremento se ha relacionado con diferentes factores, como son los cambios socioculturales, los factores socioeconómicos, la explosión demográfica, los movimientos migratorios y los cambios conductuales. Los resultados de esta investigación buscan detallar las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes que consultan en la UITs de un hospital terciario de la Comunidad Valenciana.

### **Objetivo principal:**

1. Analizar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes que consultan en la UITS del Hospital General Universitario de Valencia.

### **Objetivos secundarios:**

1. Describir las características clínico-epidemiológicas y determinar los genotipos del VPH implicados en los pacientes con condilomas acuminados.
2. Conocer las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de uretritis confirmada microbiológicamente, así como conocer cuáles son los patógenos más frecuentemente implicados.
3. Valorar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de herpes genital.
4. Analizar características epidemiológicas, clínicas y métodos diagnósticos de los pacientes diagnosticados de sífilis.
5. Establecer las características más relevantes de las primoinfecciones VIH diagnosticadas.

# **MATERIAL Y MÉTODO**





# MATERIAL Y MÉTODO

## ÁMBITO DEL ESTUDIO

Este estudio se ha realizado en la UITs del Servicio de Dermatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

Durante sus primeros años, el Servicio de Dermatología del CHGUV alcanzó un prestigio que le llevó a ser Unidad de Referencia de la Comunidad Valenciana. Un prestigio, tanto en el ámbito asistencial como investigador y docente, que hoy se mantiene y crece día a día. Esto, junto a ser a día de hoy el único Servicio de Dermatología y Venereología de la Comunidad Valenciana que cuenta con un dermatólogo de guardia con presencia física todos los días del año, permite que se deriven y atiendan de urgencias todas las sospechas de enfermedades venéreas de la zona, entre otras patologías.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Para evaluar los objetivos propuestos en el estudio de la tesis doctoral se ha diseñado un estudio observacional ambispectivo, donde se han recogido datos tanto de forma retrospectiva como de forma prospectiva y consecutiva de todos los pacientes que han consultado en la UITs del Servicio de Dermatología del CHGUV, desde enero de 2016 hasta junio de 2019.

El estudio ha sido supervisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del CHGUV.

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían los siguientes requisitos:

- a) Pacientes que habían consultado de urgencias a la UITs o que habían sido remitidos por otro facultativo a la UITs.

- b) Pacientes mayores de edad que habían firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.
- c) Pacientes menores de edad con firma paterna o materna del consentimiento informado para participar en el estudio y firma del adolescente en caso de tener más de 16 años.

Se han excluido del estudio aquellos pacientes que rechazaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Los pacientes, durante la primera visita en la UITs, eran sometidos a una exhaustiva anamnesis y posteriormente se tomaban las muestras necesarias dentro de la práctica clínica habitual.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

Para el estudio, el dermatólogo era el encargado de recoger las siguientes características clínico-epidemiológicas de los pacientes (Anexo I):

- Número de historia clínica.
- Sexo
- Edad
- Nacionalidad
- Orientación sexual (una de las tres clasificaciones primordiales de orientación sexual en el continuo heterosexual-homosexual)
- Tabaquismo
- Método de derivación a la UITs
- Motivo de consulta
- Localización de la lesión cutánea (en caso de lesión)
- Antecedentes de otras ITS previas
- Usuario de prostitución en los últimos 6 meses
- Pareja sexual afectada y/o diagnóstico de la pareja sexual
- Práctica sexual y uso de protección

Los datos recogidos se han incluido en una base de datos específicamente diseñada para evaluar los objetivos del estudio.

## DESCRIPCIÓN DE LA TOMA DE MUESTRAS

Las muestras se tomaron siguiendo el protocolo de actuación de nuestra UITs en función de la clínica del paciente y/o de sus prácticas sexuales (Tabla 1), dentro de la práctica clínica habitual en el momento de la primera atención al paciente.

Clínica	Pruebas complementarias
Condiloma acuminado	Serologías de ITS Biopsia para estudio convencional ± genotipo VPH
Uretritis/cervicitis	Cultivo bacteriano en placas de agar para bacterias ( <i>Neisseria</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp.) PCR múltiple: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma</i> spp. Serologías de ITS
Úlcera genital	PCR <i>Treponema pallidum</i> PCR VHS tipo 1, tipo 2 y VVZ Serologías Test de Tzanck no de forma sistemática
Proctitis/contacto sexual anal	Cultivo bacteriano en placas de agar para bacterias ( <i>Neisseria</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp.) PCR múltiple: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma</i> spp. PCR <i>Treponema pallidum</i> Serologías de ITS
Sospecha secundarismo	Serologías de ITS PCR <i>T. pallidum</i> en ocasiones Biopsia para HE, IHQ-TP, PCR-TP*
Contacto sexual de riesgo	Serologías de ITS Resto de pruebas según historia clínica

**Tabla 1.** Protocolo de actuación según el motivo de consulta. \*No de forma sistemática. Abreviaturas: ITS, infecciones de transmisión sexual; VPH, virus del papiloma humano; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VHS, virus herpes simple; HE, hematoxilina-eosina; IHQ, inmunohistoquímica; TP, *Treponema pallidum*.

Los kit de recogidas de muestras empleados han sido el Abbott multi-Collet® (tapón naranja) para la detección de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.* y *Treponema pallidum*, el Universal Transport Medium® (tapón rojo) para la detección de virus herpes y el Eurotubo® con medio de transporte de Deltalab® (tapón azul) para cultivo bacteriano y fúngico (Figura 11).



**Figura 11.** Kit de recogidas de muestras empleados en los pacientes

A todos los pacientes se les ha solicitado además una analítica con serologías incluyendo VIH, virus hepatotropos, VHS y serología luética, la cual se extraía por enfermería en el Box de Especialidades de Urgencias o en la Sala de Extracción Hospitalaria del CHGUV, en función del medio por el cual consultaba el paciente (urgencias dermatológicas o consulta programada, respectivamente).

## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes fueron citados a una visita sucesiva a las 2, 4 o 6 semanas a criterio del clínico. En dicha visita se analizaron los patógenos aislados, cuál era el diagnóstico definitivo y/o si el paciente había mejorado de su sintomatología. También fue recogido si el paciente había perdido el seguimiento y no volvía a la visita concertada en la UITs

En esta segunda visita se tomaron nuevas muestras en función de la clínica inicial del paciente o bien para confirmar erradicaciones de los patógenos aislados. Si se confirmaba el diagnóstico de sífilis se citaba al paciente a los 3 meses con una serología para determinar descensos de los títulos reagínicos.

Sistemáticamente se explicó a los pacientes la necesidad de remitir a sus contactos a nuestra consulta para ser valorados y tratados, además de la posibilidad que tenían ellos mismos de volver a consultar en nuestra UITs en caso de nueva sintomatología.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos han sido recogidos y analizados mediante el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 21.0.

## ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se ha realizado un estudio descriptivo de cada una de las variables incluidas en el estudio:

- Para las variables cuantitativas o numéricas se ha empleado la media y la desviación estándar.
- Para las variables cualitativas o categóricas se ha empleado el valor absoluto y el porcentaje.

## ESTADÍSTICA ANALÍTICA

La distribución de las variables cualitativas se ha comparado entre los grupos estudiados mediante tablas de contingencia. Se ha realizado un análisis bivariado mediante test de Chi-cuadrado o test de Fisher, según fuese adecuado. Se ha realizado un análisis de varianza de un factor (ANOVA) para detectar diferencias entre medias de variables dependientes (edad) en los distintos grupos de variables independientes (ITS). En todos los casos se ha considerado como significativo un valor de  $p$  menor a 0,05.

# RESULTADOS





# RESULTADOS

## POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Durante el periodo comprendido entre enero de 2016 hasta junio de 2019, se han visitado un total de 1181 pacientes con sospecha de una infección venérea en la UITS del CHGUV, los cuales han generado un total de 1254 primeras visitas. Setenta y tres pacientes (6,18%) consultaron por nuevas sospechas de ITS tras haber sido dados de alta.

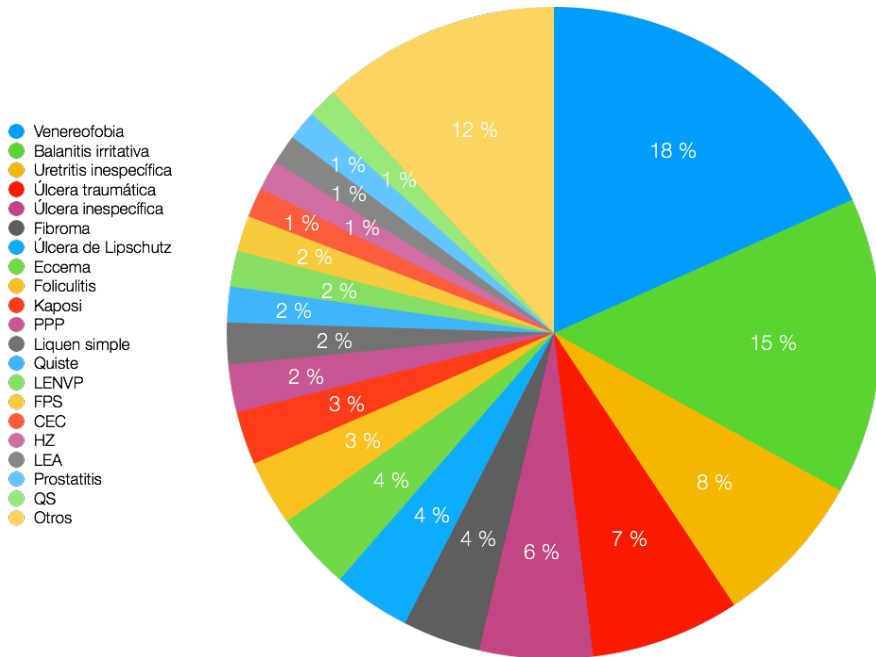
## DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se han realizado 1342 diagnósticos distintos. Del total de visitas, se han diagnosticado definitivamente un total de 1003 ITS (80% del total de primeras visitas). Ochenta y ocho ITS (8,7%) fueron diagnosticadas de forma casual dado que los pacientes consultaban por otros motivos. Del total de diagnósticos venéreos, 702 (70%) se realizaron en varones y 301 (30%) en mujeres, con una edad media de 34 años. Por otra parte, se realizaron 339 diagnósticos no venéreos, los cuales se excluyeron de los análisis finales del estudio. Las características clínico-epidemiológicas de estos pacientes en comparación con los pacientes diagnosticados de ITS se resumen en la Tabla 2.

Variables	Número de casos (%)		p valor
	ITS (n = 1003)	No-ITS (n = 339)	
Sexo			
• Hombre	702 (70)	262 (77,3)	<b>0,01</b>
• Mujer	301 (30)	77 (22,7)	
Edad media, años $\pm$ SD	34 $\pm$ 12	38,4 $\pm$ 14	<b>0,001</b>
Orientación sexual (n = 1246)			
• Heterosexual	679 (71,2)	233 (79,8)	<b>0,003</b>
• Homosexual	275 (28,8)	59 (20,2)	
Nacionalidad			
• España	793 (79,1)	248 (73,2)	<b>0,02</b>
• Otra	210 (20,9)	91 (26,8)	
Puerta de entrada a la UIT			
• UD	658 (65,6)	230 (67,8)	0,46
• Otro	345 (34,4)	109 (32,2)	
ITS previas (n = 1230)			
• Sí	399 (42,5)	90 (30,8)	<b>0,001</b>
• No	539 (57,5)	202 (69,2)	
Presencia de VIH (n = 1322)			
• Sí	172 (17,4)	44 (13,2)	0,08
• No	817 (82,6)	289 (86,8)	

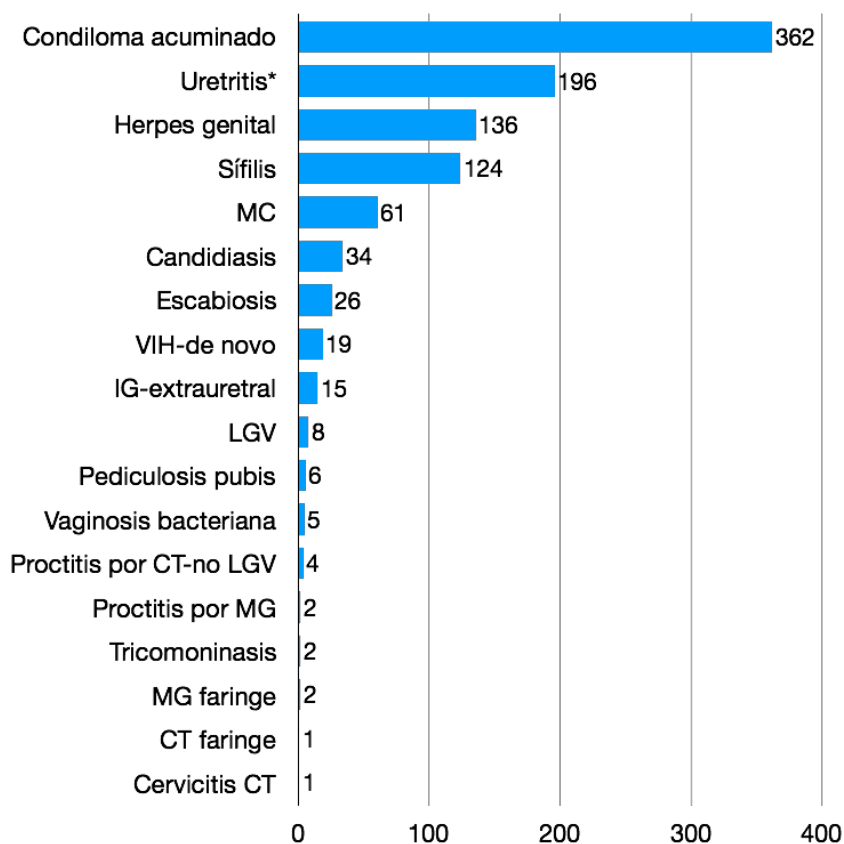
**Tabla 2.** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de ITS frente a los pacientes no diagnosticados de una ITS. Abreviaturas: ITS, infecciones de transmisión sexual; UIT, unidad de infecciones de transmisión sexual; UD, urgencias dermatológicas; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Los diagnósticos alternativos no venéreos que recibieron estos pacientes se resumen en la Figura 12.



**Figura 12.** Diagnósticos alternativos no venéreos por orden de frecuencia, siendo el más frecuente el diagnóstico de venereofobia. Abreviaturas: PPP, pápulas perladas del pene; LENVP, linfangitis esclerosante no venérea del pene; FPS, falso positivo serológico; CEC, carcinoma espinocelular; HZ, herpes zoster; LEA, liquen escleroso y atrófico; QS, queratosis seborreica.

Las ITS diagnosticadas se muestran en la Figura 13, representando los condilomas acuminados el 36,1% del total, las uretritis confirmadas microbiológicamente el 19,5%, los herpes genitales el 13,5% y las sífilis el 12,4%.



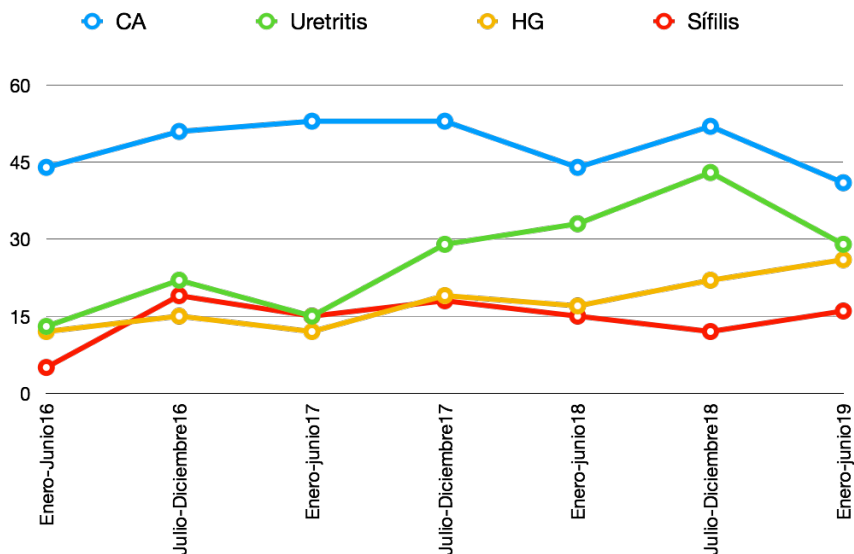
**Figura 13.** ITS diagnosticadas por orden de frecuencia. \* Uretritis microbiológicamente confirmadas. Abreviaturas: MC, *molluscum contagiosum*; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; IG, infección gonocócica; LGV, linfogranuloma venéreo; CT, *chlamydia trachomatis*; MG, *Mycoplasma genitalium*.

Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de las 4 ITS principales (n = 818) se resumen en la Tabla 3 y representan el 81,5% de todas las ITS diagnosticadas.

	Número de casos (%)				
	CA	Uretritis	HG	Sífilis	p valor
<b>Sexo</b>					
- Hombre	221 (61)	177 (90,3)	66 (48,5)	112 (90,3)	<b>0,001</b>
- Mujer	141 (39)	19 (9,7)	70 (51,5)	12 (9,7)	
<b>Edad media, años ± SD</b>	35,2 ± 12	30,8 ± 10	34,2 ± 13	37,5 ± 13	<b>0,001</b>
<b>Orientación sexual (n = 778)</b>					
- Heterosexual	285 (83,6)	122 (66,3)	114 (85,7)	35 (29,2)	<b>0,001</b>
- Homosexual	56 (16,4)	62 (33,7)	19 (14,3)	85 (70,8)	
<b>Nacionalidad</b>					
- España	313 (86,5)	138 (70,4)	97 (71,3)	94 (75,8)	<b>0,001</b>
- Otra	49 (13,5)	58 (29,6)	39 (28,7)	30 (24,2)	
<b>Puerta de entrada a la UITs</b>					
- Urgencias Dermatológicas	135 (37,3)	180 (91,8)	118 (86,8)	91 (73,4)	<b>0,001</b>
- Otro	227 (62,7)	16 (8,2)	18 (13,2)	33 (26,6)	
<b>ITS previas (n = 760)</b>					
- Sí	142 (41,3)	69 (39,2)	43 (34,7)	69 (59,5)	<b>0,001</b>
- No	202 (58,7)	107 (60,8)	81 (65,3)	47 (40,5)	
<b>Presencia de VIH (n = 806)</b>					
- Sí	58 (16,2)	20 (10,4)	11 (8,3)	43 (34,7)	<b>0,001</b>
- No	299 (83,8)	172 (89,6)	122 (91,7)	81 (65,3)	
<b>Pérdida de seguimiento</b>					
- Sí	97 (26,8)	83 (42,3)	37 (27,2)	28 (22,6)	<b>0,001</b>
- No	265 (73,2)	113 (57,7)	99 (72,8)	96 (77,4)	

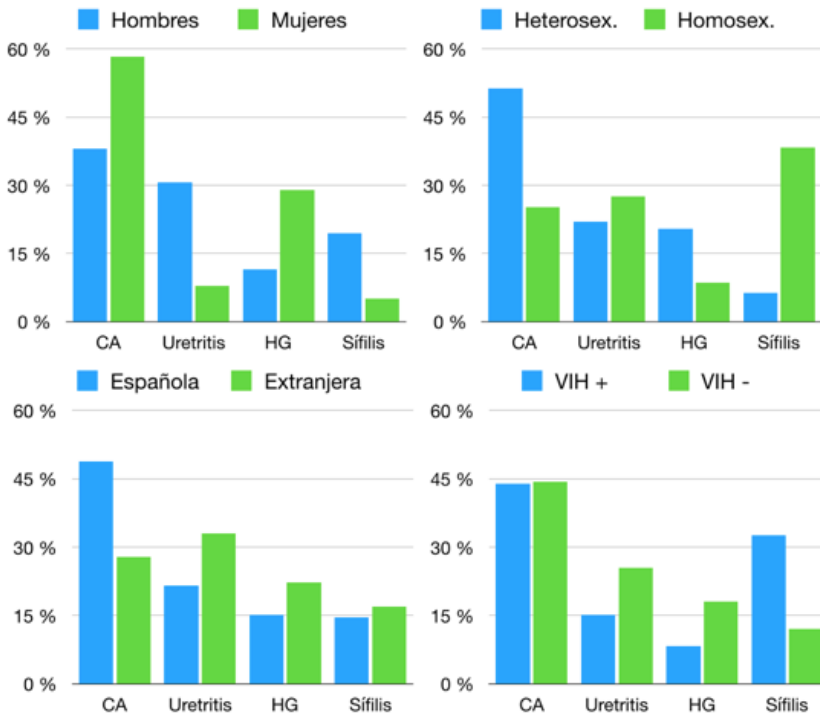
**Tabla 3.** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de las 4 ITS principales. Abreviaturas: CA, condiloma acuminado; HG, herpes genital; UITs, unidad de infecciones de transmisión sexual; UD, urgencias dermatológicas; ITS, infecciones de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

La evolución de los principales diagnósticos microbiológicos realizados por cada 6 meses queda reflejada en la Figura 14.



**Figura 14.** Evolución de los principales diagnósticos microbiológicos durante el periodo en estudio. Abreviaturas: CA, condiloma acuminado; HG, herpes genital

La distribución de las ITS más frecuentemente diagnosticadas en función del sexo, orientación sexual, nacionalidad e infección por VIH se encuentra reflejada en la Figura 15. El 38,4% de los varones y el 58,3% de las mujeres fueron diagnosticados de condilomas acuminados, siendo ésta la ITS más frecuentemente diagnosticada en ambos sexos. En función de la orientación sexual, el 51,3% de los pacientes heterosexuales fueron diagnosticados de condilomas acuminados, mientras que el 38,3% de los pacientes homosexuales fueron diagnosticados de sífilis. Entre los pacientes de nacionalidad española, el diagnóstico que más frecuentemente recibieron fue el de condilomas acuminados (48,8% de ellos), siendo el diagnóstico de uretritis el más frecuente entre los pacientes extranjeros. Finalmente, el diagnóstico más frecuente en función de la presencia o no de VIH fue el de condilomas acuminados, en el 43,9% y el 44,4% de ellos respectivamente.



**Figura 15.** Distribución de las ITS más frecuentemente diagnosticadas en función del sexo, orientación sexual, nacionalidad e infección por VIH. Abreviaturas: CA, condiloma acuminado; HG, herpes genital; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

### Condilomas acuminados

Desde enero de 2016 hasta junio de 2019 se han diagnosticado un total de 362 pacientes con condilomas acuminados, constituyendo el 36,8% del total de ITS diagnosticadas. Las características clínico-epidemiológicas de los casos diagnosticados se resumen en la tabla 3. No existían diferencias estadísticamente significativas en la edad media de los pacientes en función del sexo (hombres 35 años vs mujeres 34 años,  $p = 0,3$ ) o de la orientación sexual (heterosexuales 35 años vs HSH 33 años,  $p = 0,2$ ).

La nacionalidad más frecuente entre los pacientes diagnosticados fue la española en el 86,5% de casos. Veintiuno de los 49 pacientes extranjeros (42,8%) eran de origen latinoamericano.

El motivo de consulta más frecuente fue el propio condiloma acuminado («verrugas») hasta en 331 pacientes (91,4%). En los 31 pacientes restantes, el condiloma acuminado fue diagnosticado tras explorar al paciente por otro motivo de consulta (úlceras genitales en 7 pacientes). La mayoría de los pacientes (227, 67,5%) eran remitidos a la UITS a través de otro especialista, mientras que el resto (32,5%) consultaron a través de urgencias hospitalarias. Ochenta y siete pacientes (24%) fueron remitidos desde el dermatólogo de área, 71 pacientes (19,6%) desde el ginecólogo, 35 (9,7%) pacientes desde el médico de atención primaria y 20 pacientes (5,5%) desde la Unidad de enfermedades infecciosas. La mayoría de los casos se localizaban en región genital, mientras que en 134 pacientes (37%) los condilomas acuminados se localizaban en la región perianal.

Once pacientes (36,6%) de los 30 que referían ser usuarios de prostitutas presentaban condilomas acuminados. Veinte pacientes (86,9%) de los 23 que fueron remitidos desde instituciones penitenciarias fueron diagnosticados de condilomas acuminados. Doce de las 141 mujeres con condilomas (8,5%) fueron diagnosticadas durante la gestación. Veintiséis pacientes (7,2%) referían lesiones en su pareja sexual.

Ciento cuarenta y dos pacientes (39,2%) presentaban antecedentes de ITS, siendo lo más frecuente haber presentado condilomas acuminados con anterioridad (41 pacientes). Otras ITS previas fueron VIH (38 pacientes), sífilis (15 pacientes), uretritis (14 pacientes) o herpes genital (7 pacientes).

Cuarenta y ocho mujeres (33,8% de las mujeres) presentaban un antecedente de escobillón cervical positivo para la detección de VPH, siendo lo más frecuente la detección del VPH-6 (20 pacientes), seguido del VPH-16 (16 pacientes), VPH-51 (10 pacientes) y VPH-11 (7 pacientes).

Se realizó genotipado de la lesión en 212 pacientes (58,6%), siendo negativo para la detección de VPH en 13 pacientes (6,1%). Se han detectado 32 genotipos distintos. En 199 pacientes (93,9%) la detección de VPH fue positiva, detectándose hasta 299 genotipos, lo que corresponde a 1,5 por paciente. En 53 de los 199 pacientes (26,6%) se detectaron más de 1 genotipo distinto de VPH. En 48 pacientes (24,1%) se detectó al



menos un genotipo de alto riesgo. En base a la clasificación del genotipo bajo riesgo/alto riesgo, los resultados obtenidos en nuestro estudio se muestran en la Tabla 4. Para facilitar tanto el análisis estadístico como la exposición de los resultados, se incluyeron los genotipos de riesgo intermedio como de bajo riesgo.

	Número de casos (%)			P valor
	Hombres (n = 118)	Mujeres (n = 81)	Total (n = 199)	
Número de genotipos distintos				
1	93 (78,8)	53 (65,4)	146 (73,4)	0,7
2	14 (11,9)	10 (12,3)	24 (12,1)	
3	6 (5,1)	11 (13,6)	17 (8,5)	
4	3 (2,5)	4 (4,9)	7 (3,5)	
5	2 (1,7)	2 (2,4)	4 (2)	
6	0 (0)	1 (1,4)	1 (0,5)	
≥ 1 genotipos de BR* (sin genotipos de AR)	96 (81,3)	54 (66,7)	150 (75,4)	<b>0,04</b>
≥ 1 genotipo de AR (sin genotipos de BR ni RI)	4 (3,4)	4 (4,9)	8 (4)	0,4
Genotipos de BR* y de AR	20 (16,9)	20 (24,7)	40 (20,1)	1,0
VPH-6/VPH-11	109 (92,4)	64 (79)	173 (86,9)	0,04
VPH-16/ VPH-18	9 (7,6)	10 (12,3)	19 (9,5)	0,3
VPH-6/VPH-11/ VPH-16/VPH-18	113 (95,7)	69 (85,2)	182 (91,4)	0,06
VPH-6/VPH-11/ VPH-16/VPH-18 exclusivamente	93 (78,8)	48 (59,2)	141 (70,8)	<b>0,01</b>

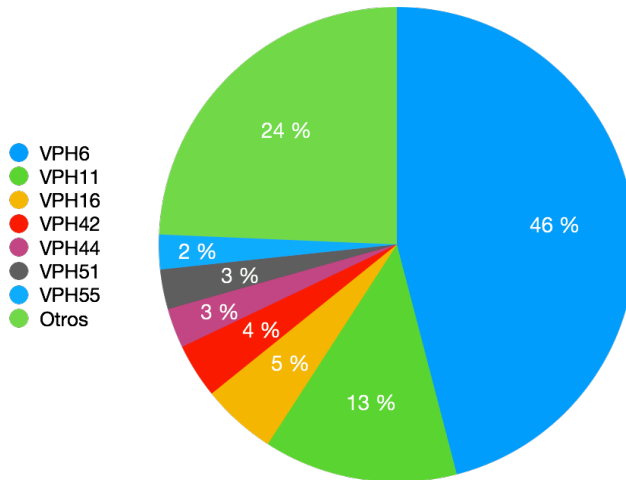
**Tabla 4.** Prevalencia de la infección por virus del papiloma humano en las lesiones de condiloma acuminado, atendiendo a la clasificación de bajo riesgo y alto riesgo. \* Para el análisis estadístico se incluyeron los genotipos de riesgo intermedio como de bajo riesgo. Abreviaturas: BR, bajo riesgo; AR, alto riesgo; RI, riesgo intermedio; VPH, virus del papiloma humano.

Tal como refleja la Tabla 5, no se observa asociación estadísticamente significativa entre la presencia de un genotipo de alto riesgo y las siguientes variables estudiadas: sexo, edad, orientación sexual, nacionalidad, localización de las lesiones, antecedente de condilomas acuminados o presencia de VIH.

Datos	Número de casos (%)		P valor
	AR-Sí (n = 48)	AR-No (n = 151)	
Sexo Hombre Mujer	23 (47,9) 25 (52,1)	96 (63,6) 55 (36,4)	0,06
Edad media, años $\pm$ SD	35,3 $\pm$ 11,8	35,2 $\pm$ 11,5	1,0
Orientación sexual Heterosexual Homosexual	39 (81,3) 9 (18,7)	119 (78,8) 29 (19,2)	1,0
Nacionalidad España Otra	43 (89,6) 5 (10,4)	129 (85,4) 22 (14,6)	0,6
Localización de las lesiones Anal/Perianal Resto	20 (41,7) 28 (58,3)	71 (47) 80 (53)	0,5
ITS previas Sí No	22 (45,8) 26 (54,2)	58 (38,4) 87 (57,6)	0,5
Presencia de VIH Sí No	9 (18,7) 39 (81,3)	26 (17,2) 123 (82,8)	1,0
Antecedente de CA Sí	6 (12,5)	22 (14,6)	0,4

**Tabla 5.** Variables estudiadas asociadas a genotipos de VPH de alto riesgo. Abreviaturas: AR, alto riesgo; ITS, infecciones de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; CA, condilomas acuminados.

Los genotipos del VPH encontrados por orden de frecuencia decreciente se reflejan en la Figura 16.



**Figura 16.** Genotipos de VPH detectados en las lesiones de condiloma acuminado.

Otros genotipos detectados son el VPH-31, VPH-52 y VPH-73 en 6 pacientes (3%) o el VPH-18 y VPH-62 en 5 pacientes (2,5%). Se han detectado 4 casos (2%) de cada uno de los siguientes genotipos de VPH: 43, 68, 81. Se han detectado 3 casos (1,5%) de cada uno de los siguientes genotipos de VPH: 35, 39, 45, 54. Se han detectado 2 casos (1%) de cada uno de los siguientes genotipos de VPH: 40, 53, 56, 61, 66, 72, 82. Finalmente, se ha detectado 1 (0,5%) caso de cada uno de los siguientes genotipos de VPH: 2, 31, 58, 67, 70, 84.

Catorce de las 141 mujeres diagnosticadas de condilomas acuminados (9,9%) habían sido vacunadas previamente con la vacuna profiláctica frente al VPH, 5 de ellas con Cervarix® detectándose 2 VPH-6, 2 VPH-11 y 1 VPH-40. Otra paciente estaba vacunada también con Cervarix® y se detectaron 4 genotipos distintos (6, 39, 51, 73) y en otra de ellas se detectaron 3 genotipos distintos (11, 42, 67). De las otras 7 pacientes vacunadas, en 5 de ellas se desconocía el tipo de vacuna recibida y en otras 2 pacientes vacunadas con Cervarix®, la detección de VPH fue negativa.

De los 134 pacientes con lesiones anales/perianales, se realizó anoscopia en 45 de ellos (33,6%), siendo esta positiva para lesiones dentro de canal anal en 24 pacientes (53,3%). La presencia de lesiones internas no se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el sexo de los pacientes (17 hombres vs 7 mujeres,  $p = 0,2$ ), con la presencia de VIH (17 seronegativos vs 7 seropositivos,  $p = 0,5$ ), ni con la detección de genotipos de alto riesgo (16 bajo riesgo vs 6 alto riesgo,  $p = 0,3$ ).

Del total de pacientes, 5 de ellos (1,4%) desarrollaron lesiones de carcinoma epidermoide de ano, todos ellos varones y 4 (80%) VIH positivos. En 3 pacientes se detectó un VPH-6 y en 1 se detectó un VPH-16. En el paciente restante se detectaron 4 genotipos distintos (16, 62, 72, 81).

### Uretritis

Desde enero de 2016 hasta junio de 2019 se han diagnosticado un total de 196 uretritis confirmadas microbiológicamente, siendo diagnosticados como tal el 15,6% del total de primeras visitas realizadas en la UITS y constituyendo la segunda ITS más frecuentemente diagnosticada (19,5% del total de ITS diagnosticadas). Las características clínico-epidemiológicas de los casos diagnosticados se resumen en la Tabla 3.

La nacionalidad más frecuente entre los pacientes diagnosticados fue la española en el 70,4% de casos. Entre los pacientes extranjeros (58), el origen más frecuente fue el europeo en el 44,8% de los casos (26 pacientes), seguido del latinoamericano en el 41,4% de casos.

Quince pacientes (50%) de los 30 que referían ser usuarios de prostitutas fueron diagnosticados de uretritis.

Sesenta y nueve pacientes diagnosticados de uretritis (39,2%) presentaban antecedentes de ITS previas, con una media (SD) de 1,8 (0,8). Veintiocho pacientes (14,3%) presentaron una uretritis con anterioridad. Diecisiete pacientes tenían antecedentes de UG, mientras que los 11 restantes presentaron un antecedente de UNG o uretritis no identificada. Veinte pacientes (10,2%) tenían antecedentes de infección por VIH, 18 (9,1%) habían padecido una sífilis con anterioridad y 17 (8,6%) presentaban antecedentes de condilomas acuminados.

De los 196 pacientes diagnosticados de uretritis, 55 (28,1%) fueron diagnosticados de UG, 108 (55,1%) de UNG y 33 (16,8%) de uretritis mixta (gonocócica y no gonocócica). En 88 pacientes (44,9%), por tanto, se aisló una *Neisseria gonorrhoeae* mediante cultivo (9 casos), PCR (15 casos) o ambos (64 casos). Las características clínico-epidemiológicas de estos pacientes en comparación con los pacientes diagnosticados de una UNG se resumen en la Tabla 6.

Variables	Número de casos (%)		p valor
	Uretritis con detección de NG	Uretritis sin detección de NG	
Sexo			
Hombre	82 (93,2)	95 (88)	0,23
Mujer	6 (6,8)	13 (12)	
Edad media, años $\pm$ SD	30,8 $\pm$ 11	30,9 $\pm$ 9	0,9
Orientación sexual (n = 184)			
Heterosexual	51 (63,8)	71 (68,3)	0,53
Homosexual	29 (36,2)	33 (31,7)	
Nacionalidad			
España	64 (72,7)	74 (68,5)	0,53
Otra	24 (27,3)	34 (31,5)	
Puerta de entrada a la UIT			
UD	83 (94,3)	97 (89,8)	0,3
Otro	5 (5,7)	11 (10,2)	
ITS previas (n = 192)			
Sí	25 (31,6)	44 (45,4)	0,08
No	54 (68,4)	53 (54,6)	
Presencia de VIH (n = 806)			
Sí	11 (12,5)	9 (8,7)	0,47
No	77 (87,5)	95 (91,3)	

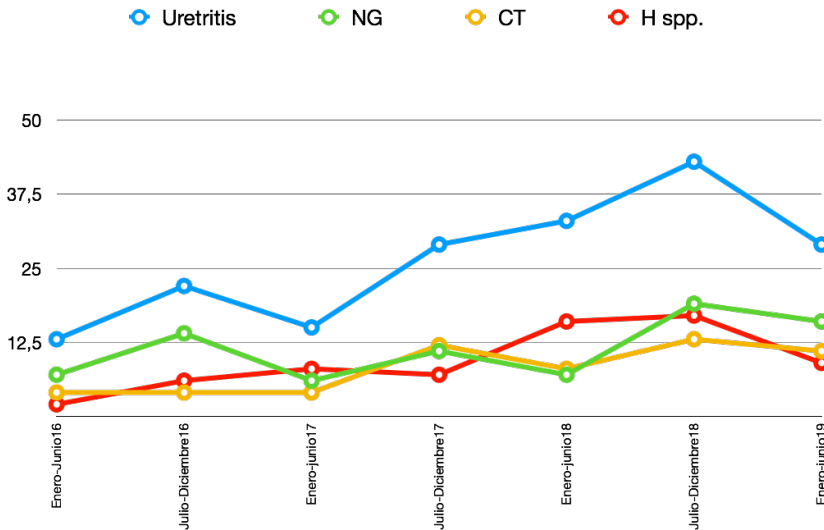
**Tabla 6.** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de uretritis con detección de *Neisseria gonorrhoeae* en comparación con los pacientes diagnosticados de UNG. Abreviaturas: NG, *Neisseria gonorrhoeae*; UIT, unidad de infecciones de transmisión sexual; ITS, infecciones de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

No existían diferencias significativas en la edad de los varones diagnosticados de gonorrea en función de su orientación sexual ( $p = 0,7$ ), de la nacionalidad ( $p = 0,1$ ) ni de su estatus VIH ( $p = 0,1$ ).

Se realizó antibiograma a los 73 casos de uretritis por *Neisseria gonorrhoeae* diagnosticadas mediante cultivo bacteriano. El 100% de los casos se mostraron sensibles a la ceftriaxona y 54 casos (74%) fueron sensibles a la azitromicina. Por otra parte, 40 casos (58,8%) mostraron resistencia a las tetraciclinas, siendo una resistencia intermedia, definida como inhibición del crecimiento del microorganismo solamente a la dosis máxima recomendada, en 27 casos (67,5%).

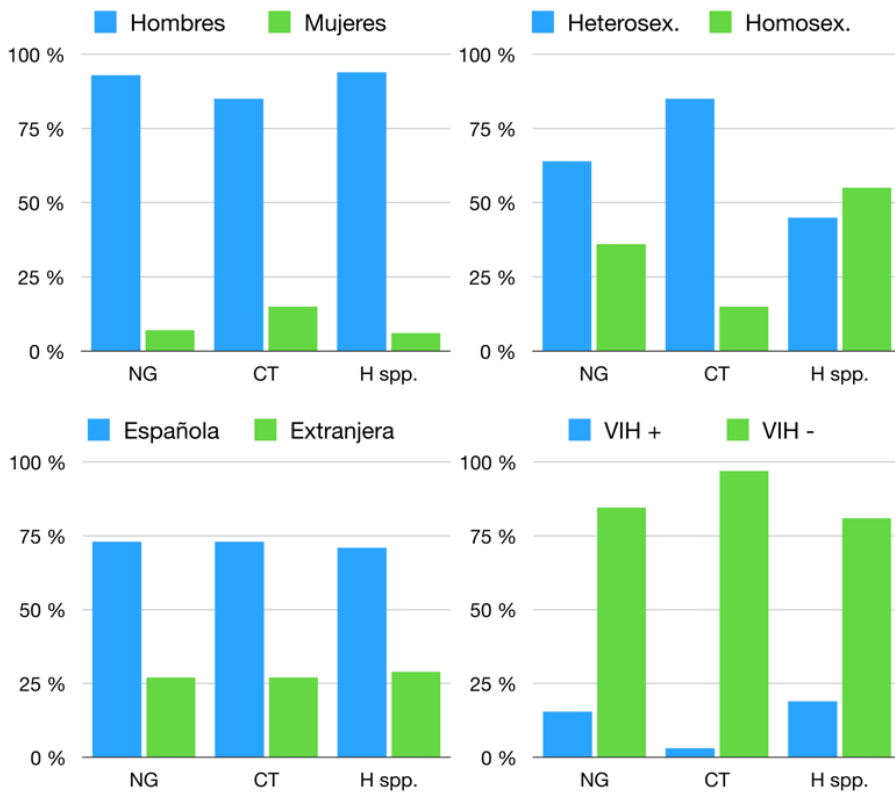
Entre los pacientes diagnosticados de UNG sin detección de *Neisseria gonorrhoeae*, el patógeno más frecuentemente aislado fue *Haemophilus spp.* en 55 pacientes (50,9%), seguido de *Chlamydia trachomatis* en 40 pacientes (37%), *Ureaplasma Urealyticum* en 19 pacientes (17,4%), *Mycoplasma genitalium* en 13 pacientes (12%), *Mycoplasma hominis* en 12 pacientes, *Ureaplasma parvum* en 10 pacientes y *Escherichia Coli* en 2 pacientes.

El número de diagnósticos en función del patógeno aislado (teniendo en cuenta los 3 más frecuentes) por cada 6 meses queda reflejado en la Figura 17.



**Figura 17.** Evolución de los principales patógenos detectados durante el periodo en estudio. Abreviaturas: NG, *Neisseria gonorrhoeae*; CT, *Chlamydia trachomatis*; H spp., *Haemophilus spp.*

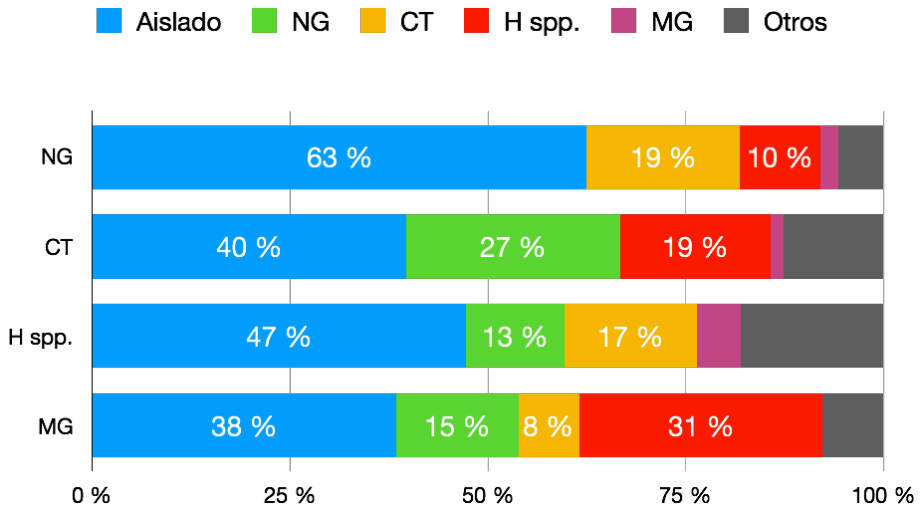
En la Figura 18 se ilustra la distribución de los microorganismos más frecuentemente detectados en función del sexo, orientación sexual, nacionalidad e infección por VIH. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo. *Chlamydia trachomatis* se aisló más frecuentemente entre pacientes heterosexuales hasta en el 84,5% de ellos frente al 15,5% de pacientes homosexuales ( $p = 0,001$ ) mientras que *Haemophilus spp.* predominaba en los pacientes homosexuales (54,7% vs 45,3%,  $p = 0,001$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los patógenos detectados en función de la nacionalidad de los pacientes. *Chlamydia trachomatis* se detectó en el 96,7% de pacientes sin VIH y en el 3,3% de pacientes VIH positivos ( $p = 0,03$ ) y *Haemophilus spp.* en el 81% de pacientes seronegativos frente al 19% de los pacientes con VIH ( $p = 0,01$ ).



**Figura 18.** Distribución de los microorganismos más frecuentemente detectados en función del sexo, orientación sexual, nacionalidad e infección por VIH. Abreviaturas: VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; NG, *Neisseria gonorrhoeae*; CT, *Chlamydia trachomatis*; H spp., *Haemophilus spp.*



Se han detectado 236 patógenos en los 196 pacientes diagnosticados de uretritis confirmadas microbiológicamente, lo que corresponde a 1,2 por paciente. Las coinfecciones que se detectaron se resumen en la Figura 19.



**Figura 19.** Coinfecciones entre los distintos patógenos detectados en los pacientes con uretritis. Abreviaturas: NG, *Neisseria gonorrhoeae*; CT, *Chlamydia trachomatis*; H spp., *Haemophilus spp.*; MG, *Mycoplasma genitalium*.

Se detectaron 126 casos de *Haemophilus* spp. y de *Chlamydia trachomatis*, existiendo coinfección entre ambos patógenos en 12 pacientes (24 casos). Teniendo en cuenta que en 102 pacientes se detectó uno de los dos microorganismos, las características clínico-epidemiológicas de estos pacientes en función de las variables estudiadas se reflejan en la tabla 7.

Variables	Número de casos (%)		p valor
	Uretritis con detección de H spp.	Uretritis con detección de CT	
Sexo			
Hombre	49 (92,5)	40 (81,6)	0,1
Mujer	4 (7,5)	9 (18,4)	
Edad media, años $\pm$ SD	29,7 $\pm$ 8	29,8 $\pm$ 10	0,9
Orientación sexual (n = 96)			
Heterosexual	22 (43,1)	41 (91,1)	<b>0,001</b>
Homosexual	29 (56,9)	4 (8,9)	
Nacionalidad			
España	36 (67,9)	35 (71,4)	0,8
Otra	17 (32,1)	14 (28,6)	
Supuración o disuria			
Sí	29 (54,7)	37 (77,1)	<b>0,02</b>
Asintomático	24 (45,3)	11 (22,9)	
ITS previas (n = 93)			
Sí	29 (59,2)	14 (31,8)	<b>0,01</b>
No	20 (40,8)	30 (68,2)	
Presencia de VIH (n = 98)			
Sí	12 (24)	1 (2,1)	<b>0,002</b>
No	38 (76)	47 (97,9)	

**Tabla 7.** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de uretritis con detección de *Haemophilus* spp. en comparación con los pacientes diagnosticados de uretritis con detección de *Chlamydia trachomatis*. Abreviaturas: H spp., *Haemophilus* spp.; CT; *Chlamydia trachomatis*; ITS, infecciones de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

La edad media  $\pm$  SD de las mujeres diagnosticadas de uretritis con detección de *Haemophilus* spp. fue de 24  $\pm$  4, siendo de 30,1  $\pm$  8 en

los varones ( $p = 0,04$ ). No se observaron diferencias en la edad media de los hombres y mujeres diagnosticados de infección por *Chlamydia trachomatis* ( $30 \pm 10$  vs  $30,2 \pm 8$ ,  $p = 0,9$ ). No se observaron diferencias en la edad media en función de la orientación sexual de los pacientes.

Del total de casos de uretritis con confirmación microbiológica se detectaron 65 bacterias del género *Haemophilus spp.*, siendo el 90,8% (59) *Haemophilus parainfluenzae*, el 7,7% *Haemophilus influenzae* (5) y el 1,5% (1) *Haemophilus haemolyticum*.

### Herpes genital

Desde enero de 2016 hasta junio de 2019 se han diagnosticado un total de 136 herpes genitales, lo que representa el 10,8% del total de primeras visitas realizadas en la UITS y constituyendo la tercera ITS más frecuentemente diagnosticada (13,5% del total de ITS diagnosticadas). Las características clínico-epidemiológicas de los casos se resumen en la Tabla 3.

La clínica predominante en estos pacientes fue la úlcera genital en 91 pacientes (66,9%) y las vesículas arracimadas en 45 pacientes (33,1%). Las lesiones afectaban predominantemente a la zona genital en 115 pacientes (84,6%) y a la zona anal/perianal en 21 pacientes (15,4%).

El diagnóstico se realizó mediante una PCR positiva para VHS tipo 1 o para VHS tipo 2 en 121 pacientes (89%). En 9 (6,6%) pacientes el diagnóstico se realizó mediante una clínica compatible y un test de Tzanck positivo, mientras que en 6 (4,4%) pacientes el diagnóstico se realizó mediante una clínica compatible y una IgM para virus herpes positiva. No se incluyeron en el diagnóstico de herpes genital a pacientes con clínica compatible pero ninguna exploración complementaria que apoyara el diagnóstico.

De los 121 pacientes en los que se confirmó la presencia de ADN viral, en 57 casos se detectó VHS tipo 1 (47,1%) y en 64 casos se detectó VHS tipo 2 (52,9%). En la Tabla 8 se comparan las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de VHS tipo 1 y VHS tipo 2.

Cuarenta y cuatro pacientes (32,6%) referían recurrencia de las lesiones, mientras que 91 pacientes (66,9%) no referían brotes previos.

Ochenta y un pacientes respondieron acerca de sus prácticas sexuales, reconociendo prácticas orales receptivas sin protección previas al inicio de la clínica 36 de ellos (42,9%).

Datos	Número de casos (%)		P valor
	VHS tipo 1 (n = 57)	VHS tipo 2 (n = 64)	
Sexo			
Hombre	17 (29,8)	37 (57,8)	<b>0,003</b>
Mujer	40 (70,2)	27 (42,2)	
Edad media, años $\pm$ SD	29,4 $\pm$ 12	37,6 $\pm$ 12	<b>0,001</b>
Orientación sexual (n = 118)			
Heterosexual	50 (89,3)	50 (80,6)	0,21
Homosexual	6 (10,7)	12 (19,4)	
Nacionalidad			
España	48 (84,2)	40 (62,5)	<b>0,008</b>
Otra	9 (15,8)	24 (37,5)	
Motivo de consulta			
Úlceras	41 (71,9)	41 (64,1)	0,4
Vesículas	16 (28,1)	23 (35,9)	
Localización de las lesiones			
Genital	42 (73,7)	59 (92,2)	<b>0,007</b>
Anal/Perianal	15 (26,3)	5 (7,8)	
ITS previas (n = 110)			
Sí	7 (13)	29 (51,8)	<b>0,001</b>
No	47 (87)	27 (48,2)	
Presencia de VIH			
Sí	1 (1,8)	9 (14,3)	<b>0,01</b>
No	55 (98,2)	54 (85,7)	
Recurrencias			
Sí	7 (12,5)	27 (42,2)	<b>0,001</b>
No	49 (87,5)	37 (57,8)	
Sexo oral sin protección reconocido (n = 81)			
Sí	30 (65,2)	10 (25,6)	<b>0,03</b>
No	16 (34,8)	25 (74,4)	

**Tabla 8.** Comparación de las características clínico-epidemiológicas entre los pacientes diagnosticados de VHS tipo 1 y VHS tipo 2. Abreviaturas: VHS, virus herpes simple; ITS, infecciones transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

En el 68,5% de los hombres se detectó el VHS tipo 2, mientras que en el 31,5% de ellos se detectó un VHS tipo 1. La edad media ( $\pm$  SD) al diagnóstico fue de 37,5 años ( $\pm$  11). La edad media ( $\pm$  SD) de los hombres diagnosticados de VHS tipo 1 fue de 35,1 años ( $\pm$  14), mientras que la de los hombres diagnosticados de VHS tipo 2 fue de 38,7 años ( $\pm$  10), sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,3$ ). En el 59,7% de las mujeres se detectó el VHS tipo 1, mientras que en el 40,3% de ellas se detectó un VHS tipo 2. La edad media ( $\pm$  SD) de diagnóstico fue de 31 años ( $\pm$  13), con diferencias significativas con respecto a los hombres ( $p = 0,006$ ). La edad media ( $\pm$ SD) de las mujeres diagnosticadas de VHS tipo 1 fue de 27 años ( $\pm$  11), mientras que la de las mujeres diagnosticadas de VHS tipo 2 fue de 36 años ( $\pm$  15), con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,008$ ).

## Sífilis

Desde enero de 2016 hasta junio de 2019 se han diagnosticado 124 sífilis, constituyendo el 12,4% del total de ITS diagnosticadas. Las características clínico-epidemiológicas de los casos diagnosticados se resumen en la Tabla 3. Del total de casos de sífilis, 11 de ellos (9,9%) fueron diagnósticos casuales en pacientes que acudieron por otro motivo de consulta.

Treinta pacientes (24,2%) eran de nacionalidad extranjera. Diecinueve (63,3%) procedían de América latina, 7 pacientes de Europa (23,3%) y 4 de África (13,3%).

Sesenta y nueve pacientes (59,5%) tenían antecedentes de ITS previas al diagnóstico de sífilis. Treinta y tres pacientes (26,6%) habían recibido con anterioridad un diagnóstico de sífilis y otros 33 (26,6%) habían adquirido VIH por vía sexual.

Únicamente 4 pacientes (3,6%) referían haber tenido contacto con prostitutas previo al diagnóstico de sífilis.

El estadio más frecuente al diagnóstico fue el secundario (65 pacientes, 52,4%), seguido del primario (36 pacientes, 29%), la sífilis

latente tardía o indeterminada (18 pacientes, 14,5%), la sífilis latente precoz (4 pacientes, 3,2%) y 1 caso de sífilis congénita (0,8%). Las manifestaciones clínicas de los pacientes con sífilis primaria y sífilis secundaria se resumen en la Tabla 9.

<b>Sífilis primaria (n = 36; %)</b>	<b>Sífilis secundaria (n = 65; %)</b>
Úlcera solitaria: 22; 61,1 Úlceras múltiples: 14; 38,9 Úlcera/s dolorosa/s: 7; 19,4 Adenopatías indoloras: 18; 50 Localización genital: 33; 91,6 Localización perianal: 1; 2,7 Localización orofaríngea: 2; 5,5	Roséola sifilítica: 43; 66,1 Clavos sifilíticos: 22; 33,8 Condilomas planos: 27; 41,5 Parches mucosos orales: 4; 6,1 Lengua depapilada: 6; 9,2 Alopecia sifilítica: 5; 7,7 Sífilis granulomatosa: 2; 3

**Tabla 9.** Manifestaciones clínicas de los pacientes con sífilis primaria y sífilis secundaria.

Las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes se describen en la Tabla 10. En 11 pacientes el diagnóstico de sífilis secundaria se realizó con una manifestación clínica aislada, presentando 9 pacientes únicamente condilomas planos genitales y 1 paciente clavos sifilíticos aislados. No se observaba ninguna asociación estadísticamente significativa entre las úlceras múltiples o dolorosas en función del sexo, orientación sexual, localización, antecedente de sífilis o presencia de infección por VIH.

Variables	Número de casos (%)		P valor
	Sífilis primaria (n = 36)	Sífilis secundaria (n = 65)	
Sexo			
Hombre	34 (94,4)	59 (90,8)	0,7
Mujer	2 (5,6)	6 (9,2)	
Edad media, años $\pm$ SD	38,4 $\pm$ 14	37 $\pm$ 12	0,6
Orientación sexual (n = 100)			<b>0,02</b>
Heterosexual	14 (38,9)	11 (17,2)	
Homosexual	22 (61,1)	53 (82,8)	
Nacionalidad			1,0
España	30 (83,3)	54 (83,1)	
Otra	6 (16,7)	11 (16,9)	
ITS previas (n = 96)			<b>0,03</b>
Sí	15 (44,1)	42 (67,7)	
No	19 (55,9)	20 (32,3)	
Sífilis previa (n = 57)			0,7
Sí	6 (40)	20 (47,6)	
No	9 (60)	22 (52,4)	
Presencia de VIH			0,1
Sí	9 (25)	27 (41,5)	
No	27 (75)	38 (58,5)	

**Tabla 10.** Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de sífilis precoz con manifestaciones clínicas. Abreviaturas: ITS, infecciones transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

El diagnóstico se realizó en función de la clínica y los resultados de las pruebas serológicas. De los 105 pacientes con sífilis precoz, en 12 (1,26%) de ellos se realizó el diagnóstico antes de la positivización de las pruebas no treponémicas (RPR negativo) y en 2 (0,21%) de éstos también antes de la positivización de las pruebas treponémicas (FTA negativo). Los títulos de RPR al diagnóstico en los pacientes de sífilis secundaria fueron superiores que en los pacientes de sífilis primaria (1/64 vs 1/16,  $p = 0,01$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los títulos de RPR al diagnóstico en función de la presencia de VIH en el mismo estadio de la enfermedad. No se observaron diferencias en los títulos de RPR al diagnóstico en función de si los pacientes habían padecido una sífilis previa. De los 105 pacientes con sífilis precoz, 81 (77,1%) de ellos continuaron el seguimiento serológico a los 12 meses, negativizando los títulos de RPR 48 de ellos (59,3% de los pacientes con sífilis primaria y secundaria). Las características de los pacientes en función de si persisten positivas las pruebas reagínicas o no a los 12 meses se resumen en la Tabla 11.



Variables	Número de casos (%)		P valor
	Persistencia títulos RPR a los 12 meses (n = 33)	Seroconversión títulos RPR a los 12 meses (n = 48)	
Sexo			
Hombre	30 (90,9)	44 (91,7)	1,0
Mujer	3 (9,1)	4 (8,3)	
Edad media, años $\pm$ SD	39,8 $\pm$ 13	37,8 $\pm$ 12	0,5
Orientación sexual (n = 100)			
Heterosexual	24 (75)	40 (83,3)	0,4
Homosexual	8 (25)	8 (16,7)	
Nacionalidad			
España	27 (81,8)	41 (91,7)	0,3
Otra	6 (18,2)	4 (8,3)	
ITS previas (n = 77)			
Sí	23 (71,9)	25 (55,6)	0,1
No	9 (28,1)	20 (44,4)	
Sífilis previa (n = 48)			
Sí	13 (56,5)	7 (28)	1,0
No	10 (43,5)	18 (72)	
Presencia de VIH			
Sí	12 (36,4)	17 (35,4)	0,1
No	21 (63,6)	31 (64,6)	
Estadio sífilis al diagnóstico			
Sífilis primaria	11 (33,3)	19 (39,6)	0,3
Sífilis secundaria	22 (66,7)	29 (60,4)	
Títulos RPR al diagnóstico (media $\pm$ DS)	66,1 $\pm$ 86	33,3 $\pm$ 45	0,05

**Tabla 11.** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes en función de si seroconvierten las pruebas reagínicas o no a los 12 meses. Abreviaturas: ITS, infecciones transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; RPR, Rapid Plasma Reagin

Se realizó PCR para la detección de *Treponema pallidum* en 60 pacientes con sífilis precoz (57%), siendo positivo en 46 casos (76,7%). Los resultados en función de las distintas variables de interés se resumen en la Tabla 12. En 5 casos la PCR detectó *Treponema pallidum* con las pruebas no treponémicas negativas y en 2 casos con las pruebas treponémicas y no treponémicas negativas.

Variables	Número de casos (%)		P valor
	PCR-TP positiva	PCR-TP negativa	
Sexo			
Hombre	42 (91,3)	12 (85,7)	0,6
Mujer	4 (8,7%)	2 (14,3)	
Orientación sexual (n = 59)			
Heterosexual	10 (22,2)	6 (42,9)	0,1
Homosexual	35 (77,8)	8 (57,1)	
Nacionalidad			
España	39 (84,8)	9 (64,3)	0,1
Otra	7 (15,2)	5 (35,7)	
Presencia de VIH			
Sí	14 (30,4)	4 (28,6)	1,0
No	32 (69,6)	10 (71,4)	
Estadio sífilis			
Primario	17 (36,9)	3 (21,4)	0,053
Secundario	28 (63,1)	9 (64,3)	
Latente precoz	0 (0)	2 (14,3)	
Localización			
Exudado*	33 (71,8)	10 (71,4)	0,4
Biopsia	7 (15,2)	2 (14,3)	
Orofaringe	6 (13)	2 (14,3)	

**Tabla 12.** Resultados de la PCR de *Treponema pallidum* en función de distintas variables estudiadas. \* Exudado mucocutáneo. Abreviaturas: PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TP, *Treponema pallidum*; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Todos los pacientes fueron tratados siguiendo las Guías de 2015 del CDC para el tratamiento de la sífilis en pacientes no VIH. Los pacientes VIH positivos han sido tratados siguiendo las recomendaciones clásicas de 1 dosis semanal de Penicilina G benzatina durante 3 semanas. Ningún paciente fue tratado con doxiciclina ni con otros regímenes antibióticos.

Veinticinco pacientes (24,7%) con sífilis primaria y sífilis secundaria fueron interrogados sobre si habían presentado reacción de Jarisch-Herxheimer. Cuatro pacientes (16%) referían dicha reacción. No se observaron diferencias en función de si habían presentado una sífilis previa, en función del estadio de la sífilis al diagnóstico ni en función de los títulos de RPR al diagnóstico. Los pacientes que presentaron reacción de Jarisch-Herxheimer eran más jóvenes que aquellos que no la presentaron, aunque no de forma significativa (29 años vs 40 años,  $p = 0,1$ ).

## **OTRAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL**

### **Infección por virus de la inmunodeficiencia humana de novo**

Desde enero de 2016 hasta junio de 2019 se han realizado un total de 19 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone un 1,9% del total de ITS diagnosticadas. Sus características clínico-epidemiológicas se recogen en la Tabla 13.

Variable	Número de casos (n; %)
Sexo	
Hombre	18 (94,7)
Mujer	1 (5,3)
Edad, años (media $\pm$ DS)	36,3 $\pm$ 13
Nacionalidad	
España	13 (84,2)
Otro	6 (15,8)
Orientación sexual	
Heterosexual	3 (15,8)
Homosexual	16 (84,2)
Diagnóstico asociado (n = 17)	
Sífilis	8 (47)
Sarcoma de Kaposi	3 (17,6)
Condilomas acuminados	2 (11,7)
Uretritis gonocócica	2 (11,7)
Angiomatosis bacilar	1 (5,8)
LGV	1 (5,8)
Consulta a través de urgencias dermatológicas	15 (78,9)
Antecedente de ITS previas	13 (68,4)
Estadio al momento del diagnóstico	
Diagnóstico precoz*	15 (78,9)
Diagnóstico tardío*	3 (15,8)
Diagnóstico avanzado*	1 (5,3)

**Tabla 13.** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de primoinfección VIH. \* Se ha definido «diagnóstico precoz» como la presencia de una cifra de CD4 > 350 células/ $\mu$ l en la primera determinación tras el diagnóstico de la infección por VIH, «diagnóstico tardío» como la presencia de una cifra de CD4 inferior a 350 células/ $\mu$ l y «enfermedad avanzada» la presencia de una cifra inferior a 200 células/ $\mu$ l. Abreviaturas: LGV, linfogranuloma venéreo; ITS, infecciones de transmisión sexual.

Nueve pacientes (47,4%) presentaban un antecedente previo de sífilis con una media ( $\pm$ DS) de 3,7 ( $\pm$  7,2) años. Teniendo en cuenta que han sido valorados en la UITS 1181 pacientes y que 54 de ellos presentaban al menos un antecedente de sífilis previa siendo VIH negativos, esto supone que el 16,6% de pacientes con una sífilis previa ha adquirido VIH en los años posteriores.

En 17 pacientes (89,5%) el diagnóstico se realizó en la analítica de cribado al consultar el paciente por una ITS. En 2 pacientes (10,5%) el diagnóstico de VIH de novo no se asoció a ninguna otra enfermedad concomitante ni a otra ITS. En estos casos, ambos pacientes se presentaron con un síndrome retroviral agudo asociando malestar general, astenia y un exantema macular generalizado morbiliforme con afectación palmo-plantar de dos semanas de evolución, con cifras de linfocitos CD4 normales.

### Linfogranuloma venéreo

Desde enero de 2016 hasta junio de 2019 se han diagnosticado un total de 8 casos de LGV, lo que supone un total de 0,8% de todas las ITS diagnosticadas. Los 8 pacientes eran varones (uno de ellos actual mujer transexual), con una edad media ( $\pm$  SD) de 27,25 años ( $\pm$  7). Seis pacientes eran homosexuales y 2 heterosexuales. Todos salvo uno eran de nacionalidad española. Seis pacientes presentaban antecedentes de ITS previas, 1 de ellos VIH conocido. Todos los pacientes salvo uno consultaban a la UITS a través de Urgencias Dermatológicas. El otro restante, el único VIH positivo, consultó a través de urgencias generales siendo valorado inicialmente por la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI). Tras el diagnóstico de LGV, 2 pacientes fueron diagnosticados de otra ITS concomitante (uno de ellos de una proctitis asociada también a *Mycoplasma genitalium* y otro de ellos de una infección VIH de novo y de sífilis).

La clínica de estos pacientes se refleja en la Tabla 14. Cuatro de ellos (50%) se presentaron con una úlcera genital y 3 de ellos (37,5%) con proctalgi. Los 2 pacientes heterosexuales (número 1 y número 7) se presentaron con una úlcera genital y adenopatías inguinales dolorosas.

En 4 de los pacientes (50%) se realizó una ecografía inguinal previa al diagnóstico microbiológico. El diagnóstico definitivo se estableció en todos los casos detectando ADN de *Chlamydia trachomatis* serovar L2 mediante PCR en exudado de la úlcera (5 casos), exudado anal (1 caso) o mediante una punción-aspiración con aguja fina de una adenopatía (6

casos). En todos los casos, las muestras se tomaron en el momento de la primera visita.

Todos ellos recibieron tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas vía oral durante 21 días, con resolución de los signos y síntomas a las 4-8 semanas de evolución (salvo en 2 pacientes en los cuales se perdió el seguimiento).

Caso	Sexo, edad (años)	ITS previas	Clínica
1	Varón, 33	No	Úlcera genital en glande indolora indurada. Adenopatías inguinales izquierdas
2	Mujer transexual, 40	CA	Proctalgia Tumoración perianal izquierda dolorosa con exudado
3	Varón, 17	HG, UG, UNG por CT, gonorrea extrauretral	Úlcera en pene dolorosa Adenopatías inguinales dolorosas
4	Varón, 24	Herpes genital	Adenopatías inguinales dolorosas, exudativas en el lado derecho
5	Varón, 34	CA, sífilis	Proctalgia y exudado anal Úlcera perianal
6	Varón, 20	No	Adenopatías inguinales bilaterales de 8 semanas de evolución
7	Varón, 25	Gonorrea	Úlcera en pene Adenopatías inguinales izquierdas dolorosas
8	Varón, 25	VIH, sífilis	Proctalgia y rectorragia Fiebre Adenopatías inguinales izquierdas dolorosas

**Tabla 14.** Características clínicas de los pacientes diagnosticados de linfogranuloma venéreo. Abreviaturas: ITS, infecciones de transmisión sexual; CA, condiloma acuminado; HG, herpes genital; UG, uretritis gonocócica; UNG, uretritis no gonocócica; CT, *Chlamydia trachomatis*; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

# DISCUSIÓN





# DISCUSIÓN

## POBLACIÓN ESTUDIADA

En el presente trabajo se han recogido todos los pacientes que han consultado en la UITs del HGUV, con el fin de describir sus características clínico-epidemiológicas y analizar los diagnósticos microbiológicos más frecuentemente realizados.

Desde enero de 2016 hasta junio de 2019 fueron visitados un total de 1181 pacientes, detectándose un total de 1003 ITS. La edad media fue de 34 años, en consonancia con los resultados de la UITs de Moreno-Ribera et al. La principal diferencia radica en el sexo de los pacientes y la orientación sexual (70% hombres y 28% HSH, frente al 96% de hombres y 56% HSH descrito en dicho estudio), así como en la mayor proporción de pacientes VIH positivos (36% en la UITs de Barcelona frente a 17% en nuestro estudio) (137). La tendencia sexual predominante en nuestro estudio fue la heterosexual en la mayoría de los pacientes, en consonancia con el estudio de López de Munain et al. en el País Vasco (139). Estas diferencias son debidas a un sesgo en la selección de pacientes en el estudio de Barcelona, dado que su población de referencia incluye un área orientada al comercio especializado y a los locales de ambiente de ocio nocturno, proviniendo además muchos pacientes de la UEI (137).

Del total de pacientes que consultaron en nuestra unidad se diagnosticaron un total de 1003 ITS, un 80% del total de primeras visitas, siendo ésta una proporción mucho mayor que el publicado por Vall-Mayans et al. entre julio de 2001 y junio de 2002 (7%). Estas diferencias, además de las limitaciones propias que supone comparar poblaciones de distintas épocas, también se debe a que una de las actividades clínicas principales de esa UITs es el diagnóstico y el

tratamiento de ITS, así como el despistaje del VIH y el cribado de ITS en mujeres y varones que ejercen la prostitución, mientras que nuestro estudio está enmarcado dentro de la práctica clínica habitual, incluyendo todos los pacientes asignados a nuestra área hospitalaria además de los que consultan a través de urgencias dermatológicas (140). Por otra parte, es bien sabido la baja frecuencia de ITS en mujeres que ejercen la prostitución. En general, las mujeres no usuarias de drogas por vía parenteral que ejercen la prostitución y son atendidas en centros específicos de ITS o están en contacto con una organización que las apoya presentan unas frecuencias relativamente bajas de infecciones venéreas, incluido el VIH (140).

El prototipo de paciente diagnosticado de una ITS en nuestra unidad, a pesar de los prejuicios, es el de un varón heterosexual de nacionalidad española y sin VIH.

Por otra parte, durante los años del estudio hemos observado en nuestro medio un aumento creciente en la prevalencia de las ITS consideradas enfermedades de declaración obligatoria (EDO), en consonancia con la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (50). Desde marzo de 2015, por orden ministerial el número de EDOs ha pasado de 4 a 6 sumándose la infección por *Chlamydia trachomatis* (serotipos D-K) y el LGV a las ya existentes sífilis, sífilis congénita, infección gonocócica e infección por VIH (136).

Este aumento de prevalencia no la hemos observado en los diagnósticos de condilomas acuminados, probablemente por ser una enfermedad de curso más crónico e indolente que en la mayoría de ocasiones son manejados desde el centro de especialidades y no requieren de atención hospitalaria.

Analizando las 4 ITS más frecuentemente diagnosticadas, hemos observado diferencias significativas en las características clínico-epidemiológicas de los pacientes. Así, prácticamente el 90% de los pacientes diagnosticados de uretritis y de sífilis son varones, mientras que más de la mitad de los pacientes diagnosticados de herpes

genital son mujeres. Existen diferencias en cuanto a la edad media de diagnóstico de estas entidades, apareciendo las uretritis en pacientes de aproximadamente 30 años y la sífilis en pacientes de 37 años. Todas las ITS han sido más frecuentemente diagnosticadas entre pacientes heterosexuales salvo la sífilis, donde más del 70% han sido diagnosticadas entre HSH. Estos pacientes frecuentemente demandan atención hospitalaria a través de urgencias dermatológicas, con la excepción de los pacientes con verrugas genitales que suelen consultar tras ser derivados por otros facultativos. La sífilis ha sido el diagnóstico que más se relacionaba con presentar ITS previas. Finalmente destacar que los pacientes diagnosticados de uretritis son los que más tienden a perder el seguimiento en más del 40% de ellos, de ahí la importancia de realizar una correcta toma de muestras y un tratamiento empírico precoz para evitar posibles complicaciones y cortar la cadena de transmisibilidad.

### Condiloma acuminado

En el presente trabajo hemos evidenciado que los condilomas acuminados son la ITS más prevalente en nuestro medio, constituyendo el 36,8% del total de ITS diagnosticadas, en consonancia con la UITs del Instituto Catalán de la Salud (140). Pese a haber más hombres diagnosticados de condiloma acuminado, representa sólo el 31% de los varones diagnosticados de una ITS, pero casi el 50% de todas las mujeres diagnosticadas de ITS, con diferencias estadísticamente significativas. Esto se encuentra en consonancia con el trabajo doctoral del Dr. Hernández, donde el mayor porcentaje de casos (54,7%) fue diagnosticado entre mujeres (19). Este trabajo representa mejor la prevalencia por sexo de esta enfermedad dado que recoge pacientes visitados en la UITs durante 3 años.

La tendencia sexual predominante fue la heterosexual en el 83% de nuestros pacientes, en consonancia con lo publicado en una gran cohorte de Alemania (39) o de Portugal. La edad media de nuestros pacientes diagnosticados de condilomas acuminados fue de 35 años.

Azevedo et al. observaron que los HSH afectados eran más jóvenes, diferencias que no hemos podido establecer en nuestro estudio (31).

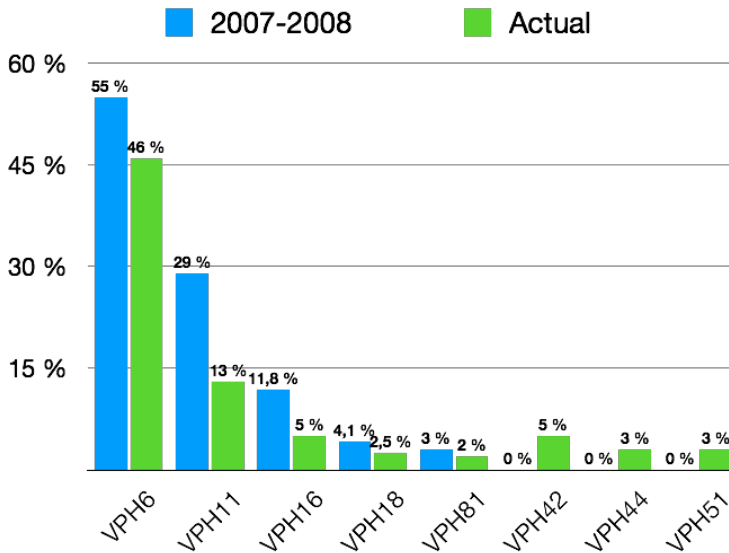
El 28% de los pacientes diagnosticados de condiloma acuminado eran de nacionalidad extranjera, porcentaje que sigue en aumento en comparación con la tesis doctoral realizada en nuestro mismo ambiente epidemiológico (20%) (19). En los años que duró aquel estudio (2008 – 2009) el número de personas de cualquier nacionalidad que salían de España superaba a los que llegaban. Esa tendencia se invirtió en 2015 y persiste en la actualidad, donde la tasa de inmigrantes casi triplica a la de emigrantes (143).

El 39% de los pacientes había sido diagnosticado previamente de otra ITS y el 15,5% presentaba infección por VIH, porcentajes mayores a los publicados hace 10 años en nuestro medio (10% y 7,7%, respectivamente) (19) y recientemente en Alemania por Clanner-Engelshofen et al. (39), probablemente explicado por el auge en la última década de las ITS incluyendo los nuevos diagnósticos de VIH (50).

Hemos detectado ADN de VPH en el 94% de los pacientes genotipados, porcentaje mayor que algunas series publicadas (144), aunque discretamente menor que el 99% descrito por Hernández-Bel (19). Estas diferencias pueden ser debidas a errores en el diagnóstico clínico-histopatológico-molecular y a una menor exhaustividad a la hora de la toma de muestras (tejido insuficiente, por ejemplo) al ser un estudio enmarcado en la práctica clínica habitual.

Hemos detectado 32 genotipos distintos, el doble que los reportados por Rana Al-Awadhi et al. en su estudio con 156 pacientes en Kuwait (30), y 1,5 genotipos distintos por paciente, siendo esta proporción 1,1 hace 10 años (19). En dicho momento el 14% de pacientes presentaban infección por 2 genotipos distintos, no encontrándose ningún caso con más de 2 genotipos. En nuestro estudio, el 26,6% de los pacientes presentaban 2 o más genotipos distintos, prácticamente la misma tasa que la publicada por Hernández-Suárez et al. (28).

En cuanto al genotipo específico de VPH, observamos un cambio en la prevalencia de los más frecuentemente detectados en comparación con el estudio realizado hace 10 años previamente a la instauración de la vacunación profiláctica frente al VPH (Figura 20).



**Figura 20.** Prevalencia de los genotipos de virus del papiloma humano específicos detectados en las lesiones de condilomas acuminados en la tesis del Dr. Hernández-Bel (A) y en el presente estudio (B).

Teniendo en cuenta el número de pacientes en los que se detectó ADN de VPH, el 24% de ellos presentaba un VPH de alto riesgo oncogénico, frente al 20% descrito por Hernández-Bel (19), a expensas principalmente del aumento de genotipos no incluidos en las vacunas profilácticas como el 51, 31, 52 o 73. La presencia de estos genotipos no se relacionó con ninguna de las variables clínico-epidemiológicas estudiadas, en consonancia con la literatura (30)a.

Obviamente la prevalencia de genotipos incluidos en la vacuna bivalente (16, 18) ha disminuido. Sin embargo, el porcentaje de genotipos de bajo riesgo en ausencia de genotipos de alto riesgo se ha mantenido estable (75,4%) en comparación con la tesis doctoral anteriormente

mencionada (78,7%), principalmente a expensas del aumento del número de pacientes con condilomas acuminados provocados por VPH-6 (19). Esto puede ser debido a que en la Comunidad Valenciana se administró la vacuna bivalente a partir de 2011 en lugar de la vacuna tetravalente, la cual ha demostrado ser altamente efectiva contra las cepas de VPH que tienen más probabilidad de causar verrugas genitales (20).

En nuestro estudio, la presencia de genotipos de bajo riesgo oncogénico con ausencia de genotipos de alto riesgo era más frecuente entre los varones de forma estadísticamente significativa. Esta tendencia también se observaba en la tesis de Hernández-Bel (83,1% vs 75%,  $p = 0,19$ ) (19). En cuanto a la relación que existía entre los genotipos de alto riesgo y las variables estudiadas, no encontramos diferencias en función de la edad, en consonancia con lo publicado por Aubin et al. en su serie de 423 pacientes (145), así como en función de la localización tal y como publicaron Pulido et al. (146). Algunos estudios han relacionado la aparición de genotipos de alto riesgo con una edad menor o con un tamaño mayor de las lesiones anogenitales (30).

En nuestra serie, en el 70,8% de todos los casos de condilomas acuminados estaban implicados únicamente los genotipos del VPH-6, 11, 16 y 18, un porcentaje menor del estudiado hace 10 años (87%), principalmente por la implementación de la vacunación frente al VPH en mujeres. Sin embargo, dado que las infecciones por múltiples genotipos han aumentado hasta el 26,6% de todas las lesiones (14,2% en dicho estudio), la implicación de al menos 1 de estos 4 genotipos (solos o en combinación con otros genotipos) se ha mantenido estable (91,4% en nuestra serie frente al 92,3% en la serie de Hernández-Bel) (19). Esto matiza la afirmación que se realizó entonces de que «si en los próximos años se lograra una vacunación masiva frente al VPH en nuestro medio sanitario, alrededor del 90% de los condilomas analizados podrían evitarse con la administración de la vacuna tetravalente», puesto que la vacunación parcial universal de una parte de la población (únicamente mujeres) ha hecho que se mantenga la presencia de estos cuatro genotipos en 9 de cada 10 lesiones.

Únicamente el 10% de las mujeres diagnosticadas de condilomas acuminados habían sido vacunadas frente al VPH, porcentaje similar al publicado recientemente en Alemania (39). Al presentar éstas una media de edad de 34 años, se entiende que cuando se incluyó en el calendario vacunal hace aproximadamente 10 años, la mayoría de ellas no llegaron a ser incluidas.

Por otra parte, más de la mitad de nuestros pacientes con condilomas perianales a los que se les realizó una rectoscopia presentaron lesiones clínicas internas. Aunque es detectable el ADN de VPH anal en más del 90% de pacientes con verrugas externas (34), la presencia de lesiones clínicas dentro del canal anal está poco reportado en la literatura, por lo que es recomendable realizar una exploración con anoscopia o rectoscopia a estos pacientes.

### Uretritis

Las uretritis han constituido en nuestra UITS la segunda ITS más frecuentemente diagnosticada (19,5%) y la primera causa de ITS sintomática, en consonancia con la literatura (137).

Por agente patógeno aislado, hemos detectado *Neisseria gonorrhoeae* en casi el 45% de los pacientes con uretritis microbiológicamente confirmada de nuestro medio, porcentaje mayor que el reportado por Moreno-Ribera et al. en la UITS del H. Clínic de Barcelona hasta 2013 (38%) (137), probablemente por el incremento progresivo de su incidencia que se está produciendo en España desde 2001 (50). Aunque clásicamente se ha considerado la segunda ITS de etiología bacteriana más prevalente tras la infección por *Chlamydia trachomatis* (46), en nuestro estudio hemos evidenciado que la infección por *Neisseria gonorrhoeae* continua siendo la segunda ITS de etiología bacteriana más frecuente en una UITS dermatológica, pero por detrás de la infección por *Treponema pallidum*. En la UITS del Centro Sanitario Sandoval, en Madrid, la infección por *Neisseria gonorrhoeae* es más frecuente que la infección por *Chlamydia trachomatis* entre los adolescentes que consultaron por primera vez entre 2016 y 2018 (52).

El 63,7% de las detecciones de *Neisseria gonorrhoeae* se produjo entre varones heterosexuales en contraposición con otros estudios publicados (137) (58). Este microorganismo fue el más frecuentemente aislado entre los varones usuarios de prostitutas, lo que puede explicar el aumento de casos entre varones heterosexuales. Ellis et al. han demostrado recientemente este cambio en el patrón epidemiológico de los pacientes con gonorrea, desde un perfil mayoritariamente HSH hacia uno heterosexual joven, especialmente en zonas de bajos ingresos (147). En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en la edad de los varones diagnosticados de gonorrea en función de su orientación sexual, en consonancia con la literatura (137).

Al contrario de lo que sucede en otras zonas del mundo, especialmente Japón o Australia, donde la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a ceftriaxona se ha convertido en un verdadero problema de salud pública (56), en nuestro estudio todos los casos aislados mostraban sensibilidad al tratamiento con ceftriaxona, en consonancia con lo publicado por Guerrero-Torres et al. en su estudio de 104 casos recogidos en el Centro Sanitario Sandoval de Madrid en 2016 (58). Por otra parte, en dicho estudio se muestran tasas de resistencia y/o sensibilidad intermedia a tetraciclinas y a azitromicina del 20,2% y del 7,7% respectivamente (58), tasas menores que en nuestro estudio (58,8% y 26%, respectivamente). Esto puede deberse a que desde la recomendación oficial en los países de la UE en 2012 de emplear el tratamiento combinado en casos de uretritis no confirmadas o uretritis gonocócicas no complicadas, las tasas de resistencia a estos fármacos haya aumentado (148).

Por otra parte, del total de uretritis microbiológicamente confirmadas, en poco más de la mitad de casos (55,3%) no se detectó una *N. gonorrhoeae*. En estos casos, el patógeno más frecuentemente aislado fue *Haemophilus spp.* en la mitad de los casos, seguido de *Chlamydia trachomatis*. Es la primera gran serie de pacientes según nuestro conocimiento donde bacterias del género *Haemophilus spp.* son la principal causa de UNG, por delante de *Chlamydia trachomatis*. Las siguientes bacterias más frecuentemente aisladas fueron *Ureaplasma*



*Urealyticum* y *Mycoplasma genitalium*. *Ureaplasma urealyticum* fue aislado en el 17,6% de los pacientes con UNG. Se ha demostrado que, a diferencia de *Ureaplasma parvum*, este microorganismo es más frecuente en pacientes con uretritis aguda que en los controles asintomáticos (45).

La baja proporción de *Chlamydia trachomatis* detectada entre las mujeres, lo que explicaría también la menor prevalencia de esta infección con respecto a otros estudios (138), se justifica por la escasa sintomatología que da en las pacientes (59) y porque muchas de ellas consultan y son valoradas por los servicios ginecológicos. No encontramos diferencias significativas en la edad media al diagnóstico en función del sexo, en contraposición con lo publicado por López de Munain et al. (139). Las coinfecciones con *Neisseria gonorrhoeae* en dicho estudio fueron de casi el 7%, mientras que nosotros reportamos una tasa de infección gonocócica asociada en hasta el 27%, lo que se explica por el aumento en la incidencia de esta patología (50). En consonancia con Moreno Ribera et al., la infección por *Chlamydia trachomatis* fue más frecuente entre heterosexuales así como entre pacientes VIH negativos de forma estadísticamente significativa (137).

Hemos detectado la presencia de *Haemophilus spp.*, microorganismos habituales de la microflora normal del tracto respiratorio superior de los humanos, en el exudado uretral de casi un tercio de los pacientes que fueron diagnosticados de uretritis microbiológicamente confirmada en nuestra UITS, un porcentaje mayor que lo publicado hasta la fecha en nuestro medio (69).

La incidencia de uretritis por *Haemophilus spp.* está aumentando en la última década, especialmente entre los HSH por aumento de las prácticas sexuales orales sin preservativo (68), en consonancia con nuestros resultados. Sin embargo, la implicación de este microorganismo como agente causante de uretritis es controvertida, ya que se ha aislado en las uretras de hasta el 3-9,3% de varones asintomáticos (68). En nuestro estudio se ha aislado *Haemophilus spp.* como único agente causante de uretritis microbiológicamente confirmada en el 47% de los casos, manifestándose esta infección de forma asintomática en el 45%

de ellos. Una posible explicación de este gran número de pacientes que cursaron de forma asintomática sea porque se tratara de una detección precoz en una población seleccionada, es decir, entre pacientes que consultaban en nuestra UITS tras contactos sexuales de riesgo. Las uretritis con detección de *Haemophilus spp.* se asociaron a infección por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* en el 30% de casos, lo que podría contribuir a la sintomatología en estos pacientes. Aún así, hay pacientes con un síndrome uretral florido con detección exclusiva de *Haemophilus spp.*, incluso con supuración uretral que lo hace prácticamente indistinguible clínicamente de una UG.

En el 90% de casos se aisló un *Haemophilus parainfluenzae*, siendo el *Haemophilus influenzae* el agente etiológico implicado sólo en el 7,7% de los pacientes, datos similares a los descritos en otras publicaciones (69).

Por último, se estima que en aproximadamente el 30% de los casos de uretritis no se aísla ningún patógeno (45), un porcentaje mayor que en nuestra serie donde en el 11,7% pacientes que consultaron por un síndrome uretral agudo no se aisló ningún tipo de microorganismo, siendo diagnosticados de uretritis inespecíficas. Este porcentaje incluso podría ser menor si se hubiera tomado en estos pacientes muestras para detección de infecciones virales asociadas a uretritis, como virus herpes o adenovirus, algo que no se realiza de rutina en la práctica clínica habitual de nuestra UITS.

## HERPES GENITAL

En los 3 años y medio que dura nuestro estudio se han diagnosticado 136 casos de herpes genital, un 13,5% de todas las ITS diagnosticadas durante este tiempo. Esta prevalencia es similar a la publicada por Vall-Mayans et al. de la UITS del Instituto Catalán de la Salud entre julio de 2001 hasta junio de 2002. Durante el período de dicho estudio se diagnosticaron un total de 750 ITS, siendo un 10% herpes genitales (140).

Sin embargo, es una prevalencia mucho mayor que la descrita por Moreno-Ribera et al. del Hospital Clínic de Barcelona desde 2010 hasta 2013, donde diagnostican 28 casos de herpes genital entre los 835 pacientes atendidos (3,3%). En este último estudio, se diagnosticaron 18 casos de VHS tipo 2 (64,3%) y 10 casos de VHS tipo 1 (35,7%) (137), diferencias ligeramente más amplias en comparación con nuestros datos. El porcentaje de úlceras herpéticas fue similar en HSH y heterosexuales en este último trabajo (137) dado que cuentan con una elevada población homosexual, lo cual difiere con nuestro estudio donde la proporción de pacientes homosexuales con herpes genital es únicamente del 15%. Una mayor prevalencia de VHS tipo 2, el cual tiene más riesgo de recidivas, puede conllevar que los pacientes consulten solamente por lesiones clínicas diferentes a sus recidivas habituales, lo que explicaría la menor prevalencia de herpes genital frente a otros patógenos causantes de úlceras genitales.

La PCR detectó ADN de VHS en el 89% de casos diagnosticados clínicamente, un porcentaje similar al de otros estudios, donde se estima una positividad alrededor del 83% (76). Probablemente este valor sería mayor ya que no se llegó a solicitar en todos los pacientes. Aproximadamente el 47% y el 53% de los casos con PCR positiva se debieron al virus VHS tipo 1 y al VHS tipo 2, respectivamente. Mathew et al. en Kerala, al sur de la India, analizaron 40 pacientes en el año natural de 2018 detectando el VHS tipo 1 en el 58% de casos y el VHS tipo 2 en el 42% de los casos de herpes genital (76). Comparando con un estudio también realizado en la India entre 2010 y 2011 donde se detectó VHS tipo 1 en el 32,2% de casos (81), se observa que existe un aumento de su incidencia.

Este cambio en la epidemiología del herpes genital también se ha observado en los países más desarrollados en los últimos años, con un aumento del VHS tipo 1. Cowan et al. observaron un aumento en las infecciones genitales debidas al VHS tipo 1 en el Reino Unido, particularmente entre los jóvenes (82). La proporción de herpes genital debido a VHS tipo 1 aumentó de 31.4% a 42.8% en Canadá, según

Gilbert et al. durante su período de estudio (1997-2005) (83). Estudios en Estados Unidos (84) y Australia (85) también mostraron una prevalencia creciente de HSV-1 en el herpes genital.

Las posibles explicaciones de esta tendencia cambiante incluyen cambios en las prácticas sexuales (87) y / o cambios en la patogenicidad viral (86). También se ha propuesto un retraso en la adquisición de VHS tipo 1 en la primera infancia, lo que hace que los adultos jóvenes sean más susceptibles a la infección (72). Ninguno de nuestros pacientes tuvo una coinfección por VHS tipo 1 y tipo 2, como sí se ha observado en estudios similares (81).

En nuestro estudio, el VHS tipo 1 se aisló más frecuentemente en las mujeres jóvenes, en consonancia con trabajos anteriores, y afectaba más frecuentemente a la zona anal/perianal en comparación con el VHS tipo 2 de forma estadísticamente significativa. Tal vez el VHS tipo 2 tenga una patogenicidad casi exclusiva por las mucosas, mientras que el VHS tipo 1 pueda afectar por igual tanto a mucosas (orolabial, mucosa vulvar, glande) como a epitelio ortoqueratósico (zona perianal).

Aproximadamente, sólo un 9% de los pacientes diagnosticados de infección genital por VHS tipo 1 presentan una historia de ITS previa, frente a casi el 50% de los pacientes diagnosticados de VHS tipo 2 genital, incluyendo VIH previo. Mathew et al. indican que alrededor del 79% de los pacientes con infección por VHS tipo 2 tienen múltiples parejas sexuales, siendo un factor de riesgo para la adquisición de este virus (76). La infección por VHS tipo 2 también se ha relacionado con un riesgo tres veces mayor de VIH adquirido sexualmente. La alteración de la mucosa causada por úlceras genitales favorece la adquisición del VIH al proporcionar una puerta de entrada (88).

Las recurrencias de las lesiones en los pacientes con VHS tipo 1 y VHS tipo 2 en nuestra serie fue aproximadamente del 12% y del 42% respectivamente. Esto concuerda con la mayor parte de la literatura publicada donde se informa que el VHS tipo 2 es la causa más común de herpes genital recurrente (76). Sin embargo, nuestros porcentajes son

menores que en otras series publicadas, donde se estima que alrededor del 70–90% de las personas con VHS tipo 2 y del 20–50% con VHS tipo 1 genital tendrán una recurrencia (72). Al ser un estudio enmarcado dentro de la práctica clínica habitual, tal vez algunos pacientes han podido tener recurrencias que no hayan sido valoradas por nuestra UITS y, por tanto, no hayan sido referidas. Esta tendencia más baja de reactivaciones para el VHS tipo 1 es de importancia pronóstica para los pacientes, evitando un seguimiento a largo plazo y un alto grado de malestar psicológico (78), por lo que deberíamos implementar el uso de PCR de forma rutinaria ante la sospecha clínica de herpes genital.

Más de la mitad de los pacientes diagnosticados de herpes genital por VHS tipo 1 reconocieron prácticas sexuales receptivas de sexo oral sin protección, frente al 25% de los pacientes diagnosticados de herpes genital por VHS tipo 2. En otros trabajos, todos los pacientes con infección por VHS tipo 1 admiten contacto orogenital (76). Tales diferencias tal vez se encuentren en el modo de preguntar estas prácticas, ya que muchas de estas consultas se realizan a través de Urgencias dermatológicas en lugar de en una visita por consultas externas, además de que no siempre son valorados por un dermatólogo dedicado exclusivamente a enfermedades venéreas.

El aumento de la práctica del sexo orogenital y el uso prácticamente exclusivo del preservativo para prácticas vaginales y/o anales podrían explicar la tendencia al alza del VHS-1 en el herpes genital. Además, más del doble de estos pacientes reconocen lesiones de herpes labial en sus parejas sexuales en comparación con aquellos a los que se les detecta un VHS tipo 2, lo que puede ayudar al diagnóstico. Esta transmisión orogenital también explica la aparición del herpes genital dentro de relaciones sexualmente estables donde no ha habido otra pareja dado que el desprendimiento subclínico de VHS tipo 1 de la cavidad oral estaba bien documentado. Cabe destacar que el riesgo de transmisión a una pareja es mayor durante los periodos de brote, cuando hay lesiones visibles, aunque también puede transmitirse durante los periodos asintomáticos (73).

## SÍFILIS

En los 3 años y medio que dura nuestro estudio hemos diagnosticado 124 casos de sífilis, el 12,4% del total de ITS diagnosticadas, una prevalencia mayor que la descrita por la UITIS del Hospital Clínic de Barcelona (119 casos entre 2008 y 2013), poniendo de relevancia el aumento de esta patología en la última década (50), siendo además la ITS que con más frecuencia se da entre pacientes homosexuales (70,8%) y entre pacientes VIH positivos (65,3%), en consonancia con la literatura (137).

Más de la mitad de los pacientes se diagnosticaron en estadio secundario, probablemente debido al hecho de que había un gran porcentaje de pacientes HSH y que, por sus prácticas sexuales, el estadio primario suele pasar desapercibido, como está descrito en la literatura (97).

Actualmente, son pocas las series recientes que evalúan las manifestaciones clínicas dermatológicas en función del estadio de la enfermedad. En nuestra serie, casi un 40% de las lesiones primarias se manifestaron con múltiples chancros, en consonancia con la revisión publicada por Eccleston et al., donde se recogen series con 41-47% de lesiones primarias múltiples (96). Sin embargo, no encontramos relación con la presencia de VIH en estos pacientes con chancros múltiples, en contraposición a lo que clásicamente se ha reportado (149). Por otra parte, casi un 20% de nuestros pacientes presentaron lesiones dolorosas, en consonancia con los datos publicados en la literatura (95). La mitad de los pacientes presentaron ausencia de adenopatías palpables, como así se ha descrito en la literatura (96). Eccleston et al. describe unas tasas de chancros extragenitales del 2 al 7%, lo que coincide con nuestro estudio donde detectamos una prevalencia del 5,5% (96).

Por otra parte, lo más frecuente en los pacientes diagnosticados de sífilis secundaria en nuestro medio es que se presenten con un exantema macular generalizado, acompañado de condilomas planos

en el 41,5% de los pacientes y con afectación palmo-plantar en un tercio de ellos. No hemos encontrado reportes recientes en la literatura que describan con exactitud la prevalencia de los condilomas planos, aunque se estima que este tipo de lesiones mucosas pueden aparecer hasta en el 40-50% de los pacientes (106). Aunque los clínicos tenemos tendencia a describir la afectación palmo-plantar cuando hablamos de la sífilis, quizá no sea tan frecuente como pensamos, como describimos en nuestro estudio. Forrest et al. describen un porcentaje de afectación palmo-plantar del 40% en sus pacientes con sífilis secundaria (89). Aunque infrecuente, detectamos alopecia sifilítica en un 7,7% de nuestros pacientes con sífilis secundaria, en consonancia con la literatura (112), siendo su reconocimiento crucial dado que puede ser la única manifestación clínica de la enfermedad (103).

El diagnóstico se estableció en todos los pacientes combinando los hallazgos clínicos con los hallazgos serológicos de las pruebas reagínicas (RPR) y treponémicas (FTA). En 12 pacientes con sífilis precoz (11,4%) se detectó un falso negativo de las pruebas no específicas, porcentaje algo menor que lo anteriormente reportado por Naidu NK et al. en una población India (21,9%) (150). Esta diferencia puede deberse a que un gran número de falsos negativos en dicha serie era debido a fenómenos prozona (frente a ningún fenómeno prozona reportado por nosotros), siendo la India uno de los países del mundo con una mayor prevalencia de infecciones por VIH. El desarrollo de pruebas treponémicas automatizadas, por ejemplo mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia, ha provocado que el algoritmo diagnóstico tradicional serológico esté siendo reemplazado por un algoritmo inverso, comenzando por la realización de una prueba treponémica (123). El 61,3% de los pacientes negativizaron los títulos de RPR a los 12 meses de seguimiento, un porcentaje superior que el reportado por Arlene C Seña et al. (17,1%) en pacientes VIH negativos (124). En dicho estudio, la seroconversión se asociaba más frecuentemente a ser varón, hecho que no hemos podido comprobar en nuestro estudio, y a títulos de RPR al diagnóstico más bajos ( $\leq 1/32$ ). En nuestro estudio, la seroconversión se asociaba a una media de títulos RPR más bajos, aunque no se asoció a títulos  $\leq 1/32$ .

En los últimos años, se han desarrollado nuevas estrategias para la detección de *Treponema pallidum*, entre ellas las pruebas moleculares con PCR, a fin de disminuir la tasa de falsos negativos de las pruebas serológicas no treponémicas, especialmente en infecciones muy precoces durante el «periodo ventana». La sensibilidad global de esta prueba en nuestros pacientes diagnosticados de sífilis primaria y secundaria fue del 79,3%, siendo del 85% en las fases primarias y del 75,6% en las fases secundarias, en consonancia con los datos publicados por Costa-Silva et al (126). Se debería implementar el uso de esta prueba de rutina en pacientes con sospecha de sífilis, dado que puede proporcionar un diagnóstico temprano y, por consiguiente, un tratamiento precoz, previniendo la transmisión y propagación de la enfermedad.

Todos los pacientes fueron tratados siguiendo las Guías de 2015 del CDC para el tratamiento de la sífilis (127). Aunque diferentes estudios han apoyado el tratamiento con una dosis de penicilina única en pacientes VIH positivos (129), en nuestro centro, en consonancia con la UEI, continuamos tratando a estos pacientes con una dosis semanal durante 3 semanas.

El 16% de nuestros pacientes referían reacción de Jarisch-Herxheimer, un porcentaje algo menor de lo reportado en la literatura (130). Probablemente esta tasa esté infraestimada y se deba fundamentalmente a un sesgo de memoria dado que los pacientes no son interrogados las 24 horas siguientes a la administración de penicilina, sino que son valorados con una nueva serología de control a los 3 meses normalmente y no recuerdan si presentaron dicha reacción. Esto sumado a que muchos pacientes pierden el seguimiento ha llevado a que apenas el 25% de los pacientes tratados por sífilis sean interrogados a este respecto. Aunque con un tamaño muestral limitado, no encontramos que esta reacción dependiera de los títulos de RPR al diagnóstico ni de la presencia de VIH, en consonancia con la literatura (130). Esta reacción fue más frecuente entre los pacientes más jóvenes (29 vs 40 años), aunque no de forma estadísticamente significativa.



## OTRAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

### Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de novo

Según el Registro Nacional de Casos de VIH y SIDA, actualizada a fecha de 30 junio de 2019, se notificaron 3.244 nuevos diagnósticos de VIH en el año 2018, lo que supone una tasa de 6,94/100.000 habitantes sin corregir por retraso en la notificación y de 8,65 por 100.000 habitantes tras corregir. Un 27,7% (898 casos) tenía menos de 30 años en el momento del diagnóstico de VIH. El 85,3% eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años, en concordancia con nuestra serie. La transmisión en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) fue la más frecuente, en el 83,3%, un porcentaje algo mayor que el descrito en el Registro Nacional de Casos de VIH (56,4%), probablemente al tratarse en nuestro caso de UITs. El 37,6% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH a nivel nacional se realizó en personas originarias de otros países, porcentaje discretamente mayor al de nuestra serie (151).

Es infrecuente encontrar grandes series de pacientes diagnosticados de VIH de novo dentro de un servicio de dermatología. Mendes-Bastos et al., dermatólogos de Lisboa, Portugal, diagnosticaron 97 nuevos casos de VIH en 9 años de seguimiento de su estudio, casi 11 casos por año, una tasa mayor que la nuestra teniendo en cuenta que Portugal es uno de los países con mayor prevalencia de VIH del oeste de Europa. En su caso, aproximadamente la mitad de los pacientes son diagnosticados junto con otra ITS concomitante, siendo en nuestra serie en el 68% de los casos. Se estima que el diagnóstico es más precoz y con cargas virales menores en los casos que asocian una ITS concomitante frente a aquellos que son diagnosticados junto a otra enfermedad no venérea (sarcoma de Kaposi, angiomatosis bacilar) (152).

Algunos autores han resaltado la importancia de la dermatología y venereología en el diagnóstico de nuevos casos de VIH, no existiendo actualmente datos concretos en la mayor parte del mundo. Se debe tener en cuenta que muchos de los pacientes que acuden de urgencias por sospecha de ITS no vuelven a las consultas de seguimiento, por lo que

en ocasiones no llegan a ser informados del diagnóstico de VIH. Mendes-Bastos et al. estiman que el 12% de sus pacientes diagnosticados de VIH de novo no volvieron (69), de ahí la importancia de extraer serologías en la primera visita a todo paciente que consulta por una ITS, aunque sean condilomas acuminados. Esto debe extenderse a aquellos pacientes con lesiones típicamente asociadas a VIH o a presentaciones atípicas o exuberantes de otras patologías (psoriasis, prúrigo nodular, infecciones herpéticas).

En nuestra experiencia, los dermatólogos todavía jugamos un papel importante no sólo en el diagnóstico de las ITS, sino incluso en el diagnóstico de nuevos casos de VIH, dado que en muchas ocasiones somos la puerta de entrada de estos pacientes al sistema sanitario.

### Linfogranuloma venéreo

El LGV es una ITS infrecuente producida por los serovares L1, L2 y L3 de la bacteria *Chlamydia trachomatis*. Esta enfermedad, propia de áreas tropicales y subtropicales, era infrecuente en Europa antes de 2003 (153). Posteriormente su incidencia ha aumentado considerablemente en forma de brotes, especialmente entre HSH hasta llegar a ser incluida como EDO en 2008 por la Unión Europea y en 2015 por España (154).

Según el trabajo de Asunción Díaz et al., desde 2005 hasta 2015, previamente a la modificación de la vigilancia epidemiológica a nivel estatal, se publicaron en España casos de LGV en 7 comunidades autónomas: Andalucía, Asturias, Cataluña, Canarias, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana y País Vasco. Cataluña era la comunidad autónoma que más casos aportaba, con un total de 597 casos, dado que el LGV se consideraba una EDO desde 2007 en esta región. La Comunidad de Madrid aportaba 136 casos. En la Comunidad Valenciana únicamente se reportó un caso (154). Arandes-Marcocci et al. reportan 640 casos de LGV entre 2014 y 2019 en una UITS en Barcelona (155).

Por otra parte, según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en el año epidemiológico de 2016 se notificaron 249 casos de LGV,

1 de ellos en la C. Valenciana (156), mientras que en 2017 los casos prácticamente se duplicaron hasta alcanzar los 414 (50).

En concordancia con los datos publicados anteriormente en España, la mayoría de nuestros casos ocurrieron en HSH de nacionalidad española (154). La incidencia en este grupo poblacional está aumentando en los últimos años, siendo plausible que la PrEP contribuya a esta tendencia (155). La edad media era de 27 años, ligeramente inferior que la descrita anteriormente, principalmente por el aumento de la precocidad en las relaciones sexuales entre nuestros jóvenes en los últimos años asociados a un menor uso del preservativo (157). A diferencia de algunas de las publicaciones en nuestro medio, únicamente 1 de nuestros pacientes (12,5%) presentaba una infección previa por VIH, frente a aproximadamente el 30-60% de pacientes diagnosticados de LGV seropositivos (154). Esta prevalencia aumenta en los casos de proctitis por LGV (158). Moreno-Ribera et al. describen un total de 38 casos de LGV en su UITS a lo largo de 4 años, ocurriendo todos los casos en HSH y más del 90% de ellos en positivos para el VIH (137).

El síntoma más frecuente de nuestra serie era la tumoración inguinal propia del estadio secundario de la enfermedad en 5 pacientes, uno de ellos asociando una úlcera genital indolora. Esto difiere con respecto a los trabajos con más número de paciente publicados, donde el síntoma principal es la proctitis o proctocolitis (159) a pesar de que la proporción de pacientes HSH es similar. Moreno-Ribera et al. reportan que el 86% de sus pacientes diagnosticados de LGV se presentan con clínica de proctitis (137) mientras que Morgado-Carrasco et al. refieren que todos sus pacientes diagnosticados de LGV presentaban clínica de proctitis (141). Esta diferencia puede ser debido a que estos pacientes con clínica de proctitis que consultan de urgencias son derivados al Servicio de Digestivo o de Cirugía, no siendo valorados en nuestra UITS.

En ocasiones, el estadio primario puede pasar inadvertido casi en el 30% de los casos, realizándose el diagnóstico de LGV de forma tardía (154). De los 5 casos con síndrome genito-inguinal, en 2 de ellos (40%) la lesión genital pasó desapercibida. Es importante el cribado de otras

ITS concomitantes. En nuestro trabajo, 2 de los 8 pacientes (25%) presentaban una infección asociada al LGV. Este porcentaje es algo menor que en otros estudios publicados, donde se estima que hasta el 46% de los pacientes pueden presentar una coinfección (158).

Históricamente, el diagnóstico de LGV se ha basado en la presentación clínica junto con los hallazgos serológicos apropiados. Sin embargo, los criterios para la interpretación de las pruebas serológicas no se han estandarizado por lo que se han desarrollado nuevos métodos moleculares para confirmar la infección por LGV a partir de material clínico (particularmente hisopos anorrectales en HSH o PAAF de adenopatías). Estos métodos se centran en confirmar los serovares asociados a LGV mediante la secuenciación del gen de la proteína A de la membrana externa (*ompA*) o mediante el uso de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para identificar una delección específica de L2b en el gen de la proteína de membrana polimórfica H (*pmpH*). No basta con la confirmación de infección por *Chlamydia trachomatis* mediante las pruebas de amplificación de ADN disponibles de forma rutinaria ya que son positivas en infecciones por CT-LGV como no LGV (160).

Por otra parte, las guías clínicas respaldan el uso de doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 21 días como el tratamiento de elección para el LGV, con una duración de 3 semanas porque las infecciones por LGV son más invasivas y más difíciles de erradicar que otras infecciones por CT no-LGV (153). La eritromicina, 500 mg 4 veces al día durante 21 días, es un tratamiento alternativo de eficacia demostrada, aunque la intolerancia gastrointestinal y su dosificación pueden limitar su utilidad. Además de la terapia antibiótica, también se puede considerar el drenaje local de las lesiones para prevenir el desarrollo de ulceraciones o tractos fistulosos. El tratamiento es el mismo para los pacientes infectados por el VIH, aunque pueden responder de forma más tardía (160).

## LIMITACIONES

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio. Se trata de un estudio enmarcado dentro de la práctica clínica habitual, lo que conlleva en primer lugar un sesgo del observador en la recogida de datos de los pacientes. Si bien es verdad que la mayoría de pacientes eran visitados en la UITS, algunos de ellos consultaban inicialmente de urgencias siendo atendidos por facultativos no familiarizados con las ITS, pasándose por alto algunas variables clínico-epidemiológicas consideradas relevantes en el estudio de pacientes que consultan por enfermedades venéreas, así como realizando una incorrecta toma de muestras o la ausencia de ellas.

Por otra parte, existe un sesgo de información, dado que los resultados de algunas de las variables estudiadas dependen de la información facilitada por el propio paciente en la recogida de datos. Estos hallazgos pueden estar condicionados por una parte, por la falta de memoria del enfermo al no recordar ciertos datos (sesgo de memoria), pero por otro lado pueden influir otros factores intrínsecos al paciente como la voluntad de no querer aportar determinados datos concernientes a la esfera sexual, una de las más íntimas del sujeto, como su orientación o el haber sido usuario de la prostitución.



# CONCLUSIONES





# CONCLUSIONES

1. Desde enero de 2016 hasta junio de 2019 se han diagnosticado 1003 ITS en la UITs del CHGUV. La mayoría de pacientes eran varones jóvenes españoles que consultaban a través de urgencias. Un tercio de los pacientes eran homosexuales y el 17% VIH positivos.
2. Por orden de frecuencia, los diagnósticos más frecuentes fueron: condiloma acuminado, uretritis, herpes genital y sífilis.
3. El diagnóstico de condiloma acuminado ha sido la ITS más prevalente en nuestro medio, especialmente entre las mujeres. Se han detectado  genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico en 1 de cada 4 pacientes genotipados.
4. El perfil epidemiológico de los pacientes diagnosticados de uretritis fue el de un varón joven heterosexual. El agente etiológico más frecuentemente detectado fue *Neisseria gonorrhoeae*. Entre los agentes causantes de UNG, el más frecuentemente aislado fue *Haemophilus spp.*
5. Debido a la detección de VHS tipo 1 en casi la mitad de los pacientes con herpes  tal, especialmente en mujeres jóvenes, aconsejamos la tipificación rutinaria mediante PCR dadas sus implicaciones pronósticas.
6. Los casos de sífilis diagnosticados en nuestro medio se realizaron especialmente en varones homosexuales y VIH positivos. ~~Aproximadamente un tercio de las lesiones primarias fueron múltiples y dolorosas. La afectación palmo-plantar se evidenció en un tercio de los secundarismos luéticos.~~ La PCR para la detección de *Treponema pallidum* puede ser una herramienta valiosa para un diagnóstico temprano.

7. Se han diagnosticado 19 casos de VIH *de novo*, prácticamente 1 de cada 50 pacientes diagnosticados de una ITS. La mitad de estos casos se asocia a un diagnóstico de sífilis. Esto indica que el dermatólogo es un eslabón fundamental en el diagnóstico de esta infección.

# **BIBLIOGRAFÍA**



# BIBLIOGRAFÍA

1. Francisco Leiva L. Breve historia y descripción de las ETS [Internet]. Unidiversidad. 2015 [citado 1 marzo 2020]. Disponible en: <http://www.unidiversidad.com.ar/breve-historia-y-descripcion-de-las-enfermedades-de-transmision-sexual>
2. Potenziani Bigelli JC, Potenziani Pradella SD. Historia de las enfermedades venéreas (2a parte). VITAE Academia Biomédica Digital [revista en internet]. 2008 [citado 1 de marzo 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3217667>
3. Llorente-Molina D, Cedeño-Llorente S, Guzmán-García J, et al. Actualidad en infecciones de transmisión sexual de etiología viral. Arch Med. 2009;5(2).
4. Tampa M, Sarbu I, Matei C, et al. Brief history of syphilis. J Med Life. 2014;7(1):4-10.
5. Ponteziani Bigelli JC. Historia de la Urología (1ª parte). VITAE Academia Biomédica Digital [revista en internet]. 2006 [citado 1 de marzo 2020]. Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeVeintiseis/MedicinaenelTiempo/ArchivosHTM/aprox.htm>
6. Castejón-Bolea R. Las enfermedades venéreas y la regulación de la sexualidad en la España contemporánea. Asclepio. 2004;56(2):223-241.
7. Ros-Vivancos C, González-Hernández M, Navarro-Gracia JF, et al. Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia. Rev Esp Quimioter. diciembre de 2018;31(6):485-92.

8. Benedek T. History of the Medical Treatment of Gonorrhoea [Internet]. Antimicrobe. 2006 [citado 1 marzo 2020]. Disponible en: <http://www.antimicrobe.org/h04c.files/history/Gonorrhoea.asp>
9. Echenique I, Phillips BR. Anal Warts and Anal Intradermal Neoplasia. Clin Colon Rectal Surg. marzo de 2011;24(1):31-8.
10. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res. febrero de 1976;36(2 pt 2):794.
11. Cortés F. Dicciomed: Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. 2013 [citado 1 marzo 2020]. Disponible en: <https://dicciomed.usal.es/palabra/herpes>
12. Wildy P. Herpes: history and classification. In: Kaplan AS, editor. The herpesviruses. New York: Academic Press; 1973.
13. Gottlieb MS, Jeffries DJ, Mildvan D, Pinching AJ, Quinn TC, Weiss RA, editores. Current Topics in AIDS. Volume 2 edition. Chichester: Wiley; 1990. 304 p.
12. History of HIV & AIDS overview [Internet]. Avert. 2020 [citado 1 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.avert.org/professionals/history-hiv-aids/overview>
15. Hymes KB, Cheung T, Greene JB, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. Lancet. 1981;2(8247):598-600.
16. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. Nat Rev Microbiol. 2013;11(12):877-83.
17. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med. 2010;363(27):2587-99.
18. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011;365(6):493-505.

19. Hernández Bel P. Estudio molecular del condiloma acuminado: correlación clínica e histopatológica, genotipo del virus del papiloma humano y factores de riesgo asociados [Doctor]. Universidad de Valencia; 2015.
20. Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, et al. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine*. 2017;35(25):3342-6.
21. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
22. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard H-U, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol*. 2018;99(8):989-90.
23. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F55-70.
24. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(7):2109-11.
25. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 01 de 2016;2:16086.
26. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
27. Chang L, Ci P, Shi J, et al. Distribution of genital wart human papillomavirus genotypes in China: a multi-center study. *J Med Virol*. 2013;85(10):1765-74.
28. Hernandez-Suarez G, Pineros M, Vargas JC, et al. Human papillomavirus genotypes in genital warts in Latin America: a cross-sectional study in Bogota, Colombia. *Int J STD AIDS*. 2013;24(7):567-72.

29. Manyere NR, Dube Mandishora RS, Magwali T, et al. Human papillomavirus genotype distribution in genital warts among women in Harare-Zimbabwe. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2019;2:1-7.
30. Al-Awadhi R, Al-Mutairi N, Albatineh AN, et al. Association of HPV genotypes with external anogenital warts: a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):375.
31. Azevedo J, Pista A, Lisboa C, et al. Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal - The HERCOLES study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017;31(8):1342-8.
32. Baydar DE, Kulac I, Ozagari A, et al. Occurrence of dysplasia and human papilloma virus typing in penile condylomas. *Urology*. 2013;81(1):211.e9-15.
33. Cremin S, Menton JF, Canier L, et al. The prevalence and genotype of human papillomavirus on cervical samples from an Irish female population with external genital warts. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(7):916-20.
34. Lisboa C, Santo I, Azevedo J, et al. High Prevalence of Human Papillomavirus on Anal and Oral Samples from Men and Women with External Anogenital Warts: The HERCOLES Study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(6):557-63.
35. Imbernón-Moya A, Ballesteros J. Initial Evaluation of the Adult Patient with Condylomata Acuminata. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(3):273-5.
36. Pennycook KB, McCready TA. Condyloma Acuminata. *StatPearls*. 2020.
37. Magdaleno-Tapial J, Valenzuela-Oñate C, Giacaman-von der Weth M, et al. Ingenol mebutate for the treatment of anogenital condylomata acuminata. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(6):687-90.



38. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatol Online J.* 2013;19(6):18559.
39. Clanner-Engelshofen BM, Marsela E, Engelsberger N, et al. Condylomata acuminata: A retrospective analysis on clinical characteristics and treatment options. *Heliyon.* 2020;6(3):e03547.
40. Choi H. Can quadrivalent human papillomavirus prophylactic vaccine be an effective alternative for the therapeutic management of genital warts? an exploratory study. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* 2019;45(2):361-8.
41. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2020. *An Pediatría.* 2020;92(1):52. e1-52.e10.
42. Orellana MA, Gómez MI, Sánchez MT. Diagnosis of Urethritis in Men. A 3-year Review. *Rev Esp Quimioter.* 2009 Jun;22(2):83-7.
43. Jordan SJ, Aaron KJ, Schwebke JR, et al. Defining the Urethritis Syndrome in Men Using Patient Reported Symptoms. *Sex Transm Dis.* 2018;45(7):e40-2.
44. Iser P, Read TH, Tabrizi S, et al. Symptoms of Non-Gonococcal Urethritis in Heterosexual Men: A Case Control Study. *Sex Transm Infect.* 2005;81(2):163-5.
45. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, et al. Urethritis-associated Pathogens in Urine from Men with Non-gonococcal Urethritis: A Case- control Study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):689-94.
46. Barberá MJ, Serra-Pladevall J. Gonococcal infection: An unresolved problem. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(7):458-66.
47. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Ocular Prophylaxis for Gonococcal Ophthalmia Neonatorum: US

- Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;321(4):394-8.
48. Estrada J, Sergeant S, Ashurst J. Disseminated Gonorrhoea. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020;4(1):83-4.
  49. Vidaurrazaga MM, Perlman DC. A case of purulent gonococcal arthritis. *IDCases*. 2020;19:e00662.
  50. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Ciudadanos - Vigilancia epidemiológica [Internet]. 2019. [citado 2 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
  51. Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(6):385-400.
  52. Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera Garcia M, Rueda Sanchez M, et al. Risk factors associated with sexually transmitted infections and HIV among adolescents in a reference clinic in Madrid. *PLoS One*. 2020;15(3):e0228998.
  53. Hook EW, Kirkcaldy RD. A Brief History of Evolving Diagnostics and Therapy for Gonorrhoea: Lessons Learned. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 de 2018;67(8):1294-9.
  54. Polo R, Palacios R, Barberá MJ, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. 2017.
  55. Unemo M, Seifert HS, Hook EW, et al. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):79.
  56. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: latest developments. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2017;36(7):1065-71.

57. Lahra MM, Enriquez RP, George CRR. Australian Gonococcal Surveillance Programme Annual Report, 2018. *Commun Dis Intell* 2018. 2020;17:44.
58. Guerrero-Torres MD, Menéndez MB, Guerras CS, et al. Epidemiology, molecular characterisation and antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Madrid, Spain, in 2016. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e274.
59. Malhotra M, Sood S, Mukherjee A, et al. Genital Chlamydia trachomatis: an update. *Indian J Med Res.* 2013;138(3):303-16.
60. Wikström A, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect.* 2006;82(4):276-9.
61. Fernández-Huerta M, Barberá MJ, Serra-Pladevall J, et al. *Mycoplasma genitalium* and antimicrobial resistance in Europe: a comprehensive review. *Int J STD AIDS.* 2020;31(3):190-197.
62. Conway RJH, Cook S, Malone C, et al. Clearance of *Mycoplasma genitalium* Infection With Moxifloxacin in the Presence of Quinolone Resistance-Associated Mutations. *Sex Transm Dis.* 2020;47(3):197-8.
63. Dhawan B, Rawre J, Dhawan N, et al. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* in men who have sex with men: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020;86(2):195-6.
64. Pellrud H, Golparian D, Nilsson CS, et al. *Trichomonas vaginalis* infections are rare among young patients attending an STI clinic in Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):343-4.
65. Ondondo RO, Whittington WLH, Astete SG, Totten PA. Differential association of ureaplasma species with non-gonococcal urethritis in heterosexual men. *Sex Transm Infect.* agosto de 2010;86(4):271-5.

66. Perkins MJ, Decker CF. Non-gonococcal urethritis. *Dis Mon.* 2016;62(8):274-9.
67. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;56(7):934-42.
68. Hsu M-S, Wu M-Y, Lin T-H, et al. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis among homosexual men. *Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(4):450-2.
69. Deza G, Martin-Ezquerro G, Gómez J, et al. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in urethral exudates from men with acute urethritis: a descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect.* 2016;92(1):29-31.
70. Messing M, Sottnek FO, Biddle JW, et al. Isolation of *Haemophilus* species from the genital tract. *Sex Transm Dis.* 1983;10(2):56-61.
71. Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(4):260-4.
72. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet Lond Engl.* 2007;370(9605):2127-37.
73. Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1098-110.
74. Gnann JW, Whitley RJ. Clinical Practice. Genital Herpes. *N Engl J Med.* 2016;375(7):666-74.
75. Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW, et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis.* 2013;56(3):344-51.

76. Mathew R, Najeem B, Sobhanakumary K, et al. Herpes Simplex Virus 1 and 2 in Herpes Genitalis: A Polymerase Chain Reaction-Based Study from Kerala. *Indian J Dermatol.* 2018;63(6):475-8.
77. Roett MA. Genital Ulcers: Differential Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(6):355-61.
78. Raj R, Sreenivas V, Mehta M, et al. Health-related quality of life in Indian patients with three viral sexually transmitted infections: herpes simplex virus-2, genital human papilloma virus and HIV. *Sex Transm Infect.* 2011;87(3):216-20.
79. Meyers D, Duncan J. Serologic Screening for Genital Herpes Infection: Recommendation Statement. *Am Fam Physician.* 2017;95(12):801-802.
80. Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, et al. Diagnosis of genital herpes by real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect.* 2004;80(5):406-10.
81. Muralidhar S, Talwar R, Anil Kumar D, et al. Genital Ulcer Disease: How Worrisome Is It Today? A Status Report from New Delhi, India. *J Sex Transm Dis.* 2013;2013:203636.
82. Cowan FM, Copas A, Johnson AM, et al. Herpes simplex virus type 1 infection: a sexually transmitted infection of adolescence? *Sex Transm Infect.* 2002;78(5):346-8.
83. Gilbert M, Li X, Petric M, et al. Using centralized laboratory data to monitor trends in herpes simplex virus type 1 and 2 infection in British Columbia and the changing etiology of genital herpes. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique.* 2011;102(3):225-9.
84. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, et al. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14-49: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief.* 2018;(304):1-8.

85. Durukan D, Fairley CK, Bradshaw CS, et al. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 among women and men diagnosed with first- episode anogenital herpes: a retrospective observational study over 14 years in Melbourne, Australia. *Sex Transm Infect.* 2019 Jun;95(4):307-313.
86. Wald A. Genital HSV-1 infections. *Sex Transm Infect.* 2006;82(3):189-90.
87. Halpern-Felsher BL, Cornell JL, et al. Oral versus vaginal sex among adolescents: perceptions, attitudes, and behavior. *Pediatrics.* 2005;115(4):845-51.
88. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* 2017;28(14):1366-79.
89. Forrest CE, Ward A. Clinical diagnosis of syphilis: a ten-year retrospective analysis in a South Australian urban sexual health clinic. *Int J STD AIDS.* 2016;27(14):1334-7.
90. Barnett R. Syphilis. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10129):1471.
91. Schmidt R, Carson PJ, Jansen RJ. Resurgence of Syphilis in the United States: An Assessment of Contributing Factors. *Infect Dis.* 2019;12:1178633719883282.
92. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 5;64(RR-03):1-137.
93. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jan;82(1):1-14.
94. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis (*Treponema pallidum*) 2018 Case Definition. [Internet]. 2018. [citado 21 de marzo de 2020].

Disponible en: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/syphilis/case-definition/2018/>

95. Read PJ, Donovan B. Clinical aspects of adult syphilis. *Intern Med J.* 2012;42(6):614-20.
96. Eccleston K, Collins L, Higgins SP. Primary syphilis. *Int J STD AIDS.* 2008;19(3):145-51.
97. Hook EW. Syphilis. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10078):1550-7.
98. Tucker HA, Mulherin JL. Extragenital chancres; a survey of 219 cases. *Am J Syph Gonorrhea Vener Dis.* 1948;32(4):345-64.
99. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT, Wisco OJ. Syphilis: a reemerging infection. *Am Fam Physician.* 2012 Sep 1;86(5):433-40.
100. Ananthakrishna R, Moorthy N, Rao DPV, et al. «He who knows syphilis knows medicine»: the return of an old devil. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1632.
101. Chapel TA. The signs and symptoms of secondary syphilis. *Sex Transm Dis.* 1980;7(4):161-4.
102. Goutham SM, Karunanandhan M. The Biett collarette: Secondary syphilis. *IDCases.* 2020;11;19:e00615.
103. Hernández-Bel P, Unamuno B, Sánchez-Carazo JL, et al. Syphilitic alopecia: a report of 5 cases and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(6):512-7.
104. Zink A, Kaliebe K, Spinner CD. Alopecia syphilitica diffusa. *Infection.* 2015;43(6):783-4.
105. Bi MY, Cohen PR, Robinson FW, et al. Alopecia syphilitica-report of a patient with secondary syphilis presenting as moth-eaten alopecia and a review of its common mimickers. *Dermatol Online J.* 2009;15(10):6.

106. Tayal S, Shaban F, Dasgupta K, et al. A case of syphilitic anal condylomata lata mimicking malignancy. *Int J Surg Case Rep.* 2015;17:69- 71.
107. Leuci S, Martina S, Adamo D, et al. Oral Syphilis: a retrospective analysis of 12 cases and a review of the literature. *Oral Dis.* 2013;19(8):738- 46.
108. Thakrar P, Aclimandos W, Goldmeier D, et al. Oral ulcers as a presentation of secondary syphilis. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(8):868-75.
109. Glatz M, Achermann Y, Kerl K, et al. Nodular secondary syphilis in a woman. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
110. Dănescu SA, Szolga B, Georgiu C, et al. Unusual Manifestations of Secondary Syphilis: Case Presentations. *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* 2018;26(2):186-8.
111. Hernández-Bel P, López J, Sánchez JL, et al. [Nodular secondary syphilis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(6):520-2.
112. Balagula Y, Mattei PL, Wisco OJ, et al. The great imitator revisited: the spectrum of atypical cutaneous manifestations of secondary syphilis. *Int J Dermatol.* 2014;53(12):1434-41.
113. Schöfer H, Imhof M, Thoma-Greber E, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med.* 1996;72(3):176-81.
114. French P. Syphilis. *BMJ.* 2007;334(7585):143-7.
115. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2015 Dec;21(6 Neuroinfectious Disease):1714-28.
116. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; a review and appraisal. *J Chronic Dis.* 1955;2(3):311-44.



117. Stary G, Stary A. Sexually transmitted infections. En: L. Bologna J, V. Schaffer J, Cerroni L. *Dermatology*. 4.a ed. 2018. p. 1447-1458
118. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):17-28.
119. Pierce EF, Katz KA. Darkfield microscopy for point-of-care syphilis diagnosis. *MLO Med Lab Obs*. 2011;43(1):30-1.
120. Guerra LO, Valdés FV. Molecular diagnostic of syphilis. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2020;38 Suppl 1:7-11.
121. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):29-49.
122. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(1):1-21.
123. García-Legaz Martínez M, Hernández-Bel P, Magdaleno-Tapia J, et al. Usefulness of New Automated Treponemal Tests in the Diagnosis of Early Syphilis: A Series of 15 Cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 Mar;111(2):135-142.
124. Seña AC, Wolff M, Behets F, et al. Rate of Decline in Nontreponemal Antibody Titers and Seroreversion After Treatment of Early Syphilis. *Sex Transm Dis*. 2017;44(1):6-10.
125. Sidana R, Mangala HC, Muruges SB, et al. Prozone phenomenon in secondary syphilis. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2011;32(1):47-9.
126. Costa-Silva M, Coutinho D, Sobrinho-Simões J, et al. Cross-sectional study of *Treponema pallidum* PCR in diagnosis of primary and secondary syphilis. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):46-9.

127. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines - Syphilis [Internet]. CDC. 2015 [citado 1 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>
128. Cao Y, Su X, Wang Q, et al. A Multicenter Study Evaluating Ceftriaxone and Benzathine Penicillin G as Treatment Agents for Early Syphilis in Jiangsu, China. *Clin Infect Dis.* 2017;65(10):1683-8.
129. Costa-Silva M, Azevedo C, Azevedo F, et al. Early syphilis treatment in HIV-infected patients: single dose vs. three doses of benzathine penicillin G. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2016;30(10):1805-9.
130. Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018;32(10):1791-5.
131. Pathela P, Braunstein SL, Blank S, et al. The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis: a population-level analysis of New York City men. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):281-7.
132. Plan Nacional Sobre el Sida-Grupo de Expertos PrEP. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Profilaxis Preexposición al VIH en España. Enero 2018.
133. HIV/AIDS [Internet]. WHO. 2020 [citado 1 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/hiv-aids>
134. Jing W, Ismail R. Mucocutaneous manifestations of HIV infection: a retrospective analysis of 145 cases in a Chinese population in Malaysia. *Int J Dermatol.* 1999;38(6):457-463.
135. Mankahla A, Mosam A. Common skin conditions in children with HIV/AIDS. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(3):153-66.

136. Hernández-Bel P. [The Resurgence of Sexually Transmitted Infections. A New Epidemic in Our Society?]. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(3):175-7.
137. Moreno-Ribera N, Fuertes-de Vega I, Blanco-Arévalo JL, et al. Sexually Transmitted Infections: Experience in a Multidisciplinary Clinic in a Tertiary Hospital (2010-2013). *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(3):235-41.
138. De Coul EL, Warning TD, Koedijk FDH, et al. Sexual behaviour and sexually transmitted infections in sexually transmitted infection clinic attendees in the Netherlands, 2007-2011. *Int J STD AIDS.* 2014;25(1):40-51.
139. López de Munain López J. Las infecciones de transmisión sexual: situación en la comunidad autónoma del País Vasco, efectividad de las intervenciones preventivas : proyecto de investigación comisionada, marzo 2007. Vitoria-Gasteiz: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2007.
140. Vall Mayans M, Sanz Colomo B, Loureiro Varela E, et al. Infecciones de transmisión sexual en Barcelona más allá del 2000. *Med Clínica.* 2004;122(1):18-20.
141. Morgado-Carrasco D, Alsina Gibert M, Bosch Mestres J, et al. Sexually transmitted diseases of the anus and rectum: Causal agents, coinfections, HIV infection and high-risk sexual behaviour. *Med Clin (Barc).* 2019;152(3):98-101.
142. Steinbauer CG, Franco EC, Llinares LS, et al. Evolución de las infecciones de transmisión sexual en la ciudad de Valencia. Periodo 2004- 2009. *Bol Epidemiológico Sem.* 2010;18(6):57-60.
143. Población en España hoy: inmigrantes, emigrantes y otros datos sobre los habitantes de España [Internet]. epdata. 2020 [citado 2 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.epdata.es/datos/>

poblacion-espana- hoy-inmigrantes-emigrantes-otros-datos-habitantes- espana/1/espana/106

144. Ozaydin-Yavuz G, Bilgili SG, Guducuoglu H, et al. Determinants of high-risk human papillomavirus infection in anogenital warts. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2019;36(1):76-81.
145. Aubin F, Prétet J-L, Jacquard A-C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):610-5.
146. Pulido AM, Angulo AG, Ávila M, et al. Infección por el Virus de Papiloma Humano (VPH) en mujeres: Características epidemiológicas, clínicas y patológicas. *Dermatol Venez*. 2011;49:3- 4.
147. Ellis SL, Tsourtos G, Waddell R, et al. Changing Epidemiology of Gonorrhoea in Adelaide, South Australia. *Sex Transm Dis*. 2020.
148. Harris SR, Cole MJ, Spiteri G, et al. Public health surveillance of multidrug-resistant clones of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: a genomic survey. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):758-68.
149. Otero-Rivas M-M, Usero-Bárcena T, Rodríguez-Lojo R, et al. Multiple syphilitic chancre. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(2):e3.
150. Naidu NK, Bharucha ZS, Sonawane V, et al. Comparative study of Treponemal and non-Treponemal test for screening of blood donated at a blood center. *Asian J Transfus Sci*. 2012;6(1):32-5.
151. Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2019.

152. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Matos-Pires E, et al. De novo HIV infection diagnoses in a Department of Dermatology and Venereology in Lisbon, Portugal. *Int J STD AIDS*. 2017;28(9):887-92.
153. Heras E, Llibre JM, Martró E, et al. [Lymphogranuloma venereum proctocolitis in men with HIV-1 infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(2):124-6.
154. Diaz A, Ruiz-Algueró M, Hernando V. Lymphogranuloma venereum in Spain, 2005-2015: A literature review. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(10):412- 7.
155. Arandes-Marcocci J, Collgros H, Serra-Pladevall J, et al. Primary genital lymphogranuloma venereum in the HIV pre-exposure prophylaxis era. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020.
156. Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2016. Madrid, 2018.
157. Royuela Ruiz P, Rodríguez Molinero L, Marugán de Miguelsanz JM, et al. Factores de riesgo de la precocidad sexual en adolescentes. *Pediatría Aten Primaria*. 2015;17(66):127-36.
158. Cabello Úbeda A, Fernández Roblas R, García Delgado R, et al. Anorectal Lymphogranuloma Venereum in Madrid: A Persistent Emerging Problem in Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis*. 2016;43(7):414- 9.
159. Ceovic R, Gulin SJ. Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. *Infect Drug Resist*. 2015;8:39-47.
160. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma Venereum 2015: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;61 Suppl 8:S865-873.



# **ANEXOS**





# ANEXOS

**Anexo I.** Cuaderno de recogida de datos. Abreviaturas: MAP, médico de atención primaria; UEI, unidad de enfermedades infecciosas

Variable	Respuesta
1. Número de Historia Clínica	
2. Sexo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hombre</li><li>• Mujer</li><li>• Transexual (H à M)</li><li>• Transexual (M à H)</li></ul>
3. Edad (años)	
4. Nacionalidad	<ul style="list-style-type: none"><li>• Española</li><li>• Otra: -----</li></ul>
5. Orientación sexual	<ul style="list-style-type: none"><li>• Heterosexual</li><li>• Homosexual</li><li>• Bisexual (en caso de alguna relación sexual con alguien del mismo sexo en el último año)</li></ul>
6. Tabaquismo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sí</li><li>• No</li></ul>
7. Método de derivación a la UITS	<ul style="list-style-type: none"><li>• Urgencias</li><li>• MAP/Institución penitenciaria</li><li>• Dermatólogo de área</li><li>• UEI</li><li>• Ginecología</li><li>• Urología</li><li>• Cirugía</li><li>• Pediatría</li></ul>

Variable	Respuesta
8. Motivo de consulta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verrugas</li> <li>• Úlcera genital</li> <li>• Supuración uretral</li> <li>• Disuria</li> <li>• Prurito</li> <li>• Erupción cutánea</li> <li>• Pápulas</li> <li>• Vesículas</li> <li>• Contacto sexual de riesgo</li> <li>• Serología positiva</li> <li>• Proctalgia</li> <li>• Exudado anal</li> <li>• Tumoración</li> <li>• Dolor de pene</li> <li>• Eritema del glande</li> <li>• Exudado vaginal</li> <li>• Screening de ITS</li> </ul>
9. Localización de las lesiones cutáneas	
10. Antecedentes de otras ITS previas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Sí: -----</li> </ul>
11. Usuario de prostitución en los últimos 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
12. Pareja sexual afecta y/o diagnóstico de la pareja sexual	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí: -----</li> <li>• No</li> </ul>
13. Práctica sexual y uso de protección	

## Anexo II

**MODELO DE HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PARA EL PACIENTE**

**Hoja de información al paciente y consentimiento informado para el estudio "Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes que consultan en la Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual del Hospital General de Valencia"**

**Investigador principal**

Jorge Magdaleno Tapial

**¿Por qué se lleva a cabo este estudio?**

El objetivo de este estudio es analizar las características de los pacientes con infecciones de transmisión sexual de nuestro medio. Como Usted presenta esta patología, le pedimos su autorización para participar en este estudio.

**Procedimientos del estudio**

El equipo de investigación estará presente durante la asistencia médica y accederá a los datos de su historia clínica a lo largo de las sucesivas visitas. De ella se obtendrá información referente a datos de su patología así como datos de de la eficacia del tratamiento y los resultados microbiológicos.

**Posibles riesgos y molestias**

El estudio se realiza durante la asistencia médica habitual. No implica ninguna intervención sobre su persona y el material biológico se obtendrá de las analíticas rutinarias y de las tomas de muestras microbiológicas que se indiquen en su situación concreta.

### **¿Se beneficiará usted por participar en este estudio? ¿Se beneficiarán otras personas?**

Su participación en este estudio probablemente no le beneficiará a usted directamente ni modificará el modo en el que es tratado. No obstante servirá para conocer con más precisión las características de los pacientes con infecciones de transmisión sexual, su tratamiento más adecuado así como su evolución.

### **¿Existe algún reembolso económico?**

No existe ninguna aportación económica derivada de la participación en este estudio.

### **¿Serán publicados mis datos personales?**

La información obtenida en el estudio se tratará de forma anónima y confidencial siguiendo las instrucciones de la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD). En ningún momento ninguno de los investigadores que manejen la información conocerán el nombre de los pacientes u otros datos que permitan identificarlos. En ningún caso se publicará información que permita la identificación de los participantes en el estudio.

### **¿Qué pasa cuando finalice este estudio?**

Cuando finalice este estudio, le pedimos su autorización para poder utilizar los datos que hemos extraído de su historia clínica en futuras investigaciones que se puedan realizar en nuestro servicio o en futuras publicaciones que ayuden a mejorar la asistencia clínica a este tipo de pacientes en otros lugares del mundo. La decisión sobre esta cesión de datos es independiente de su participación en el estudio, de tal forma que usted puede participar en el estudio y no dar su consentimiento para poder utilizar sus datos posteriormente en el sentido que le hemos explicado.

## Confidencialidad

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital así como por organismos gubernamentales competentes.

Sus datos personales serán tratados de manera confidencial, y se procesarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999, del 13 de Diciembre). El tratamiento de toda la información obtenida en el estudio está regulado por las leyes nacionales e internacionales de datos y de confidencialidad.

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con el Dr JORGE MAGDALENO TAPIAL, que es el médico responsable de esta investigación y le puede preguntar cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento. Se le entregará una copia.

Yo, \_\_\_\_\_ declaro que:

- He leído la hoja de información al paciente.
- He podido hacer preguntas sobre la participación en el estudio.
- He recibido suficiente información sobre las características del estudio.

- He entendido que seré informado puntualmente sobre cualquier información que pueda impactar mi disposición seguir participando en el estudio.
- He autorizado el acceso a información confidencial que consta en mi historia clínica.
- Comprendo que mi participación en este estudio es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirar mi consentimiento, concluir mi participación y solicitar la destrucción de la información recogida.
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

_____	_____	_____
Nombre del paciente	Fecha	Firma
_____	_____	_____
Nombre del investigador	Fecha	Firma

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO DE LOS DATOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES Y PUBLICACIONES

Yo, \_\_\_\_\_ declaro que:

- He leído la hoja de información al paciente.
- He podido hacer preguntas sobre mi participación
- Comprendo que mi participación en futuros estudios es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirar mi consentimiento, concluir mi participación y solicitar la destrucción de la información recogida.
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por ello, expreso libremente mi conformidad para ceder la información recogida para investigaciones futuras en los términos que me han explicado y constan en la hoja de información.

Nombre del paciente	Fecha	Firma
Nombre del investigador	Fecha	Firma

## REVOCACIÓN

Expreso la revocación de mi consentimiento para ceder la información recogida en este estudio y para investigaciones futuras en los términos que me han explicado y constan en la hoja de información.

_____	_____	_____
Nombre del paciente	Fecha	Firma
_____	_____	_____
Nombre del investigador	Fecha	Firma







VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

