

Enfermedades de transmisión sexual: actualización de su abordaje

Juan Ballesteros Martín. Centro Sanitario Sandoval. Comunidad de Madrid.

RESUMEN

Las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) son un importante problema de salud pública que han experimentado un aumento de su incidencia en los últimos años. La infección por VIH ha reclamado desde el principio de los años '80 toda la atención, tanto de población general como de los recursos sanitarios, de tal forma que en los últimos años, con la falsa sensación de tener controlada esta patología, las conductas sexuales seguras se han relajado y el resto de las ITS, incluidas algunas que se pensaban casi desaparecidas como la sífilis o la gonococia, las más clásicas de todas ellas, han resurgido. Mientras por el escaso control que se ha realizado de otras ITS de etiología viral, como la infección por el virus herpes simple o la infección por el virus del papiloma humano, se han hecho cada vez más prevalentes entre la población general, hasta el punto de ser la patología producida por el VPH la que mayor morbilidad produce, incluso más que la "tan temida" infección por VIH. No obstante, siguen siendo las enfermedades sobre las que recae un mayor oscurantismo de toda la patología médica.

Este artículo es una revisión de los tratamientos de las infecciones de transmisión sexual validados por las autoridades sanitarias internacionales, así como el seguimiento de las mismas, el manejo de las parejas sexuales y algunas circunstancias especiales como la actuación en la mujer gestante o en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a fármacos conocida; siempre teniendo en cuenta la estrategia terapéutica desde el punto de vista extrahospitalario. También hemos revisado el tratamiento de dos patologías muy frecuentes en la consulta diaria, como la vaginosis bacteriana y la vulvovaginitis candidiásica, que son exclusivamente cambios en el ecosistema vaginal y por tanto no infecciones de transmisión sexual, sin embargo por su localización genital, tanto nuestros pacientes, como los tratados de patología médica los encuadran junto a estas.

Inf Ter Sist Nac Salud 2007; 31: 39-54

Introducción

El propósito de este artículo es realizar una revisión de las estrategias terapéuticas más adecuadas para pacientes que presenten una Infección de Transmisión Sexual (ITS) y el manejo de su/s pareja/s sexuales, al alcance del médico de familia.

Las complicaciones que pueden asociarse según ante cual ITS nos enfrentemos, el tratamiento de la patología neonatal, así como el tratamiento del SIDA y de la hepatitis B crónica, por ser objeto exclusivo del especialista correspondiente no las hemos abordado en esta guía.

El manejo adecuado de las ITS, otorga no sólo la oportunidad de proporcionar tratamiento eficaz, disminuyendo la aparición de complicaciones y secuelas, sino que también permite detectar personas con conductas sexuales de riesgo, que precisan de nuestra información y formación para disminuir o eliminar su exposición sexual. Todo ello dentro de un marco de relación médico-paciente que huya de paternalismos, victimismos, redentorismos o de actitudes de ocultismo, miedo o

repulsa. Las ITS son un grupo más de la patología infecciosa, que gana en relevancia por su impacto social.

De hecho, desde finales de los años '90, ha ido incrementándose la incidencia de estas patologías, fundamentalmente por la falsa creencia, entre colectivos especialmente en riesgo, del control ejercido sobre la infección VIH/SIDA y por carecer en nuestro país, como recomienda OMS, de protocolos nacionales de tratamiento y la posibilidad de formación y entrenamiento de los facultativos. Así patologías cada vez más emergentes como la infección por el virus del papiloma humano, ha alcanzado cifras de mortalidad en nuestro país hasta cuatro veces superiores al SIDA, siendo evitables en la gran mayoría de los casos.

La filosofía del tratamiento de las ITS no sólo prima la atención al paciente, y su seguimiento, sino que sitúa el control de la transmisión a la/s pareja/s sexuales en un puesto primordial, de ahí que se prefieran los tratamientos en una sola dosis y se abogue en muchos de los casos por el tratamiento, epidemiológico, de los contactos sexuales si no se puede tener acceso a ellos.

ITS que producen úlcera-adenopatía

En España como en el resto del mundo occidental los pacientes que presentan una ITS que se manifiesta por la aparición de úlceras, acompañadas de adenopatías regionales es herpes genital o sífilis y con una frecuencia mucho menor chancroide. La incidencia de otras ITS que producen esta clínica como el linfogranuloma venéreo o el granuloma inguinal es tan escasa que su diagnóstico es excepcional.

Herpes Genital

El objetivo del tratamiento del herpes genital es aliviar los síntomas que produce, como el escozor, el dolor o el prurito, curar las lesiones ulcerativas que produce en menor tiempo, reducir la aparición de recurrencias y/o disminuir el periodo con mayor capacidad de transmisión del Virus Herpes Simple (VHS). Los fármacos antiherpéticos no tienen capacidad para erradicar la infección por VHS, ya que no afectan a las poblaciones virales que se encuentran en periodo de latencia.

En la actualidad disponemos de tres medicamentos con eficacia probada frente al herpes genital: aciclovir, valaciclovir y famciclovir⁽¹⁻⁶⁾. Los tres actúan frente a la timidín-quinasa y la ADN-polimerasa viral inhibiendo la replicación del VHS. Valaciclovir y famciclovir son profármacos de aciclovir y penciclovir respectivamente, que aumentan su biodisponibilidad oral; de hecho penciclovir sólo podría utilizarse intravenoso y la biodisponibilidad oral de aciclovir es del 10-40 % de la cantidad total tomada, hecho éste que debería situar en un segundo plano en las recomendaciones a aciclovir, ya que desconocemos la dosis real que empleamos, al estar condicionada por la variabilidad entre 10-40% que va a ser activo.

El tratamiento del herpes genital varía en función de la fase clínica que presente el paciente, ya sea primoinfección o recurrencia. Los regímenes recomendados son los siguientes:

Tratamiento del primer episodio clínico:

- Famciclovir: 250 mg cada 8 horas durante 7-10 días, o
- Valaciclovir: 1g cada 12 horas durante 7-10 días, o
- Aciclovir: 200 mg 5 veces al día durante 7-10 días, o 400 mg cada 8 horas durante 7-10 días.

Este tratamiento puede ampliarse si al finalizar los 10 días el paciente sigue presentando clínica herpética.

Algunos de los pacientes que han presentado un primer episodio de herpes genital, tras un periodo asintomático pueden sufrir la aparición de recurrencias herpéticas. Como el herpes genital es una enfermedad autolimitada en el tiempo y con una clínica y sintoma-

tología muy variable en función del paciente, debemos informarle y entre ambos optar por el tratamiento de las mismas cuando se producen, es lo que denominamos “tratamiento episódico” o por tomar fármacos antiherpéticos a diario para que estas recurrencias no tengan lugar, lo que recibe el nombre de “terapia o tratamiento de supresión”, o simplemente por emplear cuidados paliativos de las lesiones si son escasas y estimamos que no van a presentarse complicaciones.

Tratamiento episódico:

- Famciclovir: 125 mg cada 12 horas durante 5 días o 1000 mg cada 12 horas 1 sólo día, o
- Valaciclovir: 500 mg cada 12 horas durante 3-5 días o 1g al día durante 5 días, o
- Aciclovir: 400 mg cada 8 horas durante 5 días, o 800 mg cada 12 horas durante 5 días, o 800 mg cada 8 horas durante 2 días.

El tratamiento episódico debe *iniciarse cuanto antes*, a la aparición de las primeras lesiones herpéticas o mejor aún, horas antes cuando comienza con síntomas como pinchazos, escozor o dolor que conocemos como fase prodrómica en el área donde previamente se localizó el herpes genital, de esta forma se puede incluso abortar el episodio y que finalmente no aparezcan manifestaciones clínicas. Para ello los pacientes deberían tener en casa tratamiento para un episodio, y así poder emplearlo en el momento que más le beneficiará.

En aquellos casos en los que la expresión clínica del herpes genital sea escasa, bien tolerada por los pacientes y no se planteen relaciones sexuales con nuevas parejas, o cuando el motivo de consulta sea una recidiva de más de 48-36 horas de evolución el uso exclusivo de antisépticos locales puede ser la estrategia más acertada.

En general este tratamiento es óptimo para aquellos pacientes que presentan episodios leves y poco frecuentes, más aún cuando reconocen con facilidad el inicio de la fase prodrómica.

Tratamiento de supresión:

- Famciclovir: 250 mg cada 12 horas, o
- Valaciclovir: 500 ó 1000 mg cada 24 horas, o.
- Aciclovir: 400 mg cada 12 horas.

Los objetivos de este tratamiento son: aumentar la probabilidad de tener periodos libres de recurrencias, reducir o eliminar el número y gravedad de las recurrencias y disminuir el riesgo de transmisión a las parejas sexuales.

Está especialmente indicado en aquellos pacientes que sufren recurrencias frecuentes o graves, que hayan presentado complicaciones como herpes generalizado, hepatitis, encefalitis etc. y en aquellos en los que el her-

pes genital da lugar a cuadros de ansiedad y/o depresión afectando a su vida laboral y/o afectiva. En los pacientes infectados por el VIH y en función de su inmunocompromiso, la intensidad y duración del herpes genital suelen ser mayores, así como se aumenta la probabilidad de presentar complicaciones, por lo que la terapia de supresión debe estar a su disposición.

Los pacientes infectados por el VHS, tanto los que presentan clínica de herpes genital, como aquellos en los que no llega a manifestarse, producen excreción viral asintomática de forma intermitente, que es la responsable de la mayor parte del contagio durante las relaciones sexuales. El tratamiento de supresión ha demostrado que reduce el riesgo de transmisión a la pareja^(7,8), ya sea heterosexual u homosexual, por lo que puede ser una estrategia acertada en pacientes que inician relaciones con persona no infectada por el VHS o en aquellos con una promiscuidad elevada.

Todos los estudios con esta terapia se han realizado en pacientes con una media bimestral de episodios (6 al año), si bien, también se beneficiarían aquellos que presentaran periodos intercrisis superiores- ha demostrado ser eficaz y segura, y aumentar la calidad de vida frente al tratamiento episódico, por periodos de hasta 6 años. No obstante, de acuerdo con el paciente, se debe cesar el tratamiento periódicamente, el plazo más empleado es anual, para comprobar si sigue siendo necesaria la continuación en tratamiento de supresión. Dentro de las dos primeras semanas tras abandonar los fármacos antiherpéticos es frecuente que aparezca una recurrencia, probablemente debida al cese de la presión antiherpética, por lo que no se ha de tomar en cuenta en la decisión de mantener o no la terapia de supresión, sino el intervalo hasta la aparición de la siguiente recidiva y/o la intensidad de la misma.

Manejo de las parejas

Las parejas sexuales de los pacientes con herpes genital, deben ser informadas sobre esta patología y evaluadas sobre la presencia de signos o síntomas relacionados con la infección por VHS. La realización de pruebas serológicas tipo-específicas está especialmente indicada en el caso de parejas que se planteen tener hijos próximamente y el varón presenta herpes genital, con el objetivo de extremar las medidas de protección, si la mujer es seronegativa.

Por último, las parejas varones que presenten herpes orolabial, deben abstenerse de realizar sexo oral a sus parejas femeninas durante el tercer trimestre de embarazo.

Tratamiento durante el embarazo

Por el momento no hay suficientes datos sobre la no teratogenicidad de los antiherpéticos, sin embargo, el uso de aciclovir durante el primer trimestre de embar-

zo no ha producido aumentos en la aparición de malformaciones congénitas⁽⁹⁾.

El riesgo de transmisión del VHS al neonato es muy alto, del 30-50% cuando la madre es infectada en un periodo corto antes del momento del parto y sin embargo es bajo, entorno al 1% en aquellas que han sido infectadas antes del embarazo o durante el primer trimestre del mismo. Para la disminución del riesgo de herpes neonatorum se puede optar por realizar parto por cesárea, prescribir tratamiento de supresión con antiherpéticos desde 4-6 semanas previas a la fecha probable de parto⁽¹⁰⁾ o ambas estrategias simultáneamente.

Los recién nacidos que presentan herpes neonatal deben ser tratados mediante aciclovir intravenoso a una dosis de 20mg/Kg de peso cada 8 horas, durante 21 días si presenta encefalitis o herpes generalizado, o durante 14 días si la afectación es local en piel y/o mucosas.

Sífilis

La sífilis o lúes es una patología que evoluciona en distintas fases con una clínica característica: primaria, secundaria y terciaria, presentando periodos de latencia entre ellas denominadas precoz y tardía, absolutamente asintomáticas. El diagnóstico de la sífilis durante las fases de latencia se realiza exclusivamente mediante tests serológicos.

Consideramos fase de latencia precoz, ante una seroconversión o un incremento al menos de cuatro veces la titulación de partida en las pruebas no treponémicas de pacientes que anteriormente ya fueron diagnosticados y tratados de sífilis, cuando sabemos que la inoculación del *Treponema pallidum* se ha producido dentro de los últimos doce meses, mientras que por fase de latencia tardía consideramos aquella en la cual la infección se produjo hace más de un año o desconocemos cuando se produjo el contagio. En el sentido más práctico, toda persona con diagnóstico serológico de sífilis, que no presenta clínica y no tiene una serología previa de menos de 1 año hasta la consulta, si ha mantenido relaciones más allá de los doce meses previos, debe considerarse en fase de latencia tardía.

Todos los pacientes con sífilis latente, especialmente si los títulos de las pruebas no treponémicas son altos, deben ser explorados minuciosamente, especialmente en las mucosas de territorios habitualmente ocultos como la cavidad oral y la región anorrectal en los que podría haber lesiones primarias que han pasado desapercibidas, así como en busca de lesiones dermatológicas que puedan relacionarse con el secundarismo luético.

Denominamos *sífilis precoz* a la sífilis primaria, la sífilis secundaria y la fase de latencia precoz y *sífilis tardía* a la sífilis terciaria y a la fase de latencia tardía. La

estrategia de tratamiento para la sífilis se plantea según afrontemos un paciente con sífilis precoz o tardía.

Todos los pacientes a quienes se les diagnostica sífilis deben ser testados mediante una prueba de anticuerpos frente al VIH, por la frecuente asociación entre ambas infecciones.

Sífilis precoz

El tratamiento de la sífilis se basa en la administración de penicilina G en distintas pautas, consensuadas por expertos en ITS de distintos países, basadas en la experiencia acumulada en más de 50 años, desde antes de la época de los ensayos clínicos⁽¹¹⁾.

La dosis recomendada de penicilina G (IM) para el tratamiento de la sífilis primaria, secundaria y latente precoz es: 2.400.000 UI monodosis (adultos) y 50.000 UI/Kg de peso hasta un máximo de 2.400.000 UI (en niños mayores de 1 año). Se recomienda la utilización de lidocaína en el solvente para disminuir el intenso dolor que produce la inyección intramuscular.

Los pacientes deben ser informados que tras la aplicación de este tratamiento y dentro de las primeras 24 horas, pueden presentar un cuadro febril agudo que suele acompañarse de cefalea, mialgias, artralgias y malestar general que cede con antipiréticos convencionales, conocido como reacción de Jarisch-Herxheimer, producido por la destrucción masiva de treponemas.

Para monitorizar la eficacia del tratamiento y conocer la dilución punto de partida de las pruebas reagínicas (no treponémicas) residual, si estas no negativizan totalmente, para facilitar el diagnóstico de posibles futuras infecciones del *T. pallidum*, a todos los pacientes se les debe repetir una serología luética no treponémica a los 6 y 12 meses a contar a partir de la aplicación del tratamiento; la prueba del duodécimo mes es de mayor interés en pacientes que previamente ya tuvieron diagnóstico y tratamiento para sífilis, y en pacientes VIH+, ya que la caída de los títulos suele ser más lenta. En los pacientes VIH+ se recomienda que los controles se hagan trimestralmente, incluso las agencias europeas de IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections) y OMS consideran que estos deben realizarse en los meses 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 y 24, si bien, opinamos que un seguimiento tan exhaustivo debería reservarse exclusivamente para los pacientes con el diagnóstico de SIDA y no para todos los pacientes infectados por el VIH, debido a la diferencia en la eficacia del tratamiento en función de la respuesta inmune del individuo.

Se considera que el paciente está totalmente curado si se ha producido una reducción al menos a la cuarta parte de la titulación. La única excepción a esta regla la encontraremos cuando el diagnóstico de la sífilis prima-

ria se ha realizado mediante microscopía de campo oscuro o inmunofluorescencia directa (IFD), cuando la positividad de las pruebas no treponémicas es todavía inferior a 1:8, cuadro frecuente cuando las lesiones primarias son aún incipientes, en ese caso si en los controles posteriores los títulos permanecen iguales o inferiores a 1:4, consideramos al paciente curado.

Cuando en los controles posteriores no se ha producido la citada reducción en los valores de las pruebas treponémicas debemos plantearnos una de las siguientes situaciones: la más frecuente es una nueva reexposición e infección por el *T. pallidum*, que precisará otro tratamiento con la pauta indicada para sífilis precoz ya que se habría producido dentro del último año, o un fracaso terapéutico.

Es improbable el fracaso del tratamiento en cualquiera de las fases, por este motivo son escasas las consideraciones y criterios definitivos ante la sospecha de no curación de la sífilis. En esta situación la primera medida a tomar es evaluar nuevamente la situación del paciente tanto clínica como serológicamente, así como frente al VIH.

La mayoría de los autores optan por repetir un tratamiento con la pauta recomendada para la sífilis no precoz. Otra posibilidad que debemos plantearnos es que haya podido haber paso del *T. pallidum* al sistema nervioso central, en cuyo caso deberemos realizar el diagnóstico de sífilis mediante punción lumbar en líquido cefalorraquídeo, y en caso de resultar positivo aplicar tratamiento para neurolues.

Si a pesar de realizar todos los pasos anteriores el paciente sigue manteniendo títulos elevados en las pruebas no treponémicas, situación altamente improbable, la aplicación de nuevos tratamientos, cualquiera que sea la pauta por la que optemos no suele cambiar la situación, ya que probablemente estemos ante pacientes, que tradicionalmente recibieron el nombre de seroresistentes, con una reacción anómala ante este tipo de pruebas serológicas.

Sífilis no precoz o tardía

El tratamiento de los pacientes con sífilis terciaria, sífilis latente tardía o sífilis latente de duración desconocida, deben recibir el siguiente tratamiento:

- Adultos.- 2.400.000 UI (IM) de penicilina G benzatina cada 7 días, 3 semanas (días 0, 7 y 14), totalizando 7.200.000 UI.
- Niños mayores de 1 año.- 50.000 UI/Kg. de peso (IM) de penicilina G benzatina cada 7 días, 3 semanas (días 0, 7 y 14) hasta un máximo de 7.200.000 UI.

En todos los pacientes con el diagnóstico de sífilis no precoz se debe investigar sobre la presencia de signos o síntomas de afectación cardiovascular, ocular, neuroló-

gica y sobre la presencia de gomas (lesión característica de la sífilis terciaria), así como realizar serología de anticuerpos frente a VIH.

En la sífilis no precoz los títulos de las pruebas no treponémicas son a menudo nulos o bajos (menores a 1:8) incluso antes de iniciar el tratamiento, por lo que los controles serológicos periódicos tras finalizar el mismo carecen de sentido habitualmente.

Neurosífilis

Todos los pacientes que presenten signos o síntomas de afectación ocular o neurológica, que presenten gomas o afectación cardiovascular, en aquellos que se sospeche ha habido un fracaso del tratamiento y en los pacientes VIH+ con sífilis latente tardía o de duración desconocida especialmente en aquellos que presentan niveles de linfocitos T CD4 en suero <350, deben realizarse una punción lumbar para confirmar o descartar el diagnóstico de neurosífilis.

Las pautas recomendadas para el tratamiento de la neurosífilis son las siguientes:

- Penicilina G cristalina acuosa.- 3-4 millones de UI cada 4 horas (IM) al día o 18-24 millones de UI al día en infusión continua.
- Penicilina procaína.- 2.400.000 UI (IM) al día + Probenecid oral 500 mg cada 6 horas.

La duración del tratamiento es, en todos los casos, de 10-14 días. Algunos especialistas aplican simultáneamente a la administración de cualquiera de estas pautas el régimen recomendado para la sífilis no precoz.

Todos los pacientes que presenten uveítis sifilítica u otras manifestaciones oculares relacionadas deben ser tratados con la pauta de neurosífilis, por la alta frecuencia de la asociación entre estas patologías.

Tratamiento en pacientes con alergia a penicilina

Existen escasos datos sobre la eficacia y dosificación de los tratamientos alternativos a la penicilina, por lo que la tendencia más seguida es confirmar la alergia a este betalactámico y en lo posible tratar de desensibilizar al paciente. Si esta opción no está disponible o es muy costosa se deben utilizar algunos los siguientes regímenes alternativos:

- *Doxiciclina*.- 100 mg cada 12 horas ó 200 mg cada 24 h, durante 14 días para sífilis precoz o durante 28 días en el caso de sífilis no precoz; es la única pauta recomendada para pacientes alérgicos a penicilina en caso de sífilis terciaria o latente tardía.
- *Eritromicina*.- 500 mg cada 6 horas durante 14 días para sífilis precoz.
- *Ceftriaxona*.- 1g (IM) al día durante 7 días ó 250-500 mg al día durante 10 días para sífilis precoz (pueden existir reacciones de hipersensibilidad cruzadas entre

ceftriaxona y penicilina por lo que hay que cerciorarse previamente de esta posibilidad).

En el caso de neurosífilis, tanto en pacientes seropositivos como seronegativos frente al VIH se puede utilizar también ceftriaxona, a una dosis de 1-2g (IM) al día durante 10-14 días, si bien en este caso los datos son escasos^(12,13).

- *Azitromicina*.- 2g vía oral monodosis en sífilis precoz^(14,15). Ya se han encontrado cepas de *T. pallidum* resistentes a este macrólido⁽¹⁶⁾.

Manejo de las parejas

Por convenio, todos los contactos sexuales de una persona diagnosticada de sífilis, en cualquier fase en la que se encuentre, deben ser analizados clínica y serológicamente en consulta.

La transmisión sexual del *T. pallidum* sólo se produce por el contacto con las lesiones cutáneo-mucosas, por lo que tendrá lugar a partir de personas que padezcan una sífilis precoz.

Entre el 40-60% de las parejas sexuales de los pacientes que presentan sífilis precoz, probablemente, estarán contagiadas. La situación ideal es acceder a todas aquellas personas con las que haya tenido contacto al menos en los últimos 3 meses antes de la aparición del chancro sifilítico, en los 6 meses precedentes a la aparición de las lesiones del secundarismo luético o en el último año en el caso de sífilis latente precoz, para realizar un diagnóstico clínico y/o serológico correcto.

Las pruebas serológicas a los contactos sexuales se deben realizar el día de la visita y si resultan negativas repetir las tras 6 semanas e incluso una final a los 3 meses de la última exposición. Si resulta positiva alguna de ellas se ha de prescribir tratamiento.

Si no fuera posible acceder a alguna de las parejas sexuales que puedan haber estado en riesgo, se debe optar por prescribir tratamiento epidemiológico con la pauta recomendada para sífilis precoz.

Si bien la presencia de títulos elevados en las pruebas no treponémicas en pacientes con sífilis latente de duración desconocida, no sirven para aplicar el tratamiento de sífilis precoz, si deben contemplarse desde un punto de vista epidemiológico como si estuviéramos en presencia de un paciente con sífilis infecciosa y proceder como mencionamos anteriormente respecto a sus contactos sexuales.

Tratamiento durante el embarazo

Los tratamientos con penicilina recomendados para adultos han demostrado ser eficaces para prevenir la transmisión materno-filial y para tratar la infección fetal, por lo que deberán utilizarse en cualquier mujer embarazada en relación con la fase de diagnóstico de la sífilis (precoz o no precoz).

En el caso de mujeres embarazadas alérgicas a la penicilina debe optarse por desensibilizar frente a este antibiótico y posteriormente realizar el tratamiento recomendado. Las pautas con doxiciclina u otras tetraciclinas están contraindicadas. La eritromicina por no pasar la barrera placentaria, no permite el tratamiento del feto. Sobre azitromicina y ceftriaxona no se han comunicado datos en gestantes con sífilis.

En algunos casos al aplicar el tratamiento en la segunda mitad del embarazo, la aparición de una reacción de Jarisch-Herxheimer puede producir un parto prematuro; sin embargo esta posibilidad no debe cambiar la estrategia de tratamiento.

Es importante saber que:

- todos los pacientes que han padecido una sífilis, y han realizado un tratamiento correcto, mantienen probablemente durante toda su vida, pruebas serológicas treponémicas positivas (TPHA y/o FTA).
- en ningún caso deben volver a ser tratados mientras no se demuestre mediante la visualización del *T. pallidum* o el incremento de al menos 4 veces los niveles de las pruebas serológicas no treponémicas (RPR o VDRL).

Chancroide o Chancro Blando

El chancroide es una patología poco frecuente en nuestro medio, si bien es muy prevalente en África sub-sahariana y sureste asiático y en menor grado en los países caribeños; por este motivo el contacto sexual con personas procedentes de estas zonas geográficas deben alertar sobre la posibilidad de exposición al *Haemophilus ducreyii* cuando estamos ante una lesión ulcerativa con adenopatía regional -bubón- acompañante.

Todos los pacientes con diagnóstico de chancroide deben realizarse una prueba de anticuerpos frente al VIH, por la frecuente asociación de estas patologías.

El tratamiento del chancroide consigue la erradicación del *H. ducreyii* y por tanto la posibilidad de transmisión a otras parejas sexuales y la eliminación de las lesiones.

Las pautas recomendadas son las siguientes:

- Azitromicina.- 1g vía oral, monodosis.
- Ceftriaxona.- 250 mg (IM), monodosis.
- Ciprofloxacino.- 500 mg vía oral cada 12 horas, durante 3 días.
- Eritromicina.- 500 mg vía oral cada 8 horas, durante 7 días.

Los pacientes deben ser revisados a los 3-7 días del inicio del tratamiento. Si el diagnóstico y el tratamiento se han realizado adecuadamente ya debe haber disminuido claramente la sintomatología subjetiva. A los 7-10 días de la finalización del tratamiento las úlceras habrán

desaparecido, excepto que el tamaño de partida fuera una gran superficie en cuyo caso precisará de algunos días más. Sin embargo, la curación de la adenopatía acompañante, suele tardar hasta 2-3 semanas más; en algunos casos, incluso se hace necesario realizar punción-aspiración del bubón para que se resuelva. En los pacientes VIH+ la desaparición de las lesiones suele ser más lenta, y por la escasez de datos de las pautas monodosis en estos pacientes, muchos médicos prefieren el uso de la eritromicina durante 7 días como estrategia de tratamiento.

Se han encontrado cepas resistentes de *H. ducreyii* tanto a ciprofloxacino como a eritromicina, por lo que ante la sospecha de fracaso terapéutico en cualquiera de las revisiones se debe optar por una pauta que no incluya ninguno de estos fármacos.

Hasta en un 10% de los pacientes no se produce la resolución de las lesiones tras el tratamiento, debido a la coinfección por el *T. pallidum* (Chancro Mixto) o por el virus herpes simple.

Todas las personas que hayan tenido contacto sexual con el paciente en los 10 días previos a la aparición de los signos y síntomas del chancroide, deben acudir a consulta para ser explorados y si fuera necesario recibir tratamiento.

El chancroide no produce ningún efecto adverso en el embarazo, sin embargo, dada la intensidad de los signos y síntomas que produce y la posibilidad de ser transmitido sexualmente a otras personas, debe ser tratado en la gestante. El uso de ciprofloxacino en embarazadas, lactantes y menores de 18 años está contraindicada. La seguridad de azitromicina en gestantes y lactantes no está confirmada. Estas son las razones de recomendar en el tratamiento de estas pacientes las pautas basadas en ceftriaxona y eritromicina.

Linfogranuloma Venéreo (LGV)

LGV es una patología de transmisión sexual con una incidencia muy baja excepto en algunas regiones de India y África sub-sahariana. Desde el año 2002 se han comunicado más de 200 diagnósticos de linfogranuloma venéreo en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en Europa Occidental, esencialmente en el Reino Unido y Holanda^(17,18); España incorporó en el año 2004 un caso al servicio de vigilancia europeo⁽¹⁹⁾.

Debido a las dificultades que incluye el diagnóstico de laboratorio, incluida la escasa sensibilidad del cultivo (50%), la no validación de las pruebas de amplificación de antígeno, y las frecuentes reacciones cruzadas de las pruebas serológicas, se admite el tratamiento de esta patología en pacientes que refieran posible exposición a *Chlamydia trachomatis* serotipos L1-L2-L3 y presenten clínica genital o anorrectal asimilable a la infección por esta bacteria.

Las pautas recomendadas para LGV son las siguientes:

- Doxiciclina.- 100 mg vía oral cada 12 horas, durante 21 días.
- Eritromicina.- 500 mg vía oral cada 6 horas, durante 21 días, como alternativa y siempre en mujeres embarazadas, lactantes y niños.

Algunos autores han comunicado el tratamiento con azitromicina 1g en única dosis cada 7 días, durante 3 semanas, con éxito.

El seguimiento de los pacientes ha de mantenerse hasta la desaparición total de los signos clínicos.

Todas las personas que hayan mantenido relaciones sexuales con el paciente en al menos los últimos 2 meses deben ser revisados en consulta, e incluso por las dificultades diagnósticas especialmente de la infección vaginal, cervical y rectal, recibir tratamiento epidemiológico con la pauta recomendada de doxiciclina.

Granuloma Inguinal o Donovaniosis

Esta patología producida por la bacteria gramnegativa actualmente denominada *Klebsiella granulomatis* es la más infrecuente de todas las ITS, de hecho sólo es endémica en algunas zonas de India, Guinea Papua, centro de Australia, Brasil y del sur de África.

La pauta recomendada de tratamiento es la siguiente:

- Doxiciclina.- 100 mg cada 12 horas, al menos durante 21 días o hasta la desaparición del cuadro clínico.

Otras estrategias alternativas que se pueden emplear son:

- Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol).- 2 comprimidos orales (160mg/800 mg) cada 12 horas, durante 14 - 21 días.
- Eritromicina.- 500 mg vía oral cada 6 horas al menos durante 21 días.
- Ciprofloxacino.- 750 mg vía oral cada 12 horas, al menos durante 21 días.
- Azitromicina.- 1g vía oral en única dosis cada 7 días, al menos durante 3 semanas ó 500 mg/día vía oral, al menos durante 7 días.
- Gentamicina (IM) o (IV).- 1 mg/Kg de peso, cada 8 horas, hasta la desaparición de las lesiones. También se utiliza en terapia combinada con la pauta establecida, como rescate en pacientes en los que no se ve evolución positiva de sus lesiones en la primera mitad de tratamiento.

En el caso de *mujeres gestantes* la pauta recomendada es la basada en el uso de eritromicina sólo o en combinación con gentamicina.

El seguimiento de los pacientes debe realizarse semanalmente hasta la desaparición de la clínica.

Todas las personas con quien se hayan mantenido relaciones sexuales en los 2 meses previos a la aparición

de las lesiones ulcerativas, deben ser examinados en consulta. No está probado que administrar tratamiento a pacientes asintomáticos obtenga beneficios clínicos, por lo que sólo trataremos a las parejas que también presenten esta ITS.

ITS que producen Uretritis, Cervicitis, Proctitis y/o Faringitis

Estas son patologías que se caracterizan por la presencia de secreción mucosa o mucopurulenta en el área afectada. Excepto en el caso de las uretritis, el resto de las localizaciones suelen cursar asintomáticas o paucisintomáticas, por lo cual tanto el cribado habitual de las personas en riesgo como el seguimiento de contactos es esencial para el control de estas ITS.

La uretritis masculina es la patología médica en la que en mayor proporción se produce la automedicación del paciente. El fácil acceso a los antibióticos sin receta médica en España, hasta el momento, puede haber incidido críticamente en que nuestro país esté en cabeza en cuanto a cepas resistentes de la Comunidad Europea.

Infecciones por *Chlamydia*

La infección por *C. trachomatis* es la ITS bacteriana más frecuente en el mundo occidental. Suele cursar de forma asintomática tanto en mujeres como en hombres, sin embargo cuando la localización es uretral, al menos en los primeros días tras el periodo de incubación de 2-3 semanas, habitualmente el paciente refiere sintomatología uretral y se puede apreciar secreción mucosa, esencialmente tras varias horas sin orinar. El resto de las infecciones suelen ser diagnosticadas en las parejas de estos pacientes, que practican sexo vaginal, rectal y/o sexo oral sin usar preservativo, siendo esta última práctica la responsable de la mayoría de los casos, por ser considerada entre la población general como no penetrativa, haciendo caso omiso por desconocimiento o dejadez del riesgo real de transmisión.

El *tratamiento* de la infección por chlamidias tiene por objetivo eliminar la infección y por tanto evitar la aparición de graves complicaciones que se pueden asociar, y prevenir la transmisión a las parejas sexuales y al recién nacido en mujeres gestantes.

Las pautas recomendadas para el tratamiento de esta ITS son las siguientes:

- Azitromicina.- 1g monodosis vía oral.
- Doxiciclina.- 100 mg vía oral cada 12 horas, durante 7 días.

Ambas pautas han mostrado una eficacia similar, entre el 96-98%⁽²⁰⁾, si bien el uso de monodosis en pacientes con deficiencias en el cumplimiento del tratamiento es de elección.

Otras alternativas son:

- Eritromicina.- 500 mg vía oral cada 6 horas, durante 7 días.
- Claritromicina.- 250 mg vía oral cada 12 horas, durante 7 días.
- Ofloxacino.- 300 mg vía oral cada 12 horas, durante 7 días.
- Levofloxacino.- 500 mg vía oral cada 24 horas, durante 7 días.

El resto de las quinolonas son antibióticos ineficaces frente a *C. trachomatis* o no han probado su utilidad frente a esta bacteria en ensayo clínico.

Los pacientes deberán utilizar preservativo en todas sus prácticas sexuales durante 7 días tras la toma de tratamientos monodóxicos o hasta la finalización de las otras pautas terapéuticas, así como con todas las parejas con las que hubieran mantenido relaciones sexuales previamente hasta que hayan sido correctamente diagnosticadas y tratadas si fuera necesario.

La realización de nuevas pruebas diagnósticas de control a las 2-4 semanas de finalizar el tratamiento no están indicadas excepto en personas que no hayan realizado el tratamiento correctamente, hayan podido reexponerse, en las que persistan signos o síntomas o cuando la estrategia de tratamiento se hubiera basado en el uso de eritromicina. En cualquier caso, nunca deben realizarse pruebas de control de eficacia de tratamiento o reexposición mediante técnicas de amplificación de antígeno antes de 3 semanas, debido a la alta probabilidad de obtener un resultado falso positivo, al detectar la presencia de bacterias muertas.

Efectuar de nuevo pruebas de detección de *C. trachomatis* entre mujeres y HSH a los 3-12 meses ha demostrado ser eficaz, ya que al cursar asintomáticas, y en muchos casos no haber tratado correctamente a su/s pareja/s permite identificar reinfecciones, disminuir la incidencia de complicaciones y detectar conductas sexuales no seguras.

Manejo de las parejas

Todas las personas con las que haya tenido contacto sexual el paciente durante los 2 últimos meses deben ser evaluadas en consulta. Así mismo, la última pareja con la que el paciente ha mantenido relaciones sexuales aunque hayan pasado más de 60 días también debe ser testada.

En el caso de parejas heterosexuales cuando no es posible acceder a otros contactos, puede ser beneficioso prescribir tratamiento epidemiológico con alguna de las pautas previamente mencionadas. En el caso de HSH esta estrategia no está recomendada por la posibilidad elevada de enmascarar otras ITS, especialmente infección VIH no diagnosticada previamente.

Tratamiento durante el embarazo

El uso de doxiciclina y quinolonas durante el embarazo está contraindicado.

Ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de la pauta con azitromicina en embarazadas^(21, 22) por lo que es el tratamiento de elección, teniendo como alternativa el tratamiento con eritromicina en la dosis habitual o 250 mg cada 6 horas, durante 14 días, cuando a dosis de 500 mg se producen problemas de tolerancia gástrica. Otro régimen recomendado es el uso de amoxicilina 500 mg tres veces al día, durante 7 días, si bien parece un tanto incongruente ya que la penicilina y derivados no tienen actividad directa frente a bacterias sin pared.

Todas las mujeres embarazadas que hayan presentado esta ITS deben realizarse de nuevo pruebas de control a las 3-4 semanas tras finalizar el tratamiento.

Gonococia o Gonorrea

La infección por *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) es la segunda ITS bacteriana en incidencia en el mundo occidental. Habitualmente sintomática cuando su localización es uretral, su diagnóstico en cérvix, recto u orofaringe como en el caso de las infecciones por chlamydia, suele realizarse en las parejas de varones con uretritis o en cribado de población posiblemente expuesta. La inmensa mayoría de los diagnósticos de gonococia se dan en HSH que practican sexo oral y/o anal sin preservativo, por lo que debe siempre ofertarse pruebas de anticuerpos frente VIH, cuando previamente fuera seronegativo o si desconoce su seroestatus y repetirlos a los 3 meses tras pasar el periodo de ventana desde la última exposición sexual de riesgo.

El *tratamiento* de la gonococia tiene por objetivo eliminar la infección y por tanto evitar la aparición de graves complicaciones en las que puede derivar, y prevenir la transmisión a las parejas sexuales, y en mujeres gestantes al recién nacido.

Dada la alta sensibilidad diagnóstica de la identificación de diplococos gramnegativos intracelulares en tomas uretrales, esta premisa es suficiente para iniciar tratamiento sin necesidad de esperar a la confirmación diagnóstica mediante métodos específicos; de esta forma el paciente se beneficia de una remisión más temprana de su sintomatología, siendo también ventajosa esta actitud desde el punto de vista epidemiológico y de prevención al reducir el periodo con capacidad de transmisión a sus parejas sexuales.

Las pautas para el tratamiento de la gonorrea actualmente recomendadas son:

- Ceftriaxona.- 250 mg (IM), monodosis.
- Cefixima.- 400 mg vía oral, monodosis.
- Ciprofloxacino.- 500 mg vía oral, monodosis.

- Ofloxacino.- 400 mg vía oral, monodosis.
- Espectinomicina.- 2g (IM), monodosis.

Incomprensiblemente en España la prescripción del tratamiento de elección de la gonococia no complicada, ceftriaxona 250 mg (también del chancroide), precisa visado de inspección, mientras que para la dosis de 1g de ceftriaxona no es necesario. Esto supone que el paciente renuncie a su derecho de financiación total o parcial de los medicamentos, o retrase su tratamiento, antitesis de la filosofía de terapia frente a las ITS, que plantea optimizar la interrupción de la cadena epidemiológica de transmisión.

Conviene reseñar que las resistencias a quinolonas de *N. gonorrhoeae*, como anteriormente ocurrió frente a penicilinas o tetraciclinas es muy elevada en nuestro medio, como en otras zonas de EEUU, oriente medio o del sureste asiático⁽²³⁾, por lo que su prescripción debería ser exclusivamente tras confirmar su eficacia mediante antibiograma.

La pauta basada en el empleo de espectinomicina, por ser un antibiótico que apenas se difunde en los tejidos de la orofaringe, no está indicado en las faringitis gonocócicas y no debe prescribirse a pacientes que realicen felaciones sin usar correctamente el preservativo. Sin embargo, es el tratamiento de elección en pacientes que no toleran cefalosporinas y las cepas de *N. gonorrhoeae* son resistentes a quinolonas.

Azitromicina 2 g vía oral en monodosis es eficaz para el tratamiento de la gonococia, si bien no está recomendada por su toxicidad gástrica, mientras que el empleo de una dosis única de 1 g, por ser un tanto exigua predispone a la rápida aparición de resistencias a este fármaco, por lo que se desaconseja su uso.

No es preciso realizar control postratamiento en pacientes que hayan recibido las pautas de tratamiento recomendadas. Sólo cuando persisten los signos y/o síntomas en el paciente, existe la posibilidad de reexposición o se han empleado fármacos a los que pueda ser resistente el gonococo, se hace necesario el seguimiento de los pacientes previamente tratados.

Manejo de las parejas

Todas las parejas de los pacientes con diagnóstico de gonococia con las que haya mantenido relaciones sexuales en los últimos 2 meses deben ser evaluadas en consulta. En el caso de pacientes con diagnóstico de uretritis gonocócica por tener un periodo de incubación muy corto, basta con testar a los contactos de las 2-3 semanas previas a la aparición de signos y síntomas.

En todos los casos también debe ser estudiada la última pareja con la que el paciente ha mantenido

relaciones sexuales aunque hayan pasado más de 60 días.

En el caso de parejas heterosexuales cuando no es posible acceder a otros contactos, puede ser beneficioso prescribir tratamiento epidemiológico con alguna de las pautas previamente mencionadas. En el caso de HSH esta estrategia no está recomendada por la posibilidad elevada de enmascarar otras ITS, especialmente infección VIH no diagnosticada previamente.

Tratamiento durante el embarazo

En mujeres embarazadas el tratamiento de elección son las pautas recomendadas con ceftriaxona o cefixima. En caso, de presentar hipersensibilidad a cefalosporinas, deberá emplearse espectinomicina, haciendo hincapié en su escasa eficacia cuando se precisa tratar una faringitis gonocócica. Otra alternativa recomendada es el uso de 2-3g de amoxicilina + 1g de probenecid ambos por vía oral, en monodosis, que también presenta una eficacia limitada frente a la faringitis gonocócica.

Ante cualquier situación en la que no se pueda acceder a los mínimos recursos diagnósticos, cuando un paciente presenta signos y síntomas de uretritis se recomienda el tratamiento sindrómico mediante:

*Ceftriaxona 250 mg (IM) + Azitromicina vía oral 1 g, simultáneamente, ambas en monodosis. Como alternativa se puede usar cualquiera de las pautas recomendadas para el tratamiento de *N. gonorrhoeae* y de *C. trachomatis* simultáneamente.*

En el caso de que los signos y/o síntomas, habitualmente uretrales, persistan hay que reevaluar a los pacientes, teniendo en cuenta que otros patógenos pueden estar implicados.

La bacteria que con mayor frecuencia se asocia a uretritis, además del gonococo y la chlamydia, es el *Ureaplasma urealyticum*, para cuyo tratamiento empleamos: doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 7 días o claritromicina 250 mg cada 12 horas o 500 mg en preparación de dispersión lenta cada 24 horas, durante 6-7 días.

Otras bacterias que pueden producir uretritis suelen formar parte del ecosistema orofaríngeo o entérico, precisando el tratamiento según cuál haya sido aislado.

Trichomona vaginalis puede también producir uretritis por un tiempo limitado en el varón, debiéndose poner tratamiento oral similar a los que empleamos para la vaginitis de la misma etiología, para erradicar esta infección protozoaria y evitar el riesgo de transmisión a otras parejas.

Por último, cabe reseñar que no todas las uretritis son infecciosas, algunas de ellas pueden ser de etiología tóxica, alérgica o traumática.

Patologías que producen secreción vaginal

Son el motivo más frecuente por el cual una mujer acude a consulta, debido a la sintomatología subjetiva que suele acompañarlas.

De las tres patologías que producen secreción vaginal sólo una de ellas, la trichomoniasis es una ITS, las otras dos, tanto la vaginosis bacteriana, como la vulvovaginitis candidiásica no son más que desequilibrios en la flora del ecosistema vaginal. Tradicionalmente se han estudiado junto a las infecciones de transmisión sexual, porque la mayoría de los diagnósticos se realizan simultáneamente al cribado de éstas y por establecerse específicamente en región genital.

Trichomoniasis

Esta patología ha visto disminuir su incidencia en nuestro medio, hasta casi convertirse en causa de diagnóstico extraordinario. No obstante, también es cierto que al menos el 50% de las infecciones en la mujer y más del 90% en el hombre cursan asintomáticas, motivo por el cual podríamos infravalorar su incidencia.

El objetivo del tratamiento de la trichomoniasis es eliminar los signos y síntomas, lograr la curación microbiológica e impedir la transmisión de este protozoo.

Las pautas recomendadas para la vaginitis por *T. vaginalis* son:

- Tinidazol via oral 2g, monodosis.
- Metronidazol via oral.- 2g en monodosis o 500 mg cada 12 horas, durante 7 días. Esta segunda pauta ha demostrado no ser más eficaz que las basadas en monodosis y además precisa de más tiempo para que la mujer que la padece pierda su capacidad de transmisión de *T. vaginalis*. Su uso queda exclusivamente para pacientes que no toleren las dosis de 2g de los nitroimidazoles recomendados.

Tinidazol se ha mostrado ligeramente más eficaz que metronidazol en el tratamiento de esta patología⁽²⁴⁾.

Tras la toma de estos tratamientos y durante 72 horas si la elección ha sido tinidazol, o al menos 24 horas si ha sido metronidazol, los pacientes deben abstenerse de tomar alcohol por la posible aparición de un efecto antabuse.

Los tratamientos tópicos con metronidazol han demostrado tener una eficacia mucho menor (< 50%) que los tratamientos orales, por lo que no están indicados.

No es estrictamente necesario el seguimiento de los pacientes que han sido tratados por trichomoniasis. Aún así se ha demostrado que entre 2-5% de *T. vaginalis* son resistentes a las dosis recomendadas, por lo cual si se mantiene la sintomatología, sin ser posible la reexposición,

deberá acudir a consulta y tras ratificar el fracaso terapéutico, reiniciar tratamiento en esta ocasión con tinidazol a una dosis de 2g cada 24 horas, durante 3-5 días.

Por no existir alternativa al tratamiento con nitroimidazoles de *T. vaginalis*, en los pacientes que presenten hipersensibilidad a estos fármacos, se debe optar por la desensibilización por especialistas en alergología.

Manejo de las parejas

Todos los contactos sexuales de las mujeres diagnosticadas de vaginitis por tricomonas y de los hombres que presenten infección uretral por este protozoo han de ser examinados en consulta o en su defecto administrarseles tratamiento epidemiológico.

Todas las relaciones sexuales penetrativas deben tenerse con preservativo hasta que ambos miembros de la pareja hayan sido tratados y estén asintomáticos.

Tratamiento durante el embarazo

Aunque muchos especialistas deciden esperar para el tratamiento de la vaginitis por tricomonas hasta la 37ª semana de gestación, en mujeres sintomáticas, prescribir las pautas recomendadas con metronidazol, es eficaz y ha demostrado su seguridad en distintos estudios^(25, 26). El uso de tinidazol no ha presentado casuística suficiente que demuestre su seguridad para el feto.

Durante la lactancia materna, se debe interrumpir ésta durante 12-24 horas si el tratamiento prescrito es metronidazol o durante 72 horas si se emplea tinidazol, para reducir la exposición a estos fármacos al niño.

Vaginosis Bacteriana

Es la causa más prevalente de secreción vaginal y/o mal olor.

No es una ITS, lo cual se demuestra porque mujeres vírgenes también pueden padecerla y en aquellas que tienen relaciones sexuales puede presentarse o solventarse de forma espontánea, independientemente de la actividad sexual que haya mantenido.

El objetivo del tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres no embarazadas es eliminar la sintomatología subjetiva que refiere la paciente, por tanto, los hallazgos microbiológicos en mujeres asintomáticas no tienen porque ser tratados, excepto cuando la mujer va a ser sometida a intervenciones quirúrgicas que afecten a su aparato genital y probablemente en portadoras de DIU para evitar complicaciones en tracto genital alto.

El *tratamiento* es con metronidazol, pudiendo ser con 2 pautas según la vía de administración: intravaginal en gel 0.75% 5 g cada 24 horas, durante 5 días u oral 500 mg cada 12 horas, durante 7 días.

Ambas pautas han demostrado una eficacia similar en distintos estudios⁽²⁷⁾. Sin embargo, en nuestra experiencia las mujeres que utilizaron metronidazol oral tienen una incidencia mayor de vaginitis candidiásica tras finalizar el tratamiento.

Otra alternativa de tratamiento es la clindamicina en crema 2% 5 g de aplicación intravaginal al acostarse durante 7 días, en forma de óvulos intravaginales de 100 mg, cada 24 horas al acostarse, durante 3 días u oral 300 mg cada 12 horas, durante 7 días.

Las pautas basadas en el uso de clindamicina son menos eficaces que las que emplean metronidazol. Además cuando la pauta prescrita es clindamicina crema, hay que advertir a la paciente que, por estar formulada en fase externa oleosa puede debilitar los preservativos hasta 7 días después de finalizar el tratamiento.

No es preciso hacer seguimiento de las pacientes que una vez finalizado el tratamiento estén asintomáticas. Sin embargo, no es infrecuente que la mujer pueda padecer varios episodios de vaginosis bacteriana al año, en ese caso una alternativa es intervenir sobre distintos hábitos que pueden favorecer la aparición de esta patología, como el uso de duchas vaginales. Un estudio ha demostrado que el uso de metronidazol gel 0.75% dos veces a la semana, tras el cumplimiento de la dosis recomendada, durante 6 meses ha producido la curación clínica durante este periodo⁽²⁸⁾.

Tratamiento durante el embarazo

Todas las gestantes que presenten síntomas de vaginosis bacteriana deben ser tratadas y aquellas que aún siendo asintomáticas tengan riesgo de parto prematuro.

No sabemos cuál es la pauta más eficaz para el tratamiento en embarazadas, los más utilizados y recomendados son: metronidazol vía oral 500 mg cada 12 horas o 250 mg cada 8 horas o clindamicina oral 300 mg, cada 12 horas, durante 7 días.

Aún no hay suficiente experiencia con el uso de metronidazol en gel, si bien, un estudio ha demostrado que es tan eficaz como las pautas de tratamiento oral⁽²⁹⁾. Clindamicina en crema sólo debería utilizarse durante la primera mitad del embarazo, por incrementar los efectos adversos en el neonato cuando se emplea posteriormente.

Es conveniente realizar un control post-tratamiento a las 4 semanas para testar la eficacia de la pauta administrada.

En ningún caso hay que tratar a las parejas sexuales de las pacientes con vaginosis bacteriana, por no ser una enfermedad transmisible y por no producir una mejora del curso clínico o la disminución de las recurrencias en esta patología.

Vulvovaginitis Candidiásica

Es una patología muy frecuente en la mujer. Producida en al menos un 90% de los casos por *C. albicans*.

El objetivo del tratamiento es la curación de la sintomatología que produce, ya que la erradicación microbiológica no es planteable ya que *Candida spp* puede estar como comensal formando parte de la flora vaginal normal, sin dar lugar a patología, por tanto sólo se debe prescribir tratamiento a las mujeres con vulvovaginitis candidiásica sintomáticas.

Las pautas recomendadas son las siguientes:

- Tratamientos tópicos intravaginales: Clotrimazol en tabletas vaginales de 500 mg, monodosis o en óvulos de 200mg, cada 24 horas, durante 3 días. Miconazol en ovulos de 1200 mg, monodosis o de 400 mg cada 24 horas, durante 3 días. Tioconazol 6.5% en ungüento 5g, monodosis, así como otros preparados intravaginales de azoles que se pautan a 1-3 días.
- Tratamientos orales: Fluconazol 150 mg, monodosis, en ayunas o itraconazol 200 mg en dos tomas en un solo día.

Se define vulvovaginitis candidiásica recurrente cuando se producen 4 ó más episodios sintomáticos al año. Ante esta situación no hay una respuesta común entre especialistas, pudiéndose optar por administrar cualquiera de las pautas de tratamiento recomendadas en cada episodio, mantener durante 7-14 días cualquiera de los azoles intravaginales empleados habitualmente o emplear 100-200 mg de fluconazol oral cada 3 días, durante 1 semana. Otros especialistas prefieren realizar tratamiento de mantenimiento entre los tratamientos episódicos con clotrimazol óvulos intravaginales de 200 mg, 2 veces a la semana o fluconazol oral 100-200 mg semanal durante 6 meses.

En todas las pautas recomendadas citadas previamente se obvia el tratamiento de la vulva, a pesar de verse afectada en muchas mujeres sintomáticas que acuden a consulta, de forma exclusiva o más habitualmente de forma simultánea a la patología vaginal. El tratamiento mediante azoles tópicos en crema, tras lavado y secado cuidadoso de la región vulvar y periné, 1-2 veces al día, durante 7-10 días, en coordinación con el tratamiento a las pautas establecidas para la candidiasis vaginal, genera un incremento en la eficacia de los tratamientos de los episodios sintomáticos y disminuye el número de recurrencias.

La eficacia clínica de los antifúngicos, no se correlaciona con los estudios *in vitro*, por lo que en múltiples oportunidades los fracasos terapéuticos se producen por selección de cepas parcialmente resistentes de *Candida spp* a aquellos azoles que se han usado reiteradas veces, incluso de forma indiscriminada, sin receta médica. La prescripción de algunos de los antifúngicos

más novedosos, que han probado ser al menos tan eficaces como clotrimazol en el tratamiento de *Candida spp* como eberconazol⁽³⁰⁾ o sertaconazol⁽³¹⁾, suelen mejorar la eficacia clínica del tratamiento, por tener una menor probabilidad de verse afectados por resistencias clínicas a otros imidazólicos.

Manejo de las parejas

No es necesario examinar a las parejas de mujeres diagnosticadas de vulvovaginitis candidiásica ya que administrar tratamiento no supone ningún beneficio clínico en los episodios sintomáticos.

Algunas parejas masculinas pueden presentar cuadros sintomáticos de balanitis o balanopostitis candidiásica que precisan tratamiento, especialmente en pacientes diabéticos o con inmunocompromiso celular. La aparición de esta patología no tiene porqué estar relacionada con una vulvovaginitis candidiásica en la pareja.

Las pautas de tratamiento es similar a la reseñada para la patología vulvar: lavado y secado cuidadoso de la zona seguida de la aplicación 1-2 veces al día de azoles tópicos en crema como bifonazol, eberconazol, fenticonazol, miconazol, tioconazol, o sertaconazol, entre otros. Los tratamientos orales, en monodosis con triazólicos (fluconazol o itraconazol) no son efectivos para el tratamiento de la balanitis candidiásica.

Tratamiento durante el embarazo

La vulvovaginitis candidiásica es aún más incidente durante el embarazo, especialmente en la segunda mitad del mismo. En el tratamiento de mujeres gestantes sólo se deben emplear pautas con azoles de uso tópico vulvar y/o intravaginal.

Consideraciones especiales

La presencia en vagina de especies no-albicans de *Candida*, no es infrecuente, sin embargo, suelen comportarse como saprofitas; cuando se produce una vulvovaginitis candidiásica sintomática por alguna de estas especies, habitualmente *C. glabrata*, las opciones terapéuticas pasan por ampliar la duración del tratamiento con los azoles recomendados durante 7-14 días o la administración intravaginal de 600 mg de ácido bórico en cápsulas de gelatina, cada 24 horas, durante 14 días⁽³²⁾; para el tratamiento de la vulvitis y balanitis seguimos una estrategia similar administrando el tratamiento tópico de 14-21 días, empleando antifúngicos con CMI para *C. glabrata* menor que clotrimazol como eberconazol⁽³³⁾ o miconazol⁽³⁴⁾.

En pacientes con hipersensibilidad a los azoles se debe emplear tratamiento con nistatina, ciclopiroxolamina o ácido bórico que evitan la aparición de estas reacciones adversas.

La aplicación de azoles en preparaciones en base

oleosa pueden alterar las propiedades de los preservativos de látex y diafragmas, facilitando su rotura.

El uso de fluconazol o itraconazol oral puede interaccionar con múltiples fármacos empleados para otras patologías como astemizol, antagonistas del calcio, cispripida, ciclosporina A, inhibidores de la proteasa, tacrolimus, terfernadina, teofilina y rinfampicina.

Nunca se debe prescribir tratamiento para vulvovaginitis candidiásica por obtener resultados positivos en cultivo, cuando la paciente está asintomática, más aún si no se han visto pseudohifas en fresco o en KOH. Tratar a estas pacientes no presenta ningún beneficio clínico o epidemiológico y sin embargo, se transmite a la mujer la sensación de estar enferma, cuando es absolutamente falso.

Infección por VPH y Verrugas Anogenitales

La infección por VPH es la ITS más prevalente. Existen al menos 30 genotipos del virus del papiloma humano con capacidad para infectar la región anogenital. La tasa de infección en población general y en el transcurso de toda la vida llega probablemente al 70%, sin embargo, sólo el 1% de las personas infectadas desarrollará patología producida por este virus.

La enfermedad por VPH en región genital puede manifestarse mediante la presencia de lesiones macroscópicamente visibles en muy diversas formas: verrugosas, papulosas, filiformes, pediculadas, etc. habitualmente producidas por los genotipos 6 y 11, que denominamos verrugas anogenitales o condilomas acuminados y/o lesiones en su mayor parte subclínicas en distintos estadios de transformación celular relacionadas con genotipos de VPH oncogénicos como el 16, 18, 31, 33 ó 52 entre otros.

El objetivo del tratamiento es eliminar las lesiones producidas por la enfermedad por VPH, ya que no existe ninguna terapia con capacidad para erradicar la infección por este virus.

Afortunadamente, en la mayoría de los casos tras 1-2 años la presencia del VPH disminuye hasta niveles indetectables.

Tratamiento de la enfermedad por VPH externa

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VPH son similares ya se produzcan en vulva, pene, periné, región perianal, anal o paragenital, por lo que las estrategias de tratamiento son similares.

Con el tratamiento buscamos la eliminación de las lesiones macroscópicas, condilomas acuminados; no obstante dado el carácter recidivante de esta patología, un objetivo por el momento secundario sería disminuir el número e intensidad de las recurrencias. Las lesiones subclínicas, que diagnosticamos mediante genitoscopia

y/o perianoscopia, no suelen ser objeto de tratamiento, excepto si en el seguimiento de las mismas apreciamos su persistencia y bien mediante técnicas de detección del VPH-ADN (la única validada para cérvix es captura de híbridos-II, para otras localizaciones no hay datos suficientes sobre ninguna de las técnicas comercializadas) objetivamos que están producidas por genotipos de VPH oncogénicos, o bien cuando el diagnóstico histopatológico tras biopsia demuestra transformación celular moderada o grave.

Si las lesiones producidas por el VPH se dejan evolucionar sin tratamiento en algunos casos es posible que involucionen espontáneamente, pero también pueden aumentar su número y volumen y/o en algunos casos agravar la transformación celular.

Con las armas terapéuticas que disponemos en la actualidad podemos reducir la capacidad de transmisión del VPH a otras personas, pero no es posible eliminar el riesgo de que ésta se produzca. La razón esencial es porque el VPH produce una infección de campo y el tratamiento se circunscribe a las zonas donde aparece patología.

No existe una pauta de *tratamiento* definitiva ni sumamente más ventajosa para todas las manifestaciones clínicas, localizaciones y personas; parámetros como el número de lesiones, volumen, extensión, tiempo de evolución, aparición de nuevas lesiones, localización y factores inmunitarios y hasta sociales del paciente, como disponibilidad para acudir a consulta, tipo de trabajo o status socioeconómico, marcarán la toma de decisiones en la estrategia terapéutica.

Las opciones de las que disponemos pasan por el uso de citotóxicos tópicos, inmunomoduladores o técnicas quirúrgicas.

Las pautas recomendadas son: Imiquimod en crema al 5%, podofilotoxina en solución al 5% o en crema al 15%, ácido tricloro o bicloro-acético en solución al 80-90% o crioterapia con nitrógeno líquido.

Pautas alternativas: resina de podofilino en solución al 10-25%, laservaporización o escisión quirúrgica con bisturí eléctrico o frío.

- **Imiquimod** (imidazoquinolinamina) es un modificador de la respuesta inmune tópico que por la activación de distintas citoquinas^(35, 36), produce un efecto antiproliferativo que lleva a la involución de las lesiones, así como reduce los niveles de carga de VPH-DNA locales, disminuyendo el riesgo de recurrencias, mientras dura su efecto de activación de las defensas celulares. Se aplica sobre las lesiones por el propio paciente, 3 días en semana antes de ir a dormir, 6-8 horas después debe lavar y secar cuidadosamente la zona, repitiendo este procedimiento hasta la desaparición de las lesiones o hasta un máximo de 16 semanas.

El efecto adverso más frecuente es irritación leve o moderada de la zona sobre la que se aplica, en muchos casos por poner una cantidad excesiva de crema en localizaciones poco extensas, o lavar y/o secar incorrectamente la zona, favoreciendo la maceración de la piel. En distintos ensayos clínicos ha demostrado una eficacia similar o superior al resto de preparados tópicos, manteniendo el nivel más bajo de recurrencias, en torno al 13%⁽³⁷⁾; lo que le convierte en tratamiento de elección entre los métodos de autoaplicación por el paciente, especialmente si el tiempo de evolución de las lesiones es corto y/o se siguen produciendo lesiones de novo.

- **Podofilotoxina** es un extracto purificado de la planta *podophyllum*, que inhibe la mitosis celular induciendo la necrosis de las lesiones.

El paciente debe aplicarse la crema o la solución cada 12 horas, 3 días consecutivos y descansar durante los siguientes 4 días; este procedimiento se repite hasta la desaparición de las lesiones o hasta un máximo de 4 semanas. El paciente suele presentar escozor, eritema y erosiones en la zona durante los días de aplicación, en algunos casos en el tratamiento de penes no circuncidados puede producirse una intensa parafimosis, por lo que hay que advertir al paciente por si aparece este evento que acuda a consulta para tratamiento específico. Su eficacia demostrada en diferentes estudios es levemente inferior al 50%^(38, 39), excepto si la preparación empleada es crema en vulva y ano donde se eleva al 60-80%^(40,41), las lesiones meatales y sobre piel queratinizada suelen ser refractarias al tratamiento⁽⁴²⁾. El nivel de recurrencias está en torno al 30%.

- **El ácido tricloroacético (TCA) y bicloro-acético**, se emplea mucho menos que los dos anteriores, por su menor eficacia y su alto índice de recurrencias, superior al 36%⁽⁴³⁾; como cáusticos que son producen la necrosis de las lesiones. Se deben aplicar una vez a la semana hasta la desaparición de las lesiones. Los efectos adversos suelen producirse por poner excesiva cantidad o por interesar tejidos cercanos dando lugar desde irritación a ulceraciones de tamaño variable.

- **La crioterapia mediante nitrógeno líquido** produce necrosis epidérmica y en dermis superficial, así como trombosis de la microcirculación dérmica.

Se puede aplicar mediante spray, con torunda de algodón o criosondas, cada 7-10 días, hasta la eliminación de todas las lesiones, empleando un ciclo de congelación-descongelación-congelación sobre la lesión y un pequeño margen de piel sana circundante, durante 20-30 segundos (60-120 segundos el ciclo completo). Esta técnica tiene la ventaja de ser simple, barata y sólo excepcionalmente produce efectos adversos como hipopigmentaciones o cicatrices; sin embargo

depende en exceso de la pericia de quien la aplique y es poco reproducible, por este motivo probablemente su eficacia sólo está entre 63-89%⁽⁴⁴⁾. Es el tratamiento de elección de los métodos de aplicación en consulta, especialmente si las lesiones no son muy extensas y la formación de nuevas lesiones es escasa o nula.

- Los métodos alternativos quirúrgicos como la vaporización de las lesiones con láser de CO₂ o la escisión quirúrgica se emplean exclusivamente en lesiones muy extensas o totalmente refractarias a los tratamientos anteriormente mencionados.
- Resina de podofilino está en desuso por su escasa eficacia, alto índice de recurrencias y efectos adversos tanto locales, como su, rara asociación con síndrome tóxico sistémico. En alguna oportunidad resulta útil su aplicación una vez a la semana, durante 2-3 semanas para reducir grandes masas de condilomas acuminados, especialmente en región perianal.

Si la pauta terapéutica por lo que hemos optado no consigue eliminar por completo las verrugas anogenitales, se debe establecer otra estrategia de tratamiento para conseguir este fin; ya que el curso de la enfermedad por el VPH externa suele ser benigno, mientras no haya sospechas clínicas y/o virológicas de transformación celular trascendente, no está indicado utilizar formas de tratamiento muy agresivas, como terapia de rescate.

Una vez eliminadas las lesiones producidas por el VPH, se debe informar al paciente que no es infrecuente que en el transcurso de los 6 meses posteriores puedan reaparecer de nuevo, de hecho programar consultas a los 3, 6 y 12 meses, permite descubrir condilomas acuminados incipientes al producirse una recidiva. Si ésta tiene lugar, el paciente debe ser tratado de nuevo escogiendo la estrategia terapéutica más adecuada siguiendo los criterios iniciales, independientemente que sea la misma o distinta que se empleó para el tratamiento de las lesiones iniciales.

Tratamiento de la enfermedad por VPH en cérvix, vagina y recto

El cribado poblacional como prevención del cáncer de cérvix, permite optimizar el momento más adecuado para poner el tratamiento a la displasia de cérvix, más aún cuando ahora disponemos de captura de híbridos-II que nos proporciona el conocimiento sobre la posible capacidad oncogénica del VPH implicado en la patología, permitiendo una más eficaz selección de pacientes a tratar, que redundará en una mejor prevención de esta neoplasia.

Las mujeres que presentan un diagnóstico histopatológico al menos de CIN-II o CIN-III, producidos por un genotipo de VPH oncogénico (sólo en condiciones muy especiales como fracaso inmune, un VPH de los considerados de escasa o nula capacidad oncogénica

produce transformación celular trascendente), son susceptibles de tratamiento.

En el caso de patología vaginal el procedimiento es bastante similar, si bien su incidencia es mucho menor que en cérvix, y se produce en mujeres con edad media más elevada.

La patología anal se aborda en menos casos, por no existir ningún cribado poblacional establecido para toda persona que practique coito anal receptivo y cursar casi siempre asintomática. Sin embargo los criterios de selección de pacientes susceptibles de tratamiento son similares, pacientes histopatológicamente diagnosticados de AIN-II o AIN-III; aunque las pruebas de detección de VPH-ADN no estén aún validadas, podrían facilitar este cribado.

Las pautas de tratamiento, que deben ser empleadas sólo por el especialista correspondiente, recomendadas son: laservaporización o conización con láser de CO₂, escisión con asa diatérmica (exclusivo para cervix) o conización con bisturí eléctrico o frío. Como régimen alternativo está la crioterapia (casi en desuso en estas localizaciones por su menor eficacia y mayor nivel de recurrencias que las anteriormente citadas).

Algunos estudios ha probado que imiquimod, aplicado en consulta 1-2 veces a la semana, resulta eficaz y seguro en el tratamiento de esta patología, sin embargo la casuística es escasa^(45,46).

Manejo de las parejas

No es necesaria realizar una evaluación de las parejas de hombres o mujeres en quien hayamos demostrado la existencia de una infección/enfermedad por VPH. Las parejas femeninas deben mantener su secuencia habitual de consultas de cribado para prevención de la neoplasia de cérvix y tanto para parejas masculinas como femeninas el único motivo de consulta ha de ser recibir información sobre esta infección, y en el caso de que se sospeche presencia de lesiones, diagnóstico y tratamiento si procede.

La única posible salvedad serían las parejas que practiquen coito anal receptivo, que deberían ser seguidas en consulta, por la alta probabilidad que tienen de obviar la presencia de lesiones reales por su carácter asintomático y la inexistencia de programas de cribado poblacional de la neoplasia de ano recto.

Tratamiento durante el embarazo

El empleo de podofilotoxina o resina de podofilino está contraindicado en la mujer gestante. Imiquimod no ha presentado indicios de teratogenicidad en modelos de experimentación animal, pero no hay casuística suficiente en embarazadas para recomendar su uso.

En el caso de que aparezcan lesiones producidas por el VPH durante la gestación, se puede optar por esperar a su resolución espontánea y/o retrasar el tratamiento hasta que ésta haya finalizado; sin embargo, si la pato-

logía está presente en el canal del parto se tiende a realizar tratamiento mediante crioterapia con nitrógeno líquido, una alternativa tradicionalmente empleada en este caso es no realizar tratamiento y programar un parto por cesárea, sin embargo no hay estudios que confirmen que esta estrategia prevenga la presencia de infección por VPH en el recién nacido.

Pediculosis Pubis

Los pacientes que presentan una infección por este ectoparásito suelen acudir a consulta en la mayoría de los casos por presentar prurito en región anogenital y pubis. En los últimos años se ha comunicado un incremento considerable y cada vez más extendido de las resistencias del *Phthirus pubis* a los tratamientos convencionales.

Las pautas de *tratamiento* recomendadas son las siguientes: permetrina en crema al 1% o solución al 1%, piretrinas con piperonil-butóxido o fenotrina en solución al 2%. Después de su aplicación se debe lavar la zona afectada (10 minutos para las dos primeras y 2 horas para la última).

Las alternativas, recomendadas tras el fracaso de los tratamientos anteriormente expuestos (no disponibles en España) son: malathion loción al 0.5% (lavar 12 horas después de aplicar sobre la zona afectada) o ivermectina oral 250µg/Kg de peso en monodosis (se debe repetir a las 2 semanas).

Toda la ropa que haya estado en contacto con el paciente debe ser descontaminada, lavándola a altas temperaturas, con limpieza en seco, o empleando spray con piretrinas + piperonil-butóxido, si no es posible se debe evitar que vuelva a ponerse en contacto con la piel durante 72 horas.

Los pacientes deben ser reevaluados 7 días después y recibir de nuevo tratamiento si se observan parásitos o sus liendres, haciendo hincapié en la descontaminación de la ropa. Los pacientes que no respondan, en esta segunda oportunidad, deben ser tratados con las pautas alternativas.

No es necesario en ningún caso fumigar la zona donde viva el paciente.

En embarazadas y lactantes los únicos tratamientos que se pueden emplear son permetrina y piretrinas con piperonil-butóxido.

Las **parejas sexuales** del paciente deben ser evaluadas y tratadas si es preciso, absteniéndose de mantener relaciones sexuales hasta que ambos estén curados. Si no es posible tener acceso a la/s pareja/s se debe prescribir tratamiento epidemiológico.

Sarna

La escabiosis o sarna es una patología que los adultos habitualmente adquirimos durante las relaciones sexuales, mientras que en recién nacidos y niños su transmisión suele ser convivencial.

Las pautas recomendadas para el *tratamiento* del *Sarcoptes scabiei* son: la permetrina crema al 5% (aplicar desde el cuello en todo el cuerpo, prestando especial atención a la región ungueal, y lavar 8-14 horas después) o ivermectina oral 200µg/Kg de peso en monodosis (se debe repetir a las 2 semanas).

Como régimen alternativo está:

- Bencil-benzoato en loción al 25 %. Aplicar 2-3 veces al día durante 3 días consecutivos. Puede producir dermatitis irritativa y no se recomienda su uso en niños, o
- El lindano en loción al 1%. No se recomienda como pauta inicial por su toxicidad y/o la posibilidad de presentar efectos adversos neurológicos, y por el aumento de resistencias del ácaro a este fármaco. No debe aplicarse inmediatamente después de la ducha o el baño. Está contraindicado su uso en mujeres gestantes o lactantes, y en niños menores de 2 años.

Toda la ropa que haya estado en contacto con el paciente debe ser descontaminada, lavándola a altas temperaturas o con limpieza en seco, si no es posible se debe evitar que vuelva a ponerse en contacto con la piel durante 72 horas.

Los pacientes deben ser informados que el prurito puede permanecer hasta 10-14 días después del tratamiento, aunque éste haya sido efectivo, para evitar que repita la pauta por continuar presentando sintomatología subjetiva.

Las **parejas sexuales** del paciente deben ser evaluadas y tratadas si es preciso, absteniéndose de mantener relaciones sexuales hasta que ambos estén curados. Si no es posible tener acceso a la/s pareja/s se debe prescribir tratamiento epidemiológico.

Es posible que se produzca la transmisión convivencial a otras personas, que deben ser evaluadas si presentan síntomas.

Bibliografía básica

- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR*, 2006; 55: Recommendations and Reports nº11.
- International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). European STD guidelines. *Int J STD & AIDS* 2001; 12 (Suppl. 3).
- WHO. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. 2003. ISBN: 92 4 154626 3. (NLM classification: WC 142).

Bibliografía

1. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 958-962.
2. Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 944-948.
3. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, et al. Famciclovir vs. acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 818-824.
4. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K.

- Single-day patient initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 8-13.
5. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. *Genitourinary Med* 1997; 73: 110-116.
 6. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregoria B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial: the Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 481-486.
 7. Romanowski B, Valtrex HS230017 Study Group, Marina RB, Roberts, JN. Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: a randomized study. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 226-231.
 8. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 11-20.
 9. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984-1999. *Birth Defects Research (Part A)* 2004; 70: 201-207.
 10. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, et al. Acyclovir suppression to prevent caesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 69-73.
 11. Rolfs RT. Treatment of syphilis, 1993. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl. 1): S23-38.
 12. Marra GM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Inf Dis* 2000; 30: 540-544.
 13. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992; 93: 481-488.
 14. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1236-1244.
 15. Gruber GF, Kastelan M, Cabrijan L, et al. Treatment of early syphilis with azithromycin. *J Chemother* 2000; 12: 240-243.
 16. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351:154-158.
 17. Mc Donald N, Ison C, Martin I et al. Initial results of enhanced surveillance for lymphogranuloma venereum (LGV) in England. *Euro Surveill* 2005; 10(1):27/01/2005.
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lymphogranuloma Venereum Among Men Who Have Sex with Men --- Netherlands, 2003-2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(42): 985-988.
 19. Vall Mayans M, Sanz Colomo B, Ossewaarde JM. First case of LGV confirmed in Barcelona. *Euro Surveill* 2005; 10(5): 03/02/2005.
 20. Lau C-Y, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29:497-502.
 21. Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, et al. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2006; 33:106-110.
 22. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, Liverman EM, Motley RU. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1352-1356.
 23. Tapsall JW. What management is there for gonorrhoea in the postquinolone era? *Sex Transm Dis* 2006; 33:8-10.
 24. Forna F, Gulmezoglu AM. Interventions for treating Trichomoniasis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2: CD000218.
 25. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Reguero A, Rodríguez PE. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:179-182.
 26. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993; 82:348-352.
 27. Livengood CH III, Soper DE, Sheehan KL, et al. Comparison of once-daily and twice-daily dosing of 0.75% metronidazole gel in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1999; 26:137-142.
 28. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, et al. Suppressing antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1283-1289.
 29. Livengood CH III, Soper DE, Sheehan KL, et al. Comparison of once-daily and twice-daily dosing of 0.75% metronidazole gel in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1999; 26:137-142.
 30. Del Palacio A, Ortiz FJ, Perez A, et al. A double-blind randomized comparative trial: Eberconazol 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in candida and dermatophyte skin infections. *Micoses* 2001; 44: 173-180.
 31. Carrillo-Muñoz Aj, Brio S, Quindos G, et al. Sertaconazole: in-vitro antifungal activity against vaginal and other superficial yeast isolates. *J Chemother* 2001; 13: 555-562.
 32. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1297-1300.
 33. Torres-Rodríguez JM, Méndez R, López-Jodra O, et al. In vitro susceptibilities of clinical yeast isolates to the new antifungal ebereconazole compared with their susceptibilities to clotrimazole and ketocanazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1258-1259.
 34. Kurnatowski P, Makielo L, Horwatt-Bozyczko E. The comparison of susceptibility of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to miconazole. *Wiad Parazytol* 2001; 47(4):867-873.
 35. Tomai M A, Gibson S J, Imbertson L M et al. Immunomodulating and antiviral activities of the imidazoquinoline S-28463. *Antiviral Res* 1995; 28: 253-264.
 36. Testerman T L, Gerster J F, Imbertson L M et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 1995; 58: 365-372.
 37. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25-30.
 38. Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, et al. A double-blind randomized trial of 0.5% podofilox and placebo in the treatment of genital warts in women. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 735-739.
 39. Beutner KR, Conant MA, Friedman-Kien A, et al. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet* 1989; i: 831-834.
 40. Strand A, Brinkeborn R-N, Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. *Genitourin Med* 1995; 7: 387-390.
 41. Claesson U, Lassus A, Happonen H, et al. Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 429-434.
 42. Von Krogh G, Szpak E, Andersson M, et al. Self-treatment using 0.25-0.5% podophyllotoxin ethanol solutions against penile condylomata acuminata - a placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med* 1994; 70: 105-109.
 43. Abdullah AN, Walzman M, Wade A, et al. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993; 20: 344-345.
 44. Stone KN, Becker TM, Hagdu A, et al. Treatment of external genital warts: a randomised study clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990; 66: 16-19.
 45. Buck HW, Guth KJ. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *J Low Genit Tract Dis* 2003; 7:290-293.
 46. Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ. 5% imiquimod suppositories decrease the DNA load of intra-anal HPV types 6 and 11 in HIV-infected men after surgical ablation of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2006;142:243-244.