

# Actualización en infecciones de transmisión sexual: epidemiología, diagnóstico y tratamiento

Fernando Vázquez<sup>a</sup>, Luis Otero<sup>b</sup>, José Ordás<sup>c</sup>, María Luisa Junquera<sup>d</sup> y José Antonio Varela<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Monte Naranco. Departamento de Biología Funcional. Área de Microbiología. Facultad de Medicina. Oviedo. <sup>b</sup>Servicio de Microbiología. Hospital de Cabueñes. Gijón. <sup>c</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. <sup>d</sup>Servicio de Dermatología y Venereología. Unidad de ITS. Hospital Monte Naranco. Oviedo. <sup>e</sup>Servicio de Dermatología y Venereología. Unidad de ITS. Ambulatorio de Pumarín. Gijón. España.

**En los últimos años ha habido importantes novedades en el campo de las infecciones de transmisión sexual como la secuenciación del genoma de *Treponema pallidum*, de *Chlamydia trachomatis* o de *Mycoplasma genitalium*; la reclasificación taxonómica de *Calymmatobacterium granulomatis*; la implantación de sistemas comerciales de diagnóstico basados en la amplificación de ácidos nucleicos; la aparición de resistencias a quinolonas en *Neisseria gonorrhoeae*; nuevos esquemas de actuación en las candidiasis vulvovaginales que incluyen compuestos como el ácido bórico; la demostración que valaciclovir reduce la transmisibilidad del herpes genital o el empleo de inmunomoduladores en las verrugas genitales, y que constituyen el objetivo entre otros de esta revisión. Por razones de espacio, y por constituir unidades con cierta independencia, no se abordan cuestiones relativas al virus de la inmunodeficiencia humana ni a las hepatitis virales.**

**Palabras clave:** Infecciones de transmisión sexual. Epidemiología. Diagnóstico. Tratamiento.

Up to date in sexually transmitted infections: epidemiology, diagnostic approaches and treatments

**In the last years, there have been important advances in sexually transmitted infections such as genome sequencing of *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis* or *Mycoplasma genitalium*; the new taxonomic position of *Calymmatobacterium granulomatis*; commercial diagnostic systems based on nucleic acid amplification; the emergence of quinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*; new therapeutic approaches in vulvovaginal candidiasis that include boric acid; the demonstration that valacyclovir reduces the risk of transmission of genital herpes or the availability of**

**immune-response modifier in the treatment of genital warts, and that are questions in the goal of this review. Viral hepatitis and HIV were no reviewed by space reasons.**

**Key words:** Sexually transmitted infections. Epidemiology. Diagnosis. Treatment.

## Introducción

Debemos referenciar como hitos más importantes del estudio de las infecciones de transmisión sexual (ITS) en España el decreto de 1902 que establece como asignatura obligatoria la Dermatología y Sifiliografía en Madrid; el nombramiento en 1911 de Juan de Azúa como catedrático de Dermatología en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Madrid y los nombramientos de Jaime Peyrí en 1915 y de José Gay Prieto en 1932, como catedráticos de la especialidad en las Universidades de Barcelona y Granada, respectivamente<sup>1</sup>.

La aparición de la Sociedad Española de Dermatología y Sifiliografía con la revista ACTAS DERMOSIFILIOGRÁFICAS (Madrid) en 1909 marcan el desarrollo científico de la especialidad en nuestro país junto con la aparición del personal facultativo de la lucha antivenérea centrados en el reconocimiento a las prostitutas oficiales y a las clandestinas. En 1918 entra en vigor la normativa "Bases para la reglamentación de la profilaxis pública de las enfermedades vénereo-sifilíticas" que establece dos tipos de facultativos de la lucha antivenérea: médicos clínicos y de laboratorio (bacteriólogos)<sup>2</sup>.

A finales de los años 1970 y principios de 1980 existen en España distintos centros de ITS repartidos por todo el territorio nacional y se producen dos hitos fundamentales: la agrupación del centro de ITS de Sevilla con la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Medicina que introducen nuevos métodos diagnósticos en España y forman al resto de microbiólogos en el tratamiento de las ITS, así como la aparición de la Sociedad Española de ETS y sida, que trata de aglutinar a distintos especialistas en el manejo de estas enfermedades. Esta situación fue diluyéndose a medida que había un descenso significativo de algunas de las ITS clásicas como la sífilis o la gonococia; de esta forma, ha habido una dispersión del modelo de centro de ITS clásico que pervive aún, como el Centro Sandoval de Madrid, o los de Oviedo y Gijón en Asturias, junto con otros tipos como los especializados en sida, centros de planificación familiar específicos sólo para mujeres o nue-

Correspondencia: Dr. F. Vázquez.  
Departamento de Biología Funcional. Área de Microbiología.  
Facultad de Medicina.  
Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo. España.  
Correo electrónico: fvazquez@uniovi.es

vas consultas dependientes de atención primaria como en Almería.

El interés en la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un primer momento relegó otras ITS, en parte debido a su descenso en los últimos años, pero pronto con la idea de que son enfermedades centinelas del VIH, y que muchas de ellas son un cofactor en su transmisibilidad, se ha vuelto a renovar el interés de éstas y por el hecho de considerar también al VIH como una ITS. La epidemiología en Europa ha cambiado también por la incorporación de los países de Europa del Este a las estadísticas con un número de casos mayor que inciden en España debido a los flujos de prostitución de estos países. Además, el futuro de la epidemia de sida e ITS a nivel mundial se cree que va a depender de países como China, India y Rusia. Se calcula que existen 333 millones de casos en adultos entre 15-49 años a nivel mundial, de los que 16 millones se producen en Europa<sup>3</sup>.

En esta revisión se pretende realizar una actualización de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las ITS en los últimos años, excluyendo el tratamiento del paciente infectado por el VIH y de la problemática de la hepatitis. Para una revisión completa de los tratamientos actuales se recomiendan las pautas de las guías de los Centers for Diseases Control (CDC)<sup>4</sup> y las Europeas<sup>5-22</sup>.

## Aspectos generales del diagnóstico

En los últimos años ha habido novedades sustanciales que han hecho avanzar en el diagnóstico y la patogenia de las ITS como la secuenciación del genoma de *Treponema pallidum*<sup>23</sup>, *Chlamydia trachomatis*<sup>24</sup>, *Haemophilus ducreyi*<sup>25</sup>, *Ureaplasma urealyticum*<sup>26</sup> o *Mycoplasma genitalium*<sup>27</sup>; el mejor conocimiento de los mecanismos de virulencia; uso de nuevas muestras para diagnóstico como orina o saliva o la aparición de nuevos métodos diagnósticos.

Las ITS son enfermedades en las que ha cambiado históricamente su diagnóstico debido a que hay dificultades para la obtención de muestras invasivas, los microorganismos causantes como *C. trachomatis* o *T. pallidum* son muy fastidiosos, hay insuficientes antígenos para su estandarización y un número bajo de copias del microorganismo en la muestra para que se pudiese detectar por los métodos habituales<sup>28</sup>.

Desde el punto de vista diagnóstico se establecen distintos períodos históricos: antes de los años 1980 en que se disponía de métodos de cultivo para *C. trachomatis* y la serología, por ejemplo, para la sífilis; la aparición en los años 1980 de métodos sin cultivo como el método de inmunofluorescencia, enzimoimmunoanálisis (EIA) o sondas de ADN que adolecían de una baja sensibilidad, ya que requieren  $10^4$ - $10^7$  organismos para su detección por lo que la sensibilidad es del 70% y, finalmente, en los años 1990 en que aparecen los métodos de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la reacción en cadena de la ligasa (LCR) o la amplificación mediada por transcriptasa (TMA) que mejoran la sensibilidad (90-95%) y la especificidad (95%) al ser posible detectar ácidos nucleicos en  $10$ - $10^2$  organismos (la mayoría de muestras tienen  $10^4$ ), por lo que detectan entre el 15-20% más infecciones que por cultivo y 25-70% más que por inmunofluorescencia o enzimoimmunoanálisis

(EIA)<sup>28</sup>. Esto tiene unas implicaciones claras cuando se hacen estudios de la prevalencia de estas enfermedades en distintos períodos de tiempo, ya que debe tenerse en cuenta el factor corrector de la sensibilidad de las pruebas usadas para establecer el aumento o disminución de la prevalencia de éstas.

Independientemente de las técnicas utilizadas, la recogida de la muestra sigue siendo un asunto capital (sobre todo en técnicas como el EIA), ya que muchas veces provoca que éstas den falsos negativos. Es importante también un envío rápido al laboratorio y mantener una temperatura de conservación adecuada. La idea fundamental es que el cultivo nunca llega a un 100% de sensibilidad, mientras los métodos moleculares sí, aunque adolecen de la posibilidad de falsos positivos si no se controlan bien las condiciones de la prueba.

Por otro lado, los métodos epidemiológicos se han visto limitados por la necesidad de obtener muestras invasivas, lo cual limita su eficacia en colectivos como los adolescentes y por la falta de métodos estandarizados para subtipificación de las cepas de algunos microorganismos. Además, otro de los problemas de estas enfermedades es que no existen diagnósticos rápidos en el sentido de que sean realizadas en un tiempo suficiente para que permitan el manejo o tratamiento del 100% de los pacientes en la primera consulta, ya que en esta categoría no entrarían ni el cultivo, ni las pruebas serológicas ni los métodos moleculares, excepto métodos inmunocromatográficos rápidos, que son pruebas al lado del enfermo, pero que adolecen de una sensibilidad más baja que los métodos moleculares convencionales.

Las pruebas diagnósticas para las ITS requieren tener en cuenta la sensibilidad de la prueba, la especificidad, los valores predictivos, la prevalencia de la enfermedad en la población, el coste y el uso amigable tanto para el laboratorio, el clínico, como para el paciente. Los métodos de AAN tienen como ventajas que teóricamente son más sensibles y específicos en función de la prevalencia, aumentan la seguridad diagnóstica, permiten un mejor tratamiento dirigido, mejoran el estudio epidemiológico de las ITS sobre su prevalencia y transmisión, permiten incorporar nuevas poblaciones al cribado, no requieren microorganismos viables y reproducibles, y utilizan diferentes cebadores, con lo que constituyen un nuevo patrón oro. Las tendencias actuales van a plataformas de detección múltiple para susceptibilidad y subtipificación, la realización en tiempo real y la recogida por el propio paciente. Por otro lado, como desventajas es que son métodos demasiado sensibles y específicos; no permiten la realización de pruebas de susceptibilidad; hay problemas de diagnóstico con microorganismos genéticamente dinámicos (p. ej., no detectan variantes libres de plásmido de *C. trachomatis*); no sirven para seguimiento del tratamiento; no están disponibles por su coste en países subdesarrollados; no sirven para uso en abuso sexual y problemas medicolegales, ni para uso en evolución terapéutica, y, por último, la posible presencia de los inhibidores de la prueba. Debido a la presencia de inhibidores de la Taq polimerasa (> 5% de sangre, sustancias pigmentadas como bilirrubina [10 mg/ml] y fenazopiridina [10 mg/ml], leucocitos > 250.000 cél./ml, urea, vaporizadores femeninos y polvo de talco en la muestra) las nuevas pruebas incorporan un paso de captura de la diana o tratan las muestras para eliminar los inhibido-

TABLA 1. Comparación de métodos diagnósticos para *Chlamydia trachomatis*

Método diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Tinción de Giemsa	45	95
Tinción de Papanicolaou	62	96
Cultivo	50-85	> 99,0
EIA (uretral y endocervical)	40-75	> 99,0
Inmunofluorescencia directa	40-75	> 99,0
Sondas de ADN	62-75	> 99,0
PCR		
Endocérvix	88-95	> 99,0
Orina	92-96	> 99,0
Uretral	90-95	> 99,0
LCR		
Endocérvix	86-94	> 99,0
Orina*	81-96	> 99,0
Uretral	> 95,0	> 99,0
SDA		
Endocérvix	90-95	> 99,0
Orina	> 95,0	> 99,0
Uretral	90-95	> 99,0
Vagina**	91,9	> 99,8
Captura de híbridos:		
Endocérvix	90-95	> 99,0
Orina	90-95	> 99,0
Uretral	90-95	> 99,0
TMA		
Endocérvix	90-95	> 99,0
Orina	> 95,0	> 99,0
Uretra	90-95	> 99,0
AAN***		
Vagina	93,0	> 99,0
Endocérvix	91,0	-
Orina	80,6	-
Cultivo endocervical	83,5	-
Pruebas rápidas inmunocromatográficas	< 50	> 98,0

\*Más bajo en orina en mujeres.

\*\*SDA muestras vaginales no aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) (VPP, 97,1%; VPN, 99,3%).

No requiere control de amplificación por valor limitado en torundas vaginales.

\*\*\*Estudio multicéntrico en Estados Unidos con LCR, PCR, TMA.

CT: especificidad > 99%, sensibilidad: 93% (V), 91% (C), 80,6% (O), 83,5% (CC).

Fácil recogida, transporte y procesado.

EIA: enzimoimmunoanálisis; PCR: reacción en cadena de la polimerasa;

LCR: reacción en cadena de la ligasa; SDA: amplificación por desplazamiento de hebra; TMA: amplificación mediada por transcriptasa;

AAN: amplificación de ácidos nucleicos; VPP: valor predictivo positivo;

VPN: valor predictivo negativo.

res<sup>28</sup>. No se ha determinado aún su valor en muestras como el chorro medio de orina. Los falsos negativos aparecen por inapropiada recogida, error técnico, confusión de muestra, tratamiento antibiótico concurrente o el número de microorganismos en la muestra. Son técnicas por tanto imperfectas, que requieren la interpretación clínica y de otros datos adicionales como la historia sexual del paciente. Por todo ello, los CDC<sup>29</sup> consideran estas pruebas presuntivas de evidencia de infección y debe considerarse realizar una prueba adicional después de un resultado positivo, ya que puede conducir a un impacto social, psicológico<sup>30</sup> o médico para el paciente y siempre se hará una prueba adicional después de una prueba de cribado positiva si el valor predictivo positivo es bajo (< 90%)<sup>29-31</sup>. Por eso es deseable incluir una nota de precaución de la posibilidad de falsos positivos en un informe positivo<sup>32</sup>. Un

tema importante también es la posibilidad de tratar a un paciente con una prueba positiva, los CDC aconsejan tratar tan pronto como sea posible ya que el tratamiento es relativamente seguro y barato, independientemente de que se hagan métodos alternativos o incluso si el método alternativo es negativo<sup>29</sup>.

A su vez los métodos de tipificación molecular en lesiones como las úlceras genitales: aclaran la distribución geográfica de cepas y modos de transmisión, discriminan entre fallo de tratamiento y reinfección, identifican cepas de virulencia diferentes y proveen una manera de estudio de la diversidad genética de estos agentes<sup>28</sup>.

## Uretritis y cervicitis

### *Chlamydia trachomatis*

Existen unos 89 millones de casos nuevos de los que 2,75 corresponden a Europa con 563 a 10.081 casos por 100.000 habitantes en el mundo<sup>3,33</sup>. En prostitución en Asturias (España) ha habido un descenso significativo de cervicitis por clamidias desde el 16,23% en 1986 al 2% en el año 2001 (datos no publicados), y de uretritis del 8% en el período de 1989-1994 al 3,9% en 1995-2000<sup>34</sup> y considerando que en los primeros años se usaban técnicas menos sensibles, el descenso es aún más significativo<sup>35</sup>.

La mayoría de las infecciones, tanto en varones como en mujeres son asintomáticas. Las manifestaciones clínicas en las mujeres incluyen síndrome uretral, uretritis, bartolinitis, cervicitis, infecciones del tracto genital superior, perihepatitis y artritis reactiva. Además, puede producir complicaciones en la función reproductora, como infertilidad y embarazo ectópico. Durante el embarazo puede causar amenaza de parto prematuro, rotura prematura de membranas, bajo peso neonatal, muerte neonatal y endometritis posparto. El neonato tiene elevado riesgo (50-75%) de adquirir la infección en forma de conjuntivitis o neumonía. En varones produce uretritis no gonocócica, epididimitis, proctitis, proctocolitis, conjuntivitis, síndrome de Reiter, infertilidad y prostatitis crónica<sup>36</sup>.

El cultivo de clamidias es técnicamente complejo, muy laborioso y con baja sensibilidad por lo que los métodos moleculares se han convertido en el patrón oro. En la tabla 1 se comparan la sensibilidad y especificidad de los distintos métodos diagnósticos, teniendo en cuenta el origen de la muestra<sup>37-41</sup>. La hibridación con sonda de ADN es el método molecular comercial más antiguo con una sensibilidad similar al cultivo y menor que AAN. Estos últimos son de cuatro tipos: PCR (Amplicor PCR, Roche Diagnostic Systems) con una segunda generación como mejores controles internos para detección de presencia de inhibidores de la PCR en la muestra y usa un formato automatizado, LCR (Abbott Lab) retirado del mercado y que usa como diana el plásmido críptico como en la PCR, TMA (Gen-Probe) o ensayo de amplificación mediado por transcripción con ARN ribosomal como dianas y el SDA o amplificación por desplazamiento de hebra (Probetec, Becton-Dickinson). En la tabla 2 se compara la sensibilidad de los métodos de AAN<sup>39,42-48</sup>.

Para *C. trachomatis* hay muestras que no son útiles, como las vulvares (30% de positivos por cultivo y el 40,7% por EIA) o la orina por cultivo, debido a que hay microorganismos que no son viables, por lo que la sensibilidad del

cultivo en esta muestra es sólo del 30%, también la sensibilidad del EIA es baja al tener una baja concentración de cuerpos elementales. La muestra de orina es útil para el diagnóstico molecular mediante la primera parte de la micción siempre que se recojan 10 ml, ya que más cantidad diluye la muestra y disminuye la sensibilidad de la prueba por lo que no debe orinar 2 h antes de la recogida y mejor de primera hora de la mañana. Desde un punto de vista práctico si no se va a hacer un examen pélvico en la mujer valdría la orina, pero si se hace el examen pélvico o si se ha orinado recientemente debe recogerse una muestra de cérvix. Aunque se han diseñado primariamente para el diagnóstico en muestras de cérvix, recientemente se ha utilizado la torunda vaginal, no aprobado aún por la Food and Drug Administration (FDA) americana, para el diagnóstico con la misma sensibilidad que las torundas de cérvix<sup>49-51</sup>. Las ventajas frente a la orina sería: no requiere control de amplificación por valor limitado en torundas vaginales<sup>38</sup>, más fácil de recoger, más estable, coste menor, más elevada sensibilidad, más fácil de eliminar, puede hacerse la toma el propio paciente y esto último mejora los programas de cribado<sup>52</sup>. Las muestras de orina aunque coste-efectivas siguen siendo caras por lo que se ha intentado hacer agrupación de muestras<sup>53</sup>, pero da falsos negativos<sup>54</sup> por lo que no se ha extendido su uso. Se ha visto que es necesario bajar el punto de corte de 1,0 a 0,2 de la prueba para conseguir el 100% de sensibilidad y en otro estudio dio falsos negativos en 5 de 18 *pools* de orina por PCR por lo que si disminuye la prevalencia de la infección hay más falsos positivos. Otras pruebas nuevas son el ensayo de captura de híbridos (Digene Corp), el SDA con formato automatizado y sistema cerrado y tiempo más corto, y el ensayo TMA combinado de *C. trachomatis*/*N. gonorrhoeae*. Otras muestras en que todavía no se ha demostrado su papel serían la muestra de ano y faringe.

Para subtipificación molecular se ha basado en el gen *Omp1* de la proteína externa mayor (MOMP) mediante el análisis de polimorfismo mediante restricción de fragmentos largos o el análisis de secuenciación automatizado de genes de *Omp1* amplificado por PCR<sup>55</sup>, pero no se ha visto asociación entre severidad clínica y subtipo<sup>56</sup>. Un estudio en Seattle (EE.UU.) en clínicas de salud pública se vio una mayoría de serovariedades estables, con cambios en los menores como el G con incremento en el período de estudio o la serovariedad B en mujeres afroamericanas y la C en mujeres de más edad<sup>57</sup>. En Islandia durante 1999-2001, usando genotipificación por PCR anillada y secuenciación (*Omp1*) se vio que las serovariedades más prevalentes fueron E, D, J, F, K, G, H e I y 18 genotipos distintos, no se vieron cambios en los genotipos y existe una situación estable y parece haber una ventaja ecológica de la serovariedad E<sup>58</sup>. Las manifestaciones clínicas de la infección por clamidias no parecen estar influidas por la serovariedad infectante<sup>59</sup>.

El tratamiento tiene como primeras alternativas doxiciclina oral 100 mg cada 12 h durante 7 días o azitromicina oral 1 g en dosis única. La azitromicina es un avance mayor en el tratamiento y es el tratamiento más coste efectivo<sup>60</sup>. En un ensayo aleatorio se demostró que ambas pautas consiguen curación en más del 95% de los casos tanto en varones como en mujeres no gestantes<sup>61</sup>. En pacientes donde no se garantice el cumplimiento del tratamiento, la opción de la azitromicina parece clara. Como alternativa

TABLA 2. Comparación de la sensibilidad de los métodos de AAN para el diagnóstico de *Chlamydia trachomatis*

Técnicas	Sensibilidad (%)	Comentario
PCR frente a LCR	90-95	≥ PCR que LCR, similar
TMA frente a LCR	79-87	Orina en varones, similar
	76	Orina en mujeres
TMA frente a PCR	86	Las tres peores en orina de mujeres
LCR, PCR, TMA:		Estudio multicéntrico en Estados Unidos
Vagina	93,0	
Cérvix	91,0	
Orina	80,6	
Cultivo cérvix	83,5	

Para abreviaturas véase tabla 1.

a estas pautas se dispone de las opciones de eritromicina (es menos eficaz y presenta efectos secundarios gastrointestinales), ofloxacino (tan eficaz como el régimen recomendado pero más caro y de peor cumplimiento por precisar 7 días de tratamiento) o levofloxacino (no hay ensayos clínicos que lo avalen, aunque farmacológicamente no debería de diferir en sus resultados de ofloxacino). En gestantes, amoxicilina (500 mg orales cada 8 h durante 7 días) es tan efectiva como eritromicina base (500 mg orales cada 6 h durante 7 días)<sup>62</sup>, y de forma similar, se ha demostrado para azitromicina<sup>63,64</sup>. Se remite al lector a las guías del CDC<sup>4</sup> para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica.

### *Neisseria gonorrhoeae*

A nivel mundial existen unos 62,2 millones de casos (0,6 en Europa)<sup>3,33</sup> pero la situación ha ido cambiando recientemente con un incremento de casos en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH). En Amsterdam, los casos de gonococia anorrectal en HSH se multiplicaron por dos entre los años 1998 y 1999<sup>65</sup>. En Europa del Este hay de 105 a 232 casos por 100.000 habitantes. En España se pasó de una prevalencia del 27,4% en 1982 al 79,4% en 1985 por declaración EDO (enfermedades de declaración obligatoria), pero en prostitutas de Asturias, en años posteriores ha ido disminuyendo de 6,3% en 1986 al 0,13% en el 2000 y se observó un aumento al 1,7% en el 2001 (datos no publicados). En las uretritis masculinas, pasó del 7,1% en el período 1989-1994 al 2,4% en el período 1995-2000<sup>34</sup>. A partir del año 2000 se asiste a un aumento de unas 10 veces del número de gonococos aislados en nuestro medio fundamentalmente en pacientes varones (datos no publicados).

En el caso del diagnóstico de gonococia la aparición de los métodos moleculares ha sido menos espectacular y han tenido una evaluación menos rigurosa que para *C. trachomatis* y tiene un papel menor en el diagnóstico debido a que la tinción de Gram y el cultivo, tiene una alta sensibilidad y no es caro, por lo que los AAN ofrecen pequeños beneficios y aunque mejoran ligeramente la sensibilidad, hay una disminución en la especificidad<sup>4</sup>. En las recomendaciones de un grupo de trabajo de los CDC sobre la gonoreea<sup>66</sup> aconsejan emplear diferentes sistemas de cribado en función de la prevalencia de esta infección entre la población de estudio. En población de bajo riesgo, las AAN pueden proporcionar falsos positivos. En población de riesgo elevado (prostitución, mujeres menores de 25 años con

TABLA 3. Comparación de métodos diagnósticos de *Neisseria gonorrhoeae*

Método diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Tinción de Gram		
Endocérnix	45-65	90-99
Uretra (clínica)	85-98	95-99
Uretra (asintomático)	45-70	85-87
Cultivo		
Ano	70-85	
Endocérnix	80-95	> 99
Faringe	50-70	
Uretra (clínica)	94-98	> 99
Uretra (asintomático)	80-85	
Vagina	50-85	
Detección antigénica directa		
Endocérnix	60-85	81-99
Uretra	90-95	95-99
Inmunofluorescencia directa	90-95	76-99
Sondas ADN	85-99	99
SDA		
Endocérnix	90-95	> 99
Orina	> 95	> 99
Uretra	> 95	> 99
Vagina*	100	99,8
Captura de híbridos:		
Endocérnix	90-95	> 99
Orina	> 95	> 99
Uretra	> 95	> 99
TMA		
Endocérnix	90-95	> 99
Orina	> 95	> 99
Uretra	> 95	> 99
LCR		
Endocérnix	> 95	> 99
Orina	90-95	> 99

\*SDA en muestras vaginales no aprobado FDA (VPP, 97,5%; VPN, 100%). AAN (orina mujer): 78-92%. Para abreviaturas véase tabla 1.

dos o más parejas sexuales en el último año, infección gonocócica previa)<sup>67</sup>, estas técnicas tendrían una mejor indicación. De forma suplementaria, serían una alternativa cuando el transporte no está asegurado o la toma sea difícil<sup>28</sup>. En la tabla 3 se compara la sensibilidad y especificidad de los distintos métodos diagnósticos para cada muestra<sup>28,37,38</sup>.

Los aspectos claves de estas técnicas de diagnóstico en la gonococia son que el cultivo tiene menor sensibilidad<sup>68</sup>; la PCR tiene mayor especificidad<sup>69</sup>; la LCR tiene mayor sensibilidad<sup>4</sup>; hay escasez de estudios anales con métodos moleculares<sup>70</sup> y menos entre HSH<sup>71</sup>; y la LCR es dos veces más sensible que el cultivo en faringe<sup>72</sup>. La diana de LCR es el gen que codifica *Opa* y de la PCR el gen citosina ADN metiltransferasa que es similar al que está presente en algunas cepas de *Neisseria subflava* y puede dar también falsos positivos con *N. cinerea*<sup>69</sup>. Debido a que la especificidad de la PCR es más baja para el gonococo que para clamidias<sup>69</sup>, los resultados positivos deben ser confirmados por amplificación de una diana alternativa (como el gen ARNr 16S) o preferiblemente por cultivo.

Se han utilizado como muestra tampones con una mayor sensibilidad que la orina<sup>73</sup>. La agrupación de muestras de orina (hasta 10) da una sensibilidad entre el 94-100% por LCR comparado al diagnóstico separado, pero puede dar falsos negativos<sup>74</sup>.

Para la subtipificación se ha observado que los métodos moleculares son más discriminatorios que la serotipificación. Se han utilizado geles de electroforesis en campo pulsado (de restricción de ADN cromosómico digerido)<sup>75-77</sup>, análisis de secuencias de genes codificadores de la proteína de membrana externa PIB u *Opa*<sup>78</sup>, PCR con iniciadores arbitrarios<sup>78</sup> y para detectar variación dentro de las serovariedades se ha usado PCR basada en secuencia de elementos repetitivos de células completas<sup>79</sup>.

La capacidad de *N. gonorrhoeae* para conseguir la recombinación genética, así como su diversidad fenotípica, permite la adquisición de genes de resistencia que han ido invalidando de manera progresiva los distintos tratamientos empleados, principalmente penicilinas, cefalosporinas de primera generación, tetraciclinas y cotrimoxazol. Las pautas actuales se ven condicionadas por la aparición de nuevas resistencias. En la actualidad, el principal problema lo constituyen las resistencias a quinolonas, que inicialmente afectaban a países de Extremo Oriente<sup>80</sup>, pero que progresivamente ha ido extendiéndose, y así, en 2002, se ha visto una resistencia a quinolonas del 7,9, 7,5, 9,8 y 1,9% en Francia, Japón, Reino Unido y Estados Unidos y es endémico en zonas como Hawaii con una prevalencia del 17%<sup>81</sup>. En España la primera cepa se detectó en Asturias en el año 2000<sup>82</sup>, y con posterioridad se han detectado cepas resistentes en diversas partes del país<sup>83</sup>.

En todo caso la vigilancia de la susceptibilidad de los aislados de gonococo a los distintos antibióticos usados es una pieza clave para el correcto tratamiento empírico de la infección<sup>84</sup>. En consecuencia, los nuevos métodos diagnósticos basados en técnicas de biología molecular, que proporcionan el diagnóstico sin aislar la cepa, no permiten conocer el patrón de susceptibilidad, por lo que su generalización puede convertirse en un problema sobreañadido en el control efectivo de esta infección. En el caso de que nos encontremos ante un paciente cuyas circunstancias epidemiológicas nos hagan sospechar contacto con cepas resistentes a quinolonas (elevada prevalencia de estas cepas en la zona, o viaje a países con esta circunstancia), o en el caso de no responder al tratamiento con estos fármacos, debe emplearse una cefalosporina de tercera generación.

En la actualidad sólo puede garantizarse la efectividad del tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y espectinomocina. La ceftriaxona es la más activa y además es efectiva en la infección faríngea, y las cepas aisladas en España han mantenido un excelente patrón de susceptibilidad con el paso de los años<sup>85</sup>, si bien se ha informado en otros países el incremento del número de cepas que presentan susceptibilidad disminuida<sup>86</sup> y a cefixima en Hawaii<sup>87</sup> y del 18% en el 2002 en Japón<sup>88</sup>.

También se han descrito cepas resistentes a espectinomocina en Corea coincidiendo con una generalización de su uso<sup>89</sup>, si bien al suspender su administración, las resistencias desaparecieron. En la actualidad, las cepas resistentes a espectinomocina son raras<sup>90</sup>.

La posibilidad de usar azitromicina para tratar de forma simultánea la infección por gonococo y clamidia, también se está viendo limitada por la reciente aparición en España de cepas de gonococo resistentes<sup>91</sup>, con lo que puede repetirse el patrón ya conocido con penicilina, tetraciclina y quinolonas.

Las medidas para el control de la gonococia deben de aplicarse de forma coordinada e inteligente, para evitar

que en un futuro, la progresiva adquisición de resistencia frente a los antimicrobianos haga de la gonococia una infección de difícil tratamiento.

### Micoplasmas genitales

La uretritis por *Ureaplasma urealyticum* es la primera causa de uretritis en todo el mundo y en España, y pasa en nuestro medio del 15,3% en 1989-1994 al 33,5% en 1995-2000<sup>34</sup>. A diferencia de la infección gonocócica o por clamidias se ve en nuestro medio más en pacientes heterosexuales y mayores de 30 años<sup>34</sup>, pero *M. genitalium* ha emergido como un patógeno potencial<sup>92,93</sup>. En un estudio en Bristol, el 55% de los varones albergaban el microorganismo y entre el 10-18,5% presentaban uretritis por *M. genitalium*<sup>94,95</sup>. Se ha visto también en cervicitis: entre el 11% en Estocolmo y el 38% de las parejas masculinas<sup>96,97</sup>. En otro estudio en Suecia se ha comprobado en el 5,6% de infecciones<sup>98</sup> y el 14% de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica en Pittsburg<sup>99</sup> y el 8% en Kenia<sup>100</sup>.

Las dificultades del cultivo de *M. genitalium*, por su insensibilidad, ha hecho que se diseñen métodos moleculares para su diagnóstico como la PCR, aunque ésta es laboriosa, por lo que la automatización en placas de micropocillos es una posibilidad para solventar estos problemas. El MgPa-IMW ha demostrado una concordancia del 100% con PCR basado en una *Southern-blot* en muestras cervicales y 89% en muestras de orina en varones<sup>101</sup>. Otra posibilidad es una PCR con amplificación del gen ARNr 16S e hibridación en una placa de 96 micropocillos con una sonda captura<sup>102</sup>.

La tipificación de micoplasmas se ha realizado en *U. urealyticum*. Ren y Zhu<sup>103</sup>, utilizando una PCR casera, lo dividen en dos biovariedades y 14 genotipos. En la mayoría de seres humanos se aísla la biovariedad 1 que incluye genotipo 1, 3, 6 y 14 (se denomina nueva especie *U. parvum*)<sup>104</sup>, y otra es la biovariedad 2, con el resto de 10 genotipos. En un estudio más antiguo<sup>105</sup> en prostitución se encontró que el 90% albergaban la biovariedad 1 con genotipos 1, 3 o 6, 52,2% con el genotipo 3, 30,3% con el genotipo 6 y 9,5% con el genotipo 1. No hay información sobre las diferencias de genes entre genotipos. La biovariedad 2 parece relacionada a exposición sexual de alto riesgo.

La sensibilidad a nuevos antimicrobianos muestra diferentes comportamientos: *M. hominis* es sensible a linezolid, evernomicina, glicilglicina, trovafloxacin y gatifloxacin, mientras que *U. urealyticum* es sensible a trovafloxacin, evernomicina, resistente a linezolid y sensibilidad moderada a glicilciclina y gatifloxacin<sup>106-108</sup>. La aparición de resistencia en *M. genitalium* a quinolonas con alteraciones en *gyrA* y *parC* es también preocupante<sup>109</sup>. En dos estudios pequeños no aleatorizados se ha visto que el uso de azitromicina es superior a doxiciclina en el tratamiento de *M. genitalium*<sup>110,111</sup>.

### Úlceras genitales

El diagnóstico de las úlceras genitales presenta dificultades<sup>28</sup> ya que, por un lado, el cultivo es difícil (*H. ducreyi*) o no existe (*T. pallidum* no crece *in vitro*), requiriendo técnicas de cultivo para propagación como el virus del herpes simple (VHS) o *Calymmatobacterium granulomatis*; por otro lado, los cultivos *in vitro* y las pruebas como el

TABLA 4. Comparación de métodos de diagnóstico de *Haemophilus ducreyi*

Método diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Tinción de Gram	< 50	50-70
Cultivo	30-80	100
Serología	70-80	80-90
PCR	> 90	> 99
M-PCR	95-98,4	> 99

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; M-PCR: PCR multiplex.

campo oscuro no están disponibles en muchos países y requiere personal entrenado, siendo el diagnóstico clínico difícil e insensible.

Los nuevos métodos diagnósticos van desde sondas de ADN que detectaban 10<sup>4</sup> UFC (unidades formadoras de colonias) (negativo con 1,4 × 10<sup>3</sup>) o la PCR, más sensible y específica, que se ha estandarizado en formato de PCR multiplex (M-PCR) para *H. ducreyi*, *T. pallidum*, y VHS-1 y VHS-2. Esta última detecta de 1 a 10 organismos por separado y 10 juntos, pero con un 11% de inhibiciones<sup>112</sup>.

### *Haemophilus ducreyi*

Se trata de un cofactor para la transmisión del VIH<sup>113,114</sup>, por lo que en países en desarrollo, el tratamiento del chancroide supone de forma añadida una medida de control sobre el VIH. Además, el 10% de los pacientes que lo presentan, tienen coinfección con *T. pallidum* o VHS.

En la tabla 4<sup>37,112</sup> se comparan la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos. Al principio se utilizaron métodos moleculares como las sondas de ADN<sup>115</sup>. Para la M-PCR de Roche, no disponible comercialmente, se usan iniciadores derivados de secuencias dentro gen ARNr 16S<sup>112</sup>, otros usan iniciadores derivados secuencias dentro región espaciadora intergénica ribosomal *rrS* (16S)-*rrl* (23S) y *recD* (116 Gu XX 98), y otros los genes *groEL*<sup>117</sup> o *recD*<sup>118</sup>.

Para la tipificación, Flood et al<sup>119</sup> usaron por primera vez la ribotipificación, basada en polimorfismo derivado del corte con enzimas de restricción (RFLP) de genes ARNr<sup>120</sup> y comparan los patrones de bandeado con *HindIII* y *HincII*. Otros autores usan métodos no radiactivos y con un aumento del número de endonucleasas<sup>121,122</sup>.

El tratamiento clásico incluía sulfonamidas, tetraciclina o incluso penicilina, pero se han descrito fallos terapéuticos asociados a pérdida de sensibilidad *in vitro*. El cotrimoxazol no se recomienda desde que se describieron cepas resistentes<sup>123</sup>. El tratamiento cura la infección, los síntomas y previene la transmisión, pero en casos avanzados pueden desarrollarse cicatrices a pesar del tratamiento.

Existe debate sobre la duración óptima del tratamiento con ciprofloxacino, pero un ensayo a doble ciego y aleatorio en Kenia, demostró curaciones similares entre el ciprofloxacino en dosis única y la eritromicina durante 1 semana (pauta recomendada por los CDC)<sup>124</sup>. El ciprofloxacino está contraindicado en gestantes, que deben ser tratadas con eritromicina. Azitromicina y ceftriaxona tienen la ventaja de la dosis única, que garantiza el cumplimiento del paciente.

Se ha documentado resistencia mediada por plásmidos a penicilinas, tetraciclinas, cloranfenicol, sulfonamidas y

aminoglucósidos<sup>125</sup>. También se ha descrito resistencia cromosómica a penicilina, ciprofloxacino, ofloxacino y trimetoprima<sup>125</sup> y se han informado niveles de resistencia intermedia a eritromicina y ciprofloxacino<sup>126,127</sup>. Responden peor al tratamiento los pacientes no circuncidados y los infectados por el VIH<sup>128</sup>. Se aconseja realizar pruebas diagnósticas de sífilis y VIH a los pacientes diagnosticados de chancroide y, en el caso de resultar negativas, repetir las en 3 meses para evitar un posible efecto ventana. Los pacientes deben ser reevaluados a los 3-7 días de iniciarse el tratamiento. Si el tratamiento va a tener éxito, se produce una mejoría de los síntomas a los 3 días y mejoría objetiva de la úlcera a los siete.

De forma ideal, una úlcera de chancroide correctamente tratada, debe ser estéril a las 72 h de iniciarse el tratamiento, y la reepitelización debe ser completa a los 10 días. Los pacientes que no presenten mejoría de la úlcera en 7 días deben considerarse un posible fallo terapéutico<sup>129</sup>. Se considera mejoría la disminución del dolor, la desaparición de la base purulenta de la úlcera, el inicio de la epitelización y que no se vuelva a cultivar *H. ducreyi*, si es que inicialmente se había hecho. La resolución de los bubones inguinales no debe considerarse un criterio para diagnosticar fallos terapéuticos.

Si no hay mejoría clínica evidente deben considerarse varias posibilidades: diagnóstico incorrecto, coinfección con otra ITS<sup>130</sup>, coinfección con VIH, fallo o error en el cumplimiento del tratamiento, o cepa de *H. ducreyi* resistente. En ocasiones, si la úlcera es grande, puede tardar en obtener curación completa más de 2 semanas. Si existen adenopatías fluctuantes, su curación es más lenta que la úlcera, y puede requerir aspiración con aguja, o mejor aún, incisión y drenaje. En los pacientes infectados con el VIH, las úlceras curan más despacio y hay más fallos terapéuticos, por lo que estos pacientes requieren tratamientos más prolongados. Por ello, los tratamientos en monodosis sólo se administrarán si se asegura un buen seguimiento del paciente. Se han descrito fallos con tratamientos monodosis con ceftriaxona<sup>128</sup>.

TABLA 5. Comparación de los distintos métodos diagnósticos de la sífilis

Método diagnóstico*	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Microscopio de campo oscuro	80-90, 39-81	< 100, 82-100
Pruebas no treponémicas:		
VDRL	71-100	79-98
RPR	73-100	79-98
Pruebas treponémicas:		
FTA-ABS	85-100	95-100
TPHA	70-100	96-100
Inmunofluorescencia directa	90-95	> 98
PCR	> 95	> 99
PCR anillada comercial (Bioline)	Sin evaluar	Sin evaluar
INNOLIA Syphilis kit	99,6	99,5
Determine Syphilis TP	Sin evaluar	Sin evaluar

\*Algunas pruebas varían en función del estadio de la enfermedad. VDRL: pruebas reagínicas de serología luética; RPR: *rapid plasma reagin*; FTA-ABS: test para la determinación por inmunofluorescencia de anticuerpos anti-*Treponema*; TPHA: hemaglutinación para *Treponema pallidum*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

## Sífilis

Se calcula que hay 12,2 millones de casos nuevos en el mundo y en Europa, 0,1 millones<sup>3,33</sup>. En África, Sudamérica y Asia hay entre 100 y 1.000 casos nuevos por 100.000 habitantes y en Europa por los países del Este ha aumentado para toda Europa a 10 casos por 100.000 habitantes. La prevalencia por EDO ha bajado del 10,3% en 1984 al 1,94% en 1997. En prostitutas en Asturias la prevalencia ha descendido de un 7,6% en 1986 al 0,33% en el año 2001 (datos no publicados).

La epidemiología de la sífilis ha cambiado en los últimos años, ya que se ha producido un aumento entre HSH en diferentes países como Canadá, Francia, Alemania, Holanda, Reino Unido y Estados Unidos. El patrón es un varón de más de 30 años y al menos la mitad están infectados por el VIH.

Los métodos clásicos de la sífilis han sido el diagnóstico clínico, microscopio en campo oscuro, inmunofluorescencia directa, tinciones de plata y serología. La microscopía para *T. pallidum* es insensible y no puede distinguir diferentes especies<sup>131</sup>. El EIA usa múltiples antígenos, es marginalmente más sensible y específico, es más persistente y es preferido en los laboratorios con alto volumen de muestras<sup>132,133</sup>, pero el coste benéfico de EIA es menor en poblaciones con un alta prevalencia de sífilis previa<sup>134</sup>.

Las pruebas serológicas son poco sensibles y no específicas; el campo oscuro presenta problemas técnicos, biológicos, y baja sensibilidad<sup>135-137</sup>. La prueba de microhemaglutinación está siendo retirada por el fabricante<sup>138</sup>. La M-PCR usa como dianas el gen de la proteína membrana 47-KD, con lesiones de sífilis y con M-PCR positivo el RPR fue sólo positivo en el 85% de los casos<sup>112,135</sup>, y el FTA fue sólo positivo en el 34,8% de los casos<sup>139</sup>. La PCR y LCR serían útiles en sífilis tardía y terciaria<sup>140-142</sup> y la sífilis congénita<sup>143</sup> y útiles donde fallan otros métodos. Otra PCR con PCR transcriptasa inversa, que actúa sobre la región diana de 366 pb de ARNr 16S, detecta 10<sup>-2</sup> equivalentes de ARN en líquido cefalorraquídeo<sup>144</sup>. Nuevas pruebas son el INNOLIA syphilis kit (Innogenetics NV, Ghent, Bélgica) similar al *Western-blot* y que emplea 3 proteínas inmunodominantes recombinantes (TpN15, TpN17, TpN47) y un péptido sintético (TmpA) en tiras de nailon<sup>145</sup>. El Determine Syphilis TP (Abbott Lab, Abbott Park, IL, EE.UU.), método inmunocromatográfico rápido en 15 min que parece presentar más baja sensibilidad en sangre total y, por tanto, aún no está evaluada adecuadamente su sensibilidad y especificidad<sup>146</sup>, y una PCR anillada comercial (Bioline Diagnostic s.r.l., Turin, Italia)<sup>147</sup>. En la tabla 5 se comparan los distintos métodos diagnósticos<sup>37,135</sup>.

Un avance prometedor son las pruebas serológicas con anticuerpos monoclonales: Gpd (Tp0257), Tp92 (Tp0326) y Tp0453. Las ventajas frente a los antígenos lipoidales actuales es que detectan un 30% más de sífilis temprana y tardía, se correlaciona con la hemaglutinación de *Treponema pallidum* (TPHA), mayor facilidad y bajo coste de producción, son proteínas de superficie a diferencia de otros antígenos y detectan anticuerpos frente a antígenos lipoidales periplásmicos, por lo que no requieren fagocitosis de treponema para su liberación<sup>148</sup>.

Un problema adicional diagnóstico es el paciente con VIH en el que la neurosífilis puede dar falsos negativos en la prueba reagínica de serología luética (VDRL) del líquido

cefalorraquídeo (sensibilidad entre el 30-78%)<sup>149</sup> y los AAN también son insensibles<sup>150</sup>.

Los métodos de hibridación ADN-ADN para tipificación no diferencian subespecies. Se ha intentado sin éxito mediante genes codificando el antígeno 4D, la lipoproteína 15-KD, la región espaciadora intergénica ribosómica *rrs* (16S)-*rrl* (23S)<sup>28</sup>. Más prometedora es la PCR con amplificación de la región gen *arp* con secuencias variables repetidas 60 pb, discriminación con PCR anillada del gen *tpr* y patrones RFLP por digestión con *MseI* dando siete patrones distintos<sup>151</sup>.

La penicilina G parenteral es el antibiótico de elección para el tratamiento de la sífilis. Su eficacia se ha establecido basándose en la experiencia clínica, pues los estudios controlados y aleatorizados que prueban la eficacia de un tratamiento, no se establecieron hasta mucho tiempo después. La dosis, la duración y el tipo de penicilina que debe emplearse varían en función de que se trate de una sífilis primaria, secundaria, latente, tardía o neurosífilis, así como de las manifestaciones clínicas. Para su conocimiento exhaustivo se remite al lector a la guía de los CDC<sup>4</sup>. Si el paciente es alérgico a penicilina, la alternativa la constituyen o doxiciclina o tetraciclina.

Además de la penicilina G como antibiótico de elección clásico en el tratamiento de esta ITS, en las sífilis primaria y secundaria puede utilizarse la ceftriaxona (1 g al día, intramuscular o intravenosa durante 8-10 días), aunque los estudios clínicos son limitados<sup>152,153</sup> y si existe alergia a penicilina, puede haber reacción cruzada. La azitromicina puede ser efectiva en monodosis de 2 g<sup>154</sup>, pero siempre que se administre una pauta alternativa debe extremarse el seguimiento y los controles. En los pacientes infectados por el VIH hay especialistas que recomiendan examen del líquido cefalorraquídeo antes de iniciar el tratamiento, para intensificarlo si se encuentran anomalías e, incluso, control sistemático del líquido cefalorraquídeo a los 6 meses, aunque su beneficio no está probado<sup>150</sup>. Las pautas de tratamiento no cambian respecto al no infectado con el VIH. En el caso de la sífilis latente, debe examinarse el líquido cefalorraquídeo previo al tratamiento para descartar neurolúes. La ceftriaxona puede ser una alternativa a la penicilina en casos de neurolúes<sup>155,156</sup>.

### Virus del herpes simple

Es la primera causa de úlceras genitales en países desarrollados y subdesarrollados<sup>157</sup>. Existen 20 millones de casos en el mundo<sup>158</sup>. La prevalencia de VHS-2 en Estocolmo es del 30,9 y del 22,7% en Inglaterra; en la población general es de 7,6% en varones y de 12,4% en mujeres. En Estados Unidos, el 22% de los adultos son positivos al VHS-2<sup>157</sup>. En España va desde el 4% en la población general<sup>159</sup> al 25% en clínicas de ITS<sup>160</sup>.

En los últimos años se ha observado un aumento del VHS-1 en lesiones genitales en países como Estados Unidos<sup>161</sup>, Israel<sup>162</sup> y Noruega<sup>163</sup>, que afectan fundamentalmente a adolescentes y adultos jóvenes. Es posible que las infecciones por VHS-1 durante la infancia hayan declinado y hay más personas seronegativas cuando son sexualmente activos. Otra posibilidad es que hubiese cepas más virulentas, pero en este caso deberían afectar a todos los grupos y una tercera explicación más pausable es el cambio de prácticas sexuales con un aumento del sexo oral-genital<sup>164</sup>.

TABLA 6. Comparación de métodos diagnósticos del herpes genital

Método diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Prueba de Tzanck	40-50	> 95
Tinción de Papanicolaou	30-40	> 95
Inmunofluorescencia directa	70-80	> 95
Cultivo	25-90	> 99
Anticuerpos neutralizantes	65-70	–
EIA directa	85-90	> 99
Inmunofluorescencia directa	> 90	> 98
PCR	> 95	> 95
Cultivo frente a M-PCR	71,8 frente a 93,2	100
HerpCheck EIA (Dupont)	68,5	–
Cultivo frente a PCR	80,9 frente a 100	–
EIA frente a PCR	65,2 frente a 100	–
Hybrid Capture III (Digene) frente a cultivo	93,2 frente a 84,1	100

EIA: enzimoimmunoanálisis; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; M-PCR: PCR multiplex.

En la tabla 6 se comparan los diferentes métodos diagnósticos del herpes genital<sup>28,37,136,165,166</sup>. La capacidad de transmisión de los VHS-1 y VHS-2 difieren, VHS-1 puede ser sembrado más fácilmente y con más altos títulos que VHS-2, ya que éste se encuentra intrínsecamente más asociado a la actina de la matriz del citosqueleto. La M-PCR puede distinguir entre VHS-1 y VHS-2; además, la PCR cuantitativa puede medir ADN de VHS en secreciones del tracto genital para establecer el título de sembrado y para evaluar el tratamiento quimioterápico<sup>167,168</sup>. Hybrid Capture III (Digene) es una prueba basada en ácidos nucleicos con amplificación de señal, con un umbral de  $5 \times 10^3$  y  $1 \times 10^4$  copias<sup>166</sup>. Para la tipificación se ha usado digestión del ADN polimerasa amplificado con PCR mediante *BglII* y *XhoI* y separación de los fragmentos por electroforesis en geles de agarosa para VHS-1 y VHS-2<sup>165</sup>.

Recientemente, se ha utilizado la PCR para cuantificar la carga viral en tiempo real y existe una PCR automatizada usando el Roche Light Cycler, que permite una confirmación rápida del diagnóstico e incrementa un 24% la detección del VHS. Frente al cultivo tiene la ventaja de un menor número de horas para su detección (24-48 h frente a 108-154 h) aunque el coste es mayor (8,20 dólares frente al 3,22-6,49 dólares pero hay que sumar 10,88 más por la serotipificación<sup>169</sup>). Es más sensible que el aislamiento por cultivo (sensibilidad del 78% del cultivo frente a la PCR) o detección de antígenos del VHS (sensibilidad del 56% de EIA frente a PCR)<sup>170</sup>. El lavado cervicovaginal es más adecuado que la torunda endocervicovaginal para detección de ADN por PCR<sup>171</sup>.

Las técnicas de detección de anticuerpos con antígenos purificados son de poco valor al no distinguir VHS-1 y VHS-2, por lo que han aparecido las técnicas de detección con antígenos específicos. Existen técnicas de referencia no comerciales como el *Western-blot*, ensayo de anticuerpos monoclonales bloqueantes, EIA de captura, inmunoblot gG<sub>2</sub>, inmunodot EIA, EIA indirecto gG<sub>2</sub> y comerciales basadas en la glucoproteína gG específica de tipo. Los métodos comerciales no parecen ser tan sensibles y específicos cuando se comparan entre ellos y con el *Western-blot*, y



su sensibilidad es baja en el primer episodio de herpes genital<sup>172-174</sup>. El plasma parece también útil como el suero para estas pruebas<sup>175</sup>. La estrategia que utilizan estas técnicas en grupos de población seleccionados contribuiría a la disminución de la diseminación de la infección, pero hay muy poca evidencia que la soporte<sup>176</sup>. Se podría considerar por tanto para confirmar un diagnóstico de herpes genital, establecer el diagnóstico en pacientes con síntomas atípicos, identificar portadores asintomáticos e identificar personas con riesgo de adquirir VHS.

Aciclovir, valaciclovir y famciclovir, en distintas dosificaciones, están recomendados por los CDC<sup>4</sup>, tanto en el tratamiento del primer episodio como de las recurrencias y como tratamiento supresor. En el caso del tratamiento del primer episodio, las pautas recomendadas pueden alargarse en su duración si la curación no es completa en 10 días. Por otro lado, valaciclovir y famciclovir probablemente sean eficaces en la proctitis herpética, pero faltan datos clínicos que lo confirmen. Las recurrencias son más frecuentes con el VHS-2 que con VHS-1. Para el tratamiento de las recurrencias puede administrarse de dos maneras: bien en cada episodio, con el fin de reducir la duración del cuadro clínico, o bien de forma continua con el fin de intentar reducir la frecuencia de éstas. Para que el tratamiento episódico de las recurrencias sea efectivo, debe iniciarse en el mismo día que se inician los síntomas o en la fase de pródomos. Por ello, el paciente debe disponer de medicación en su domicilio, y ser instruido convenientemente para el inicio precoz del autotratamiento. En el mejor de los casos, el beneficio de este tratamiento es limitado, pues consigue reducir la duración del curso clínico en 1 día<sup>177</sup>.

El tratamiento supresor reduce la frecuencia de las recurrencias entre un 70-80% entre pacientes que tienen más de seis anuales. En muchos casos, los pacientes dejan de presentarlas. En pacientes con menos recurrencias, el tratamiento es probablemente efectivo, pero no existen datos definitivos que lo prueben. Respecto a la seguridad de estos tratamientos prolongados, existe experiencia documentada de pacientes con tratamiento supresor con aciclovir durante 6 años y con valaciclovir y famciclovir durante 1 año.

Recientemente, se ha demostrado que el tratamiento diario con valaciclovir disminuye el riesgo de transmisión sexual del VHS-2 entre parejas discordantes (uno VHS-2 positivo y el otro negativo), lo cual reduce de manera significativa la detección del ADN viral por PCR en las muestras genitales, y el porcentaje de infección de las parejas negativas era significativamente menor en el grupo en que la pareja recibía tratamiento que en el grupo en que la pareja positiva recibía placebo<sup>178</sup>. Esto tiene importantes implicaciones, por lo que la FDA americana va a aprobar una nueva indicación para valaciclovir: la prevención de la transmisión sexual del VHS-2. Se plantean varias incógnitas que deberán despejarse en el futuro; si valaciclovir disminuye la transmisibilidad del VHS-2, no sabemos qué pasa con la transmisibilidad de las cepas resistentes, a las que indirectamente estaríamos ayudando en su propagación. El trabajo no aporta datos concluyentes, pues el número de cepas estudiadas es pequeño, si bien no detectaron ninguna resistencia al aciclovir. Estas son raras en pacientes inmunocompetentes y presentan una tendencia estable. Así, en datos de los CDC, sólo el 0,2% de los VHS-2

genitales presentaban resistencia a aciclovir, estando relacionada con el uso oral y tópico de aciclovir<sup>179</sup>.

Por otra parte, este estudio abre un campo del máximo interés, pues si se reduce la transmisibilidad del VHS-2, estamos incidiendo en la principal causa de úlcera genital tanto en el mundo desarrollado como en los países en desarrollo. La prevalencia del VHS-2 en mujeres jóvenes en Uganda<sup>180</sup> es del 61%, y entre prostitutas de la India<sup>181</sup>, del 81%. Puesto que existe una clara relación entre prevalencia de úlceras genitales por VHS-2 y transmisión heterosexual del VIH, están sentadas las bases para el diseño de un estudio que evalúe si la disminución de la replicación viral que consigue valaciclovir, disminuye la transmisibilidad del VIH. El beneficio de disminuir la transmisibilidad del VIH mediante la prevención de la úlcera genital por VHS-2 son indudables<sup>182</sup>.

Aunque la resistencia a aciclovir no supone un problema en el momento actual para los individuos inmunocompetentes, no ocurre lo mismo en el caso de los pacientes infectados por el VIH y sometidos a tratamiento con aciclovir, donde el porcentaje de cepas resistentes se eleva al 6%<sup>183</sup>. En estos casos, existen diversas alternativas. Foscarnet ha probado su eficacia en estos casos<sup>184</sup>, aunque debe administrarse en forma intravenosa, la administración tópica no ha demostrado ser eficaz<sup>185</sup>, y la administración oral no es posible por su escasa absorción. También se han descrito resistencias a foscarnet, solas o asociadas a resistencia a aciclovir<sup>186,187</sup>. Otras posibilidades terapéuticas son cidofovir, trifluridina e interferón<sup>188</sup>. En investigación hay nuevos fármacos como lobucavir, crofelemer, edoxudine y resiquimod. También se ha descrito una formulación de aciclovir en micropartículas que controla su liberación, y permiten prolongar la vida media plasmática, aunque aún no se ha probado si ello supone beneficios clínicos<sup>189</sup>.

Las vacunas para los virus herpes, han sido objeto de estudio desde hace décadas, pero no se han podido conseguir beneficios en la prevención de la infección. La inmunidad humoral parece poco efectiva para evitar la infección en mucosas, siendo trascendental el papel que desempeña la inmunidad celular. Los principales esfuerzos se han llevado a cabo con glucoproteínas recombinantes de envuelta del VHS-2, tanto la glucoproteína B como la D. Un ensayo con vacuna recombinante de glucoproteína D2, mostró eficacia en la prevención de VHS-1 y VHS-2 en mujeres seronegativas para ambos virus, aunque la protección no fue total. Otras líneas de investigación también trabajan con virus vivos vectores de proteínas herpéticas, virus herpes vivos atenuados y vacunas basadas en plásmidos de ADN que codifican proteínas inmunogénicas del virus herpes<sup>190</sup>.

### Donovanosis

Es una infección que cursa con úlceras crónicas y linfadenopatía regional, y cuyo agente responsable es un bacilo gramnegativo intracelular: *C. granulomatis*. La enfermedad es endémica en la India, Papúa-Nueva Guinea, Australia y África del Sur. El diagnóstico es muy difícil, debido a la dificultad para cultivarlo, por lo que el diagnóstico se basa en la visualización de los cuerpos de Donovan en biopsias de las lesiones. Esta infección ha sido objeto de interés renovado, debido a las investigaciones llevadas a cabo en Sudáfrica como consecuencia de un brote de esta

enfermedad en la región de Natal entre los años 1988 y 1997. Para su diagnóstico, se contaba con el cultivo<sup>191</sup> descrito desde 1962, pero este patógeno llevaba 30 años sin ser aislado en ningún lugar del mundo. Por fin pudo ser cultivado por un grupo sudafricano<sup>192-194</sup>, desarrollando de forma paralela junto con investigadores australianos, un método diagnóstico basado en una PCR colorimétrica<sup>195</sup>. En la tabla 7 se comparan los métodos diagnósticos<sup>37,195</sup>. Del análisis filogenético del organismo se deduce su proximidad con el género *Klebsiella*, por lo que se propone la reclasificación como *K. granulomatis* comb nov.<sup>196,197</sup>. *C. granulomatis* no tiene los genes regulón de la sucrosa (presente en *Klebsiella*) y puede diferenciarse de esta manera<sup>198</sup>.

También se ha establecido que la azitromicina es el tratamiento de elección, aunque presenta el inconveniente de su elevado coste, inalcanzable en bolsas de pobreza en países en desarrollo. Las recomendaciones de los CDC<sup>4</sup> incluyen como régimen recomendado doxiciclina o cotrimoxazol durante 3 semanas, siendo alternativas ciprofloxacino, eritromicina o azitromicina, todas durante 3 semanas.

## Virus del papiloma humano

Se han descrito 120 tipos de papilomavirus, de los cuales más de 30 infectan el epitelio escamoso del tracto genital. El resultado de la infección es un amplio espectro de cuadros clínicos que van desde el estado asintomático al carcinoma invasivo. Las verrugas visibles generalmente están causadas por los tipos 6 y 11, considerados "de bajo riesgo", pues rara vez se asocian con carcinoma invasivo. Los tipos 16, 18, 31, 33 y 35 se asocian a carcinoma en diferentes localizaciones genitales y se consideran "de alto riesgo". Estos tipos en ocasiones pueden encontrarse en verrugas visibles, pero siempre es importante recordar que la infección puede ser simultánea por varios tipos, y que el paciente que ha sido infectado por un papiloma de bajo riesgo, pudo haber estado expuesto a un tipo de alto riesgo. Por ello, todos los pacientes con verrugas genitales deben de considerarse como de riesgo para padecer neoplasia.

En esta revisión nos centramos exclusivamente en las verrugas genitales, puesto que el estudio de los procesos neoplásicos desbordaría la extensión y el objetivo de este artículo, mereciendo por sí misma una revisión específica.

El virus del papiloma humano se calcula que produce 270 millones de casos diagnosticados por presencia de ADN viral, 27 millones con condilomas genitales, 27 con lesiones de bajo grado, 1,5 lesiones de alto grado y 0,4 carcinoma invasor de cérvix<sup>199</sup>. En prostitutas de Oviedo (Asturias) se pasó del 5,78% en 1986 al 18,69% en el año 2001 (datos no publicados) y en población general en España es del 3%, siendo el número de parejas sexuales el mayor determinante de la infección por virus del papiloma humano (VPH)<sup>200</sup>. En un estudio reciente<sup>201</sup>, la prevalencia en muestras ginecológicas en prostitutas en Oviedo fue del 39,4%, similar a lo encontrado en otros países como Dinamarca<sup>202</sup> y la prevalencia es 10 veces más elevada que en la población general<sup>203</sup>, estas diferencias son consistentes con el bajo nivel de infección en población general en España<sup>200</sup>. En Estados Unidos hay 100 casos nuevos por 100.000 habitantes con un 10% en países occidentales y

TABLA 7. Comparación de métodos diagnósticos de donovanosis

Método diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Tinción directa/Wright-Giemsa	40-50	< 50
Cultivo	5-10	> 99
PCR	No comercial	No comercial

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

15% en mujeres en países en vías de desarrollo. La prevalencia en HSH en Holanda fue del 23,5% en infectados por el VIH y del 15,8% en seronegativos cuando se investigó en el surco coronario del glande y del 64,7 y 32,8% en ano, respectivamente. En ano se asoció con infección por clamidias, gonococos o VHS<sup>204</sup>. La presencia en prostitutas de VPH en el ano, requiere estudios que evalúen el cribado del cáncer anogenital en población de alto riesgo<sup>201</sup>.

En relación al diagnóstico, el cultivo es poco eficiente, y la serología tiene poco valor, porque las infecciones pueden ser transitorias y por varios tipos distintos. Por ello, el diagnóstico se basa en pruebas moleculares, entre las que tenemos: hibridación líquida<sup>205</sup> (Hybrid Capture, Digene), hibridación *Southern* y *Dot-blot* con sondas específicas<sup>206,207</sup>, PCR específica para cada genotipo usando "multiplex PCR"<sup>208</sup>, y PCR basada en un cebador común a los diferentes genotipos<sup>209</sup>.

Si se ha realizado este último método, y ya se dispone de material amplificado, la identificación de los genotipos puede realizarse mediante secuenciación, estudio del polimorfismo de los fragmentos generados mediante enzimas de restricción<sup>210</sup> (RFLP) o mediante hibridación con sondas tipo específicas, pudiendo hibridar mediante formato *Dot-blot*, micropocillo o en línea<sup>211</sup> (LIPA, Innogenetics). Tres estudios demuestran que los niveles de detección del virus son idénticos en muestras de cérvix y vaginales por lo que esta última es una alternativa válida<sup>201,212,213</sup>.

El objetivo primordial del tratamiento de las verrugas genitales es conseguir que las lesiones visibles y las sintomáticas desaparezcan. Dejadas sin tratar, en ocasiones pueden desaparecer solas, pero también pueden permanecer inalterables o incluso crecer. El efecto del tratamiento sobre la infectividad no se conoce con exactitud, aunque parece que se reduce.

Existen diversas posibilidades de tratamiento, que pueden clasificarse según sean aplicadas por el paciente, aplicadas por el médico y las quirúrgicas. No se ha demostrado que unas opciones sean mejores que otras y la elección debe basarse en la experiencia del facultativo, su localización y extensión, disponibilidades terapéuticas y las preferencias del paciente.

En general, puede afirmarse que el tratamiento de las verrugas genitales no es satisfactorio, con independencia del método empleado, pues si bien la respuesta inicial es elevada (50-75%), las recurrencias son frecuentes. Esto es lógico si se piensa que la base de los tratamientos es la citodestrucción química o quirúrgica, por lo que no puede asegurarse la eliminación total de todas las células infectadas. Solo interferón e imiquimod tienen mecanismo de acción inmunomodulador. En verrugas externas se utiliza: aplicado por el paciente, podofilino 0,5% o imiquimod 5% en crema; aplicado por el facultativo, podofilino en resina al 10-25% o ácido tricloro acético o crioterapia o escisión

quirúrgica y son alternativa al interferón intralesional o a la cirugía con láser. En las verrugas vaginales y anales: crioterapia con nitrógeno líquido o ácido tricloro acético. En verrugas uretrales: crioterapia con nitrógeno líquido o podofilino al 10-25%. Imiquimod presenta resultados iniciales similares a otras opciones<sup>214</sup>, si bien parece que presenta menores recurrencias<sup>215</sup>.

Otro campo de interés es el de las vacunas, tanto como prevención del cáncer genital como tratamiento inmunológico de las verrugas y del cáncer de cérvix. Así, se ha ensayado una proteína de fusión del papilomavirus 6 y ha demostrado ser segura e inmunogénica, pero en ensayos clínicos no ha demostrado eficacia sobre verrugas genitales<sup>216</sup>. Respecto al cáncer de cérvix, los estudios<sup>217</sup> se centran en las oncoproteínas E6 y E7 de los virus del papiloma 16 y 18, habiéndose ensayado una vacuna<sup>218,219</sup> basada en el péptido E7 del virus del papiloma 16.

Otro aspecto de interés es el papel del condón en la prevención de estas enfermedades, y aunque no existen datos concluyentes, parece que, si bien no evita la infección por papilomavirus, puede reducir el riesgo de padecer verrugas genitales, neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y carcinoma de cérvix invasivo<sup>220</sup>.

## Molluscum contagiosum

Es un virus de la familia *Poxviridae* que produce pápulas o nódulos umbilicados en la epidermis cutánea. Se trata de una infección benigna que afecta con frecuencia a niños, pero que también se transmite por vía sexual, siendo reconocida como una ITS. Su incidencia está en aumento<sup>221</sup>. Las lesiones tienden espontáneamente a la curación en un período variable que puede oscilar entre 6 meses y 5 años, aunque en individuos con deficiencias inmunológicas, como las derivadas por la infección del VIH, estas lesiones pueden prolongarse durante largos períodos.

En general, se recomienda realizar tratamiento con el fin de reducir la transmisibilidad, evitar la autoinoculación y mejorar la calidad de vida del paciente debido a que pueden producir molestias en las relaciones sexuales y provocar problemas psicológicos. El esquema de tratamiento es similar al del virus del papiloma humano y existen tratamientos en los que se puede aplicar el propio paciente, como

podofilino 0,5%, ácido retinoico e imiquimod<sup>222</sup> al 5%, mientras que otras opciones deben ser administradas por el médico, como la resina de podofilino (10-25%), el ácido tricloro acético, criocirugía, curetaje o electrocirugía<sup>223</sup>.

## Vulvovaginitis y vaginosis

### Vaginosis bacteriana

Aunque no es una ITS, es una de las causas más prevalentes de leucorrea y es un fuerte predictor de infección por gonococo y clamidias<sup>224</sup>. En prostitutas de Oviedo en el año 2001, presentaban vaginosis el 12,73% (datos no publicados). En las gestantes se asocia a rotura prematura de membranas, prematuridad, aborto espontáneo y endometritis puerperal<sup>225</sup>. Puesto que hasta el 50% de las mujeres que cumplen criterios de vaginosis están asintomáticas, se establece el problema de tratar sólo los casos con síntomas, o tratar también los asintomáticos (y en este caso, debería realizarse una búsqueda activa de casos asintomáticos).

Se ha demostrado que las mujeres con elevado riesgo de las complicaciones obstétricas asociadas a la vaginosis por haberlas padecido en gestaciones previas, se benefician de pruebas de cribado para el diagnóstico de la vaginosis y su posterior tratamiento, disminuyendo el riesgo de presentar de nuevo estas complicaciones<sup>226</sup>. Sin embargo, algunos estudios desaconsejan la búsqueda activa de casos de vaginosis en mujeres gestantes asintomáticas sin factores de riesgo, puesto que no se disminuye el riesgo de complicaciones<sup>227,228</sup>.

La vaginosis bacteriana también se relaciona con patología ginecológica. Se ha encontrado microbiota característica de vaginosis en endometrio y trompas de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica, y la vaginosis bacteriana se ha asociado con endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica después de practicar procedimientos invasivos como histerectomía, biopsia endometrial, histerosalpingografía, colocación de dispositivo intrauterino (DIU), cesárea y legrado. El tratamiento profiláctico previo reduce estos riesgos<sup>229</sup>.

Para el diagnóstico de la vaginosis bacteriana se ha utilizado clásicamente los criterios de Amsel<sup>230</sup> o Nugent<sup>231</sup>: exudado vaginal fino, homogéneo, blanco, adherente y uniforme; pH vaginal > 4,5; prueba del KOH al 10% con olor a pescado y más del 20% de células pista o células clave al microscopio. En años recientes han aparecido métodos comerciales que detectan el pH, enzimas de *Gardnerella vaginalis* o su ADN como: FemExam pH, Amines Test Card (con el anterior detectan pH y trimetilamina), FemExam PIP Activity test Card (identifica una enzima expresada por *G. vaginalis*) y Affirm VP III Microbial Identification test (sonda de ADN para *G. vaginalis*, *Candida* y *Trichomonas*). Otra prueba cromogénica es el BVBlue system (Gryphus Diagnostics, LLC) que detecta de forma presuntiva en 10 min la presencia de una elevación del enzima sialidasa en muestras vaginales<sup>232</sup>. En la tabla 8 se compara la sensibilidad y especificidad de estos métodos<sup>37,232</sup>.

Las pautas de tratamiento propugnadas por los CDC<sup>4</sup> incluyen metronidazol, bien 500 mg orales dos veces al día durante 7 días o en gel al 0,75% durante 5 días, y clindamicina crema al 2% intravaginal durante 7 días. Las monodosis de metronidazol o clindamicina oral son menos

TABLA 8. Comparación de métodos diagnósticos de vaginosis bacteriana

Método diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Examen en fresco/salino	70-90, 72-89	95-100, 71-95
Tinción de Gram	60-80	95-100
pH	75-80	60-70
Cultivo	80-90	> 99
Sonda ADN	> 90	> 99
Rapid pH (FemCard)	80-85	85-90
Rapid Amine (Femcard)	85-90	85-90
Rapid PIP ( <i>G. vaginalis</i> )	80-85	90-92
BVBlue system frente a T. Gram y criterios de Amsel*	91,7 frente a 50	97,8 frente a 99,5

\*VPP, 91,7% frente a 100%; VPN, 97,8% frente a 88,2%.  
VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

efectivas. En la mujer gestante, se recomienda metronidazol oral 250 mg cada 8 h durante 7 días o clindamicina oral 300 mg cada 12 h durante 7 días. La clindamicina tiene mejor actividad que metronidazol frente a *M. hominis*, *Mobiluncus* spp. y *G. vaginalis*, pero el metronidazol tiene la ventaja de no afectar a los lactobacilos<sup>233</sup>. En un estudio comparativo se observó que el metronidazol 400-500 mg, 2 veces al día/7 días es igual que la crema vaginal de clindamicina diaria 3-7 días y el gel de metronidazol vaginal 1-2 veces al día durante 5 días<sup>234</sup>.

El uso de probiotas para reemplazar la microbiota vaginal se ha realizado tanto por vía oral como intravaginal, pero al no ser cepas vaginales las utilizadas en el yogur, se adhieren peor<sup>233</sup>. En un estudio de lactobacilos vaginales se ha visto que tienen compuestos bactericidas incluyendo ácidos orgánicos (que bajan el pH vaginal), peróxido de hidrógeno, sustancias de tipo bacteriocina y posiblemente biosurfactantes<sup>235</sup>. En tres cepas vaginales seleccionadas de *Lactobacillus acidophilus*, *L. gasseri* y *L. jensenii* presentaron autoagregación y adherencia a células epiteliales vaginales desplazando a patógenos como *G. vaginalis* o *Streptococcus agalactiae* por competición de glucolípidos, que son las dianas de lactobacilos en las células vaginales<sup>236</sup>. En este momento faltan estudios que utilicen lactobacilos vaginales productores de peróxido de hidrógeno y de otras propiedades que impidan la colonización de patógenos como *G. vaginalis*.

También se han utilizado métodos para mantener el pH con gel de lactato 3 días, inmediatamente después de la menstruación durante 6 meses con un 88% de aclaramiento frente al 10% en el grupo placebo<sup>237</sup>.

Una cuestión no aclarada es si una aproximación combinada de antibióticos y lactato es mejor para el tratamiento<sup>233</sup>. Un pequeño estudio con metronidazol oral seguido por tabletas vaginales de lactato se comparó a no utilizar tabletas de lactato, mejorando la microbiota del 94% en el primer grupo frente al 71% en el segundo<sup>238</sup>. Otro pequeño estudio comparó tinidazol, 2 g por vía oral seguido por gel vaginal ácido 3 semanas, con crema vaginal de clindamicina al 2% (5 g por noche) durante 7 noches. A las 4 semanas la curación fue del 94 y 77%, respectivamente<sup>239</sup>.

### Candidiasis vulvovaginal

Aunque tampoco se considera una ITS, su frecuencia es elevada en prostitutas en nuestro medio (prevalencia del 13,15% en el año 2001) (datos no publicados). En la tabla 9 se comparan los métodos diagnósticos<sup>37</sup>.

El principal avance que se ha producido en los últimos años en el tratamiento de las candidiasis vulvovaginales es su clasificación en complicada o no complicada, basándose en criterios de presentación clínica, especie aislada,

condiciones del hospedador y respuesta al tratamiento (tabla 10).

Los casos no complicados responden bien a los tratamientos tópicos de corta duración o monodosis con azoles. Cualquier pauta de azoles tópicos es correcta, siendo estos más efectivos que la nistatina, que también tiene indicación para este uso. También puede usarse ciclopirox olamina<sup>240</sup>. Existe la alternativa oral, que se ofrecerá a la paciente para que decida por la pauta más cómoda (oral o tópica). Fluconazol (150 mg oral, en dosis única) e itraconazol (200 mg 2 veces al día o 200 mg al día durante 3 días) son opciones por vía oral con la misma eficacia que los tratamientos tópicos<sup>241</sup>.

La candidiasis vulvovaginal se origina habitualmente por cepas propias de cada paciente<sup>242</sup>, pero la transmisión sexual es posible. Por ello, sólo se recomienda tratar a la pareja sexual cuando presente balanitis candidiásica. El tratamiento de la balanitis candidiásica puede realizarse tanto con azoles tópicos o bien con fluconazol 150 mg oral en dosis única si la extensión es mayor y queremos administrar tratamiento sistémico.

En el caso de las candidiasis vulvovaginales complicadas, debe analizarse el factor que determina esta condición, aunque como regla general deben emplearse pautas largas.

Si se trata de una candidiasis de presentación grave, pueden emplearse tanto azoles tópicos durante 7-14 días o 2 dosis de 150 mg de fluconazol separadas 72 h<sup>243</sup>. Para mujeres con diabetes no controlada, o tratamientos crónicos con corticoides, deben seguirse las mismas indicaciones que en el caso anterior, mientras que si se trata de una gestante, sólo están indicados los azoles tópicos durante 7 días. En el caso de infección por el VIH, tampoco difieren de este esquema. La colonización y los síntomas son más frecuentes cuanto mayor es la inmunodepresión, por lo que se han propuesto tratamientos profilácticos con fluconazol en dosis de 200 mg a la semana, aunque no se recomienda de forma sistemática en todas las infectadas, puesto que no todas presentan el mismo riesgo de presentar síntomas y, además, los tratamientos con azoles sistémicos

TABLA 9. Comparación de métodos de diagnóstico de candidiasis vulvovaginal

Método diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Examen en fresco/KOH 10%	40-60, 54-80	> 99, 96
Cultivo	70-80	> 99
Aglutinación por látex	71-81	96-98
Sonda ADN	85-90	> 99

TABLA 10. Características de la candidiasis vulvovaginal complicada y no complicada

Características	No complicada	Complicada
Presentación	Esporádica, infrecuente	Recurrente (> 4 veces al año)
Hospedador	Esporádica, infrecuente	Diabetes no controlada, enfermedad debilitante, gestación, inmunodepresión
Microbiología	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida no albicans</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Severidad	Leve, moderada	Severa (edema, eritema extenso, excoriación, fisuras)

La presencia de un único factor de la columna complicada permite su clasificación como tal, mientras que sólo puede definirse como no complicada si cumple simultáneamente los cuatro criterios.

micos en mujeres infectadas por el VIH, selecciona especies no-*albicans* en la vagina.

Las candidiasis vulvovaginales recurrentes son las que se presentan de forma sintomática en cuatro o más ocasiones al año. Como primer paso en el tratamiento de este cuadro, es importante su confirmación microbiológica, e intentar conocer el mecanismo causal o predisponente, para intentar actuar sobre él. En la mayoría de las ocasiones, la levadura aislada es *C. albicans*, en las que la resistencia a los azoles es muy rara<sup>244</sup>. Si no puede determinarse el factor desencadenante, se considera que se trata de un cuadro recurrente idiopático. El esquema general de tratamiento de los casos complicados también se aplica en los casos recurrentes, pero para mantener la remisión, y una vez finalizado el tratamiento del caso agudo, debe iniciarse un tratamiento de mantenimiento durante 6 meses: clotrimazol, 500 mg en supositorio vaginal una vez a la semana; fluconazol, 100-150 mg oral en dosis única semanal; itraconazol, 400 mg en dosis única mensual o 100 mg dosis diaria; ketoconazol, 100 mg orales diarios. Si se administra ketoconazol debe vigilarse la toxicidad hepática. En un 30-40% de los casos, al suspender el tratamiento de mantenimiento, vuelven a aparecer los síntomas. Es importante recordar que en la patogenia de este proceso intervienen factores inmunológicos, y que las reinfecciones por reservorio en la pareja, así como las cepas de *C. albicans* resistentes a los azoles, aunque son factores posibles, no justifican la gran mayoría de los casos. Recientemente se ha encontrado que existen niveles reducidos de lectina unida a manosa y presencia de un polimorfismo en el codón 54 de lectina unida a manosa<sup>245</sup>. Parece también que hay una mayor colonización de sitios extragenitales<sup>246</sup>.

El aislamiento de una levadura distinta de *C. albicans*, también clasifica al cuadro como complicado. Si bien hay autores que afirman que las especies no *albicans* son cada vez más frecuentes<sup>247</sup>, en nuestro estudio de 11 años no se encuentran variaciones significativas<sup>248</sup>. Ha sido suficien-

temente establecido por diversos autores que las especies no *albicans* son más resistentes a los azoles que *C. albicans*, sobre todo *C. krusei*, que es insensible a fluconazol, *C. glabrata* y *S. cerevisiae*<sup>249</sup>. Excepto con *C. krusei*, con las demás levaduras puede intentarse una pauta de 14 días con azoles, puesto que la resistencia a los azoles, siendo frecuente, no ocurre en todos los aislamientos. En el caso de nueva recurrencia, el compuesto que ofrece mejores resultados es el ácido bórico, que debe ser preparado en la farmacia como óvulos de gelatina conteniendo en su interior 600 mg del compuesto. Se administra un óvulo diario intravaginal durante 2 semanas, con lo que se consigue la erradicación en el 70% de los casos. En ocasiones, se produce de nuevo recurrencia, por lo que después del tratamiento agudo se aconseja tratamiento de mantenimiento, un óvulo semanal, pero no está establecida su duración, existiendo el problema de su posible teratogenicidad, demostrada en ratones en dosis elevadas. No está bien establecido el método de detección de sensibilidad al ácido bórico<sup>250</sup>.

Un aspecto que ha perdido actualidad con el paso de los años es la utilidad del yogur como tratamiento de estos procesos. Desde los estudios de Hilton que aconsejan su ingesta<sup>251</sup>, o promoviendo la administración de óvulos conteniendo *Lactobacillus*<sup>252</sup>, no han aparecido estudios controlados que aporten evidencias de su utilidad, en contraste con el auge que han experimentado los alimentos probióticos.

### *Trichomonas vaginalis*

Se calcula que hay unos 170 millones de casos nuevos en el mundo y en Europa unos 5,53 millones<sup>3,33</sup>. La tendencia en los últimos años ha sido un descenso en los países occidentales, pero la prevalencia en países subdesarrollados se mantiene elevada, entre el 15-20%<sup>253,254</sup>. En España, la tendencia ha sido similar a los países de nuestro entorno como Francia<sup>255,256</sup>; así, en uretritis masculinas<sup>34</sup> pasó desde una prevalencia del 1,4% en 1986 al 0,9% en el año 2000 (prevalencia global del 1,1%), aunque suponiendo una sensibilidad del cultivo en comparación con la PCR del 70% la cifra real rondaría el 1,6%. Las cifras en los países occidentales representan menos del 5% del total de casos de uretritis<sup>257</sup>. El perfil del paciente con tricomoniasis en nuestro medio es un varón de más de 30 años, que en un tercio de los casos presenta una uretritis asintomática<sup>34</sup>. En las prostitutas la prevalencia pasó del 7,03% en 1986 al 3,43% en el año 2001 (datos no publicados).

En la tabla 11 se detallan los distintos métodos diagnósticos<sup>37,73,258-268</sup>. De los métodos moleculares existen métodos comerciales como una sonda ADN que detecta *Trichomonas*, *G. vaginalis* y *Candida* (Affirm VP III, Becton-Dickinson). Para *Trichomonas* es una sonda híbrida con ARN que incorpora sondas captura y colorimétrico en una cuenta embebida en una pequeña tarjeta (está automatizada, se realiza en menos de 45 min, y la sensibilidad es del 90-98% frente al examen en fresco y al cultivo)<sup>269</sup>. Los métodos no comerciales son PCR caseras utilizadas en exudado vaginal<sup>270</sup>, orina<sup>73</sup>, introito vaginal<sup>267</sup>, vagina distal<sup>268</sup> y tampones<sup>271</sup>. La muestra de tampones se vio superior al fresco<sup>73</sup>, a la PCR en orina<sup>73</sup> y cultivo<sup>268, 271</sup>, y superior al fresco (36%) y cultivo (70%)<sup>269</sup>. La PCR en un solo tubo es tan rápida y sensible como el cultivo y se realiza en

TABLA 11. Comparación de métodos diagnósticos de las tricomoniasis

Método diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Examen en fresco	62-92, 38-82, 50-75	99-100
Cultivo (medio de Diamond o Roiron, InPouch TV test)	80-90	> 99
Agglutinación látex (Quick-Trich, Integrated Diagn)	95,0	100,0
EIA	90-95	97,5- > 99
Inmunofluorescencia		
T. VAG DFA kit (Integrated Diagn)	85-90, 80-6-97	> 99, 98,6-100
Merifluor-Trichomonas (Meridian Diagnostic)	77,0	96,6
Sondas de ADN (Affirm VP III, Becton-Dickinson)	83- > 95	> 99, 100
PCR		
Torunda vaginal	93,5- > 95	> 99-100
Orina	87-90	> 99
PCR tiempo real		
Orina	90,1	100,0
Xenotopo	90,0	92,5

EIA: enzimoimmunoanálisis; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

6 h<sup>272</sup>. La PCR en tiempo real no requiere detección post-amplificación de productos y es menos laboriosa y da menos errores<sup>273</sup>. Crucitti T et al<sup>274</sup> comparan la PCR con diferentes cebadores: TVA5/TVA6 de Riley, TVK3/TVK7 de Kegne, BTUB9/BTUB2 de Madico, IP1/IP2 de Shiao y TV1/TV2 de Mayta para una prevalencia del 20% por PCR y 7% por cultivo con una sensibilidad del 89,2% para TVK3/TVK7 y la más baja (60,2%) para TV1/TV2 con lo que la sensibilidad es más baja de lo encontrado en otros estudios y por tanto es necesario estudios multilaboratorios para ver estas discrepancias.

El cultivo es el patrón oro pero requiere 2-7 días mientras que el cultivo InPouch aumenta la viabilidad 21 días y es estable a temperatura ambiente hasta 6 meses, permitiendo la visualización directa. El método más reciente es el Xenotope (Xenotope Diagn), sistema basado en la detección de antígenos de *Trichomonas* mediante anticuerpos monoclonales, que se realiza en 10 min detectando 10-100 *Trichomonas* en 0,5 ml de líquido vaginal y que es comparable al cultivo y, por tanto, peor que la PCR<sup>259</sup>.

Dentro de los métodos de tipificación molecular se ha realizado una técnica de ADN de polimorfismo amplificado al azar (RAPD) en la que se observaron relaciones genéticas entre origen geográfico, resistencia al metronidazol y gravedad de la enfermedad, pero no a la virulencia.

Las opciones de tratamiento de las tricomoniasis han sido extensamente revisadas por nuestro grupo<sup>275</sup>. Puesto que la realización de pruebas de susceptibilidad a *T. vaginalis* no está generalizada, los datos sobre la epidemiología de las resistencias son limitados<sup>275,276</sup>. Los CDC estiman que el 5% de todas las *Trichomonas* aisladas presentan algún nivel de resistencia<sup>277</sup>. En España los datos disponibles estiman un 2,2%<sup>278</sup>.

## Ladillas

La infestación por *Phthirus pubis* se adquiere por contacto sexual, y supone una incidencia nada desdeñable en las consultas de ITS. En un reciente estudio epidemiológico llevado a cabo en España<sup>279</sup>, la incidencia en pacientes que acudían a una consulta de ITS fue del 2,2%, con variaciones interanuales entre el 1,3 y el 4,6%. Presenta mayor incidencia en varones que en mujeres, y es significativamente más frecuente en varones homosexuales que en heterosexuales. Es importante señalar que al igual que ocurre en otras ITS, su diagnóstico debe servir de aviso para la búsqueda de otras ITS, que se encuentran asociadas entre un 31 y un 46% de los casos<sup>279,280</sup>.

Los tratamientos recomendados incluyen permetrina en crema al 1%, piretrinas con piperonil butóxido aplicado durante 10 min o lindano al 1% en champú aplicado durante 4 min antes de aclarar. La anemia aplásica producida por la toxicidad del lindano no se ha informado en ningún caso respetando el tiempo de aplicación de 4 min. No se recomienda en gestantes, lactancia y niños menores de 2 años. Se ha descrito resistencia al lindano, derivada de la aplicación de cantidades insuficientes en forma de champú<sup>281</sup>, aunque las recurrencias pueden deberse con mayor frecuencia a la aplicación incorrecta más que a la resistencia. El aumento de las resistencias que se observa en los piojos de la cabeza *Pediculus humanus* var. *capitis*,

es un elemento de preocupación puesto que se desconoce qué trascendencia traerá para las ladillas del pubis, pero que obliga a estar en alerta para detectar su aparición.

## Sarna

Está causada por *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, un parásito humano obligado que excava túneles en el estrato córneo de la piel, y se transmite por contacto directo, por lo que la estrecha convivencia y el contacto sexual son causas de contagio. Las características epidemiológicas de la sarna en pacientes que acuden a una consulta de ITS, fue analizada en la consulta de Gijón (Asturias) prospectivamente en los últimos 15 años (datos enviados para publicación), encontrando una incidencia del 1,5%, significativamente más frecuente en varones que en mujeres, y en HSH que en heterosexuales. Es más frecuente en otoño e invierno que en primavera y verano. No hubo asociación estadística con otras ITS, aunque el 51,8% de los casos con sarna tenían otra ITS.

El tratamiento recomendado por los CDC<sup>4</sup> es permetrina en crema al 2% aplicada a todas las áreas del cuerpo durante 8-14 h. Son alternativa la ivermectina oral (200 µg/kg/dosis, en 2 dosis separadas 2 semanas), y lindano al 1% aplicado durante 8 h. Debido a sus posibles efectos tóxicos, no se recomienda usar lindano después de haber tomado un baño, si existe dermatitis extensa, gestación, lactancia ni en menores de 2 años. Aunque se ha descrito resistencia la lindano<sup>282,283</sup>, la mayoría de las recurrencias se deben a fallos en la aplicación por parte del paciente, en ocasiones derivadas de una mala explicación o de dificultades para comprender las condiciones de aplicación del producto. La ivermectina se reserva para los casos graves y extensos (sarna noruega), sola o asociada a permetrina.

## Otros patógenos genitales

Aunque no se reconocen como productores de ITS clásicas, existen otros organismos con diversos grados de implicación en enfermedades genitales y con posible transmisión sexual que deben ser recordados<sup>284</sup>. *Haemophilus* spp. se ha aislado como único patógeno en casos de uretritis, epidídimo-orquitis, vaginitis-cervicitis y abscesos de Bartholino<sup>285</sup>, y recientemente se ha relacionado a *H. influenzae* con vulvovaginitis recurrente<sup>286</sup>. *N. meningitidis* puede producir vaginitis<sup>287</sup>, infección anal en homosexuales<sup>288</sup> y uretritis<sup>289,290</sup>, y se ha demostrado la posibilidad de adquisición por mecanismo oral-genital<sup>291</sup>. En varones homosexuales también se ha implicado a *Escherichia coli* como productor de uretritis<sup>292</sup>, mientras que el papel de *Weeksella virosa* como patógeno genital sigue sin aclararse<sup>293</sup>. Del mismo modo que *S. scabiei* o *P. pubis* se transmiten durante las relaciones sexuales, también puede adquirirse *tinea cruris*, por lo que esta infección adquiere especial relevancia epidemiológica en las mujeres que practican la prostitución, y debe estar en la mente de todos aquellos que atienden consultas de ITS<sup>294</sup>. Finalmente, también existen procesos como las enfermedades tropicales que pueden tener manifestaciones genitales<sup>295</sup>.

## Bibliografía

1. García Pérez A, Del Río de la Torre E. Los orígenes de la enseñanza de la Dermatología en España. *Actas Dermosifilogr* 1997;88:421-33.
2. Castejón Bolea R. La aparición de la Dermatología y Venereología como disciplina médica en España. *Rev Intern Dermatol & Dermocosm Clin* 2000; 3:444-9.
3. Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DHL, Berkley SF, Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex Trans Infect* 1998;(Suppl 1):512-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(No. RR-6).
5. Radcliffe KW. Introduction. European STD guidelines. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):2-3.
6. Van Voorst Vader PC, Radcliffe KW. European guideline for the organization of a consultation for sexually transmitted diseases. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):4-6.
7. Thorvaldsen J. European guideline for testing for HIV infection. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):7-13.
8. Goh BT, Van Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):14-26.
9. Bignell CJ. European guideline for the management of gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):27-9.
10. Stary A. European guideline for the management of chlamydial infection. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):30-3.
11. Patel R, Barton SE, Brown D, Cowan FM, Kinghorn GR, Munday PE, et al. European guideline for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):34-9.
12. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European guideline for the management of anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2001; 12(Suppl 3):40-7.
13. Brook MG. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):48-57.
14. Scott GR. European guideline for the management of scabies. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):58-61.
15. Scott GR. European guideline for the management of pediculosis pubis. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):62.
16. Horner PJ. European guideline for the management of urethritis. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):63-7.
17. Edwards SK. European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):68-72.
18. Sherrard J. European guideline for the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):73-7.
19. Roest RW, Van der Meijden WI. European guideline for the management of tropical genito-ulcerative diseases. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):78-83.
20. Ross JD. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease and perihepatitis. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):84-7.
21. Horner PJ. European guideline for the management of epididymo-orchitis and syndromic management of acute scrotal swelling. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):88-93.
22. Carlin EM, Keat AC. European guideline for the management of sexually acquired reactive arthritis. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):94-102.
23. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 1998;281:375-88.
24. Stephens RS, Kalman S, Lammel C, Fan J, Marathe R, Aravind L, et al. Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: *Chlamydia trachomatis*. *Science* 1998;282:754-9.
25. Hobbs MM, Leonardi MJ, Zaretsky FR, Wang TH, Kawula TH. Organization of the *Haemophilus ducreyi* 35000 chromosome. *Microbiology* 1996; 142:2587-94.
26. Glass JI, Lefkowitz EJ, Glass JS, Heiner CR, Chen EY, Cassell GH. The complete sequence of the mucosal pathogen *Ureaplasma urealyticum*. *Nature* 2000;407:757-62.
27. Fraser CM, Gocayne JD, White O, Adams MD, Clayton RA, Fleischmann RD, et al. The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science* 1995;270:397-403.
28. Black CM, Morse SA. The use of molecular techniques for the diagnosis and epidemiologic study of sexually transmitted infections. *Curr Infect Dis Reports* 2000;2:31-43.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(RR-15):1-40.
30. Grimes DA, Schiltz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet* 2002;359:881-4.
31. Zenilman JM, Miller WC, Gaydos C, Rogers SM, Tuner F. LCR testing for gonorrhea and chlamydia in populations surveys and other screenings of low prevalence populations: coping with decreased positive predictive value. *Sex Transm Infect* 2003;79:94-7.
32. Katz AR, Effler PV, Ohye RG, Brouillet B, Lee MV, Whitticar PM. False-positive gonorrhea test results with a nucleic acid amplification test: The impact of low prevalence on positive predictive value. *Clin Infect Dis* 2004;38:814-9.
33. WHO/Global Program on AIDS. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: overview and estimates. WHO/GPA/STD 1995;1:1-26.
34. Varela JA, Otero L, García MJ, Palacio V, Carreño F, Cuesta M, et al. Trends in the prevalence of pathogens causing urethritis in Asturias, Spain, 1989-2000. *Sex Transm Dis* 2003;30:280-3.
35. Otero L, García M<sup>a</sup>J, Varela JA, Palacio V, Vázquez F. Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en población de riesgo de Asturias [carta]. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002;20:368-9.
36. Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003;349:2424-30.
37. Morse SA, Ballard RC, Holmes KK, Moreland AA, editors. Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS (third edition). Edinburg: Mosby, 2003; p. 379.
38. Cosentino LA, Landers DV, Hillier SL. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by strand displacement amplification and relevance of the amplification control for use with vaginal swab specimens. *J Clin Microbiol* 2003;41:3592-6.
39. Schachter J, McCormack WM, Chernesky MA, Martin DH, Van Der Pol B, Rice PA, et al. Vaginal swabs are appropriate specimens for diagnosis of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3784-9.
40. Moncada J, Chow JM, Schachter J. Volume effect on sensitivity of nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from females. *J Clin Microbiol* 2003;41:4842-3.
41. Shafer MA, Moncada J, Boyer CB, Betsinger K, Flinn SD, Schachter J. Comparing first-void urine specimens, self-collected vaginal swabs, and endocervical specimens to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by a nucleic acid amplification test. *J Clin Microbiol* 2003;41: 4395-9.
42. Goessens WH, Mouton JW, Van der Meijden WI, Deelen S, Van Rijsoort-Vos TH, Lemmens-den Toom N, et al. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. *J Clin Microbiol* 1997;35:2628-33.
43. Steingrimsson O, Jonsdottir K, Olafsson JH, Karlsson SM, Palsdottir R, Davidsson S. Comparison of Roche Cobas Amplicor and Abbott LCx for the rapid detection of *Chlamydia trachomatis* in specimens from high-risk patients. *Sex Transm Dis* 1998;25:44-8.
44. Chernesky MA, Chong S, Jang D, Luinstra K, Sellors J, Mahony JB. Ability of commercial ligase chain reaction and PCR assays to diagnose *Chlamydia trachomatis* infection in men by testing first-void urine. *J Clin Microbiol* 1997;35:982-4.
45. Davis JD, Riley PK, Peters CW, Rand KH. A comparison of ligase chain reaction to polymerase chain reaction in the detection of *Chlamydia trachomatis* endocervical infections. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6:57-60.
46. Pasternack R, Vuorinen P, Pitkajarvi T, Koskela M, Miettinen A. Comparison of manual Amplicor PCR, Cobas Amplicor PCR, and LCx assays for detection of *Chlamydia trachomatis* infection in women by using urine specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35:402-5.
47. Puolakkainen M, Hiltunen-Back E, Reunala T, Suhonen S, Lahteenmaki P, Lehtinen M, et al. Comparison of performances of two commercially available tests, a PCR assay and ligase chain reaction test, in detection of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection. *J Clin Microbiol* 1998;36:1489-93.
48. Stary A, Schuh E, Kerschbaumer M, Gotz B, Lee H. Performance of transcription-mediated amplification and ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and non-invasive methods. *J Clin Microbiol* 1998;36:2666-70.
49. Hook EW 3rd, Smith K, Mullen C, Stephens J, Rinehardt L, Pate MS, et al. Diagnosis of genitourinary *Chlamydia trachomatis* infections by using the ligase chain reaction on patient-obtained vaginal swabs. *J Clin Microbiol* 1997;35:2133-5.
50. Polaneczky M, Quigley C, Pollock L, Dulko D, Witkin SS. Use of self-collected vaginal specimens for detection of *Chlamydia trachomatis* infection. *Obstet Gynecol* 1998;91:375-8.
51. Thomas BJ, Pierpoint T, Taylor-Robinson D, Renton AM. Sensitivity of the ligase chain reaction assay for detection *Chlamydia trachomatis* in vaginal swabs from women who are infected at other sites. *Sex Transm Dis* 1998;74:140-1.
52. Ostergaard L, Andersen B, Olesen F, Moller JK. Efficacy of home sampling for screening of *Chlamydia trachomatis*: randomised study. *Br Med J* 1998; 317:26-7.

53. Kacena KA, Quinn SB, Howell MR, Madico GE, Quinn TC, Gaydos CA. Pooling urine samples for ligase chain reaction screening for genital *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic women. *J Clin Microbiol* 1998;36:481-5.
54. Peeling RW, Toye B, Jessamine P, Gemmill I. Pooling of urine specimens for PCR testing: a cost saving strategy for *Chlamydia trachomatis* control programmes. *Sex Transm Infect* 1998;74:66-70.
55. Dean D, Millman K. Molecular and mutation trends analyses of *omp1* alleles for serovar E of *Chlamydia trachomatis*: implications for the immunopathogenesis of disease. *J Clin Invest* 1997;99:475-83.
56. Stohard DR, Bogulawski G, Jones RB. Phylogenetic analysis of the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein and examination of potential pathogenic determinants. *Infect Immun* 1998;66:3618-25.
57. Suchland RJ, Eckert LO, Hawes SE, Stamm WE. Longitudinal assessment of infecting serovars of *Chlamydia trachomatis* in Seattle public health clinics: 1988-1996. *Sex Transm Dis* 2003;30:357-61.
58. Jonsdottir K, Kristjansson M, Hjaltalin Olafsson J, Steingrimsdottir O. The molecular epidemiology of genital *Chlamydia trachomatis* in the greater Reykjavik area, Iceland. *Sex Transm Dis* 2003;30:249-56.
59. Geisler WM, Suchland RJ, Whittington WL, Stamm WE. The relationship of serovar to clinical manifestations of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Dis* 2003;30:160-5.
60. Bowden FJ, Tabrizi SN, Garland SM, Fairley CK. Infectious diseases. 6: Sexually transmitted infections: new diagnostic approaches and treatments. *Med J Aust* 2002;176:551-7.
61. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, McCarty J, Jones RB, Hopkins SJ, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:921-5.
62. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000054.
63. 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;184:1352-4.
64. Kacmar J, Cheh E, Montagno A, Peipert JF. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:197-202.
65. Fennema JS, Cairo I, Coutinho RA. Substantial increase in gonorrhoea and syphilis among clients of Amsterdam Sexually Transmitted Diseases Clinics. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:602-3.
66. Centers for Disease Control. Control of *Neisseria gonorrhoeae* infection in the United States: report of an external consultants' meeting convened by the Division of STD Prevention, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 10-11 October 2001. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/GCmtgreport.pdf>.
67. US Prevention Services Task Force. Guide to clinical services. 2nd ed. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 1996:293-302. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epsix.htm>.
68. Alary M, Baganizi E, Guedeme A, Padonou F, Davo N, Adjovi C, et al. Evaluation of clinical algorithms for the diagnosis of gonococcal and chlamydial infections among men with urethral discharge or dysuria and women with vaginal discharge in Benin. *Sex Transm Infect*. 1998; 74 Suppl 1: S44-9. (Erratum en: *Sex Transm Infect* 1998;74:459).
69. Farell DJ. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cpxB nested PCR and 16S rRNA PCR. *J Clin Microbiol* 1999;37:386-90.
70. Ostergaard L, Agner T, Krarup E, Johansen UB, Weismann K, Gutschik E. PCR for detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical, urethral, rectal, and pharyngeal swab samples obtained from patients attending an STD clinic. *Genitourinary Med* 1997;73:493-7.
71. Debattista J, Clementson C, Mason D, Dwyer J, Argent S, Woodward C, et al. Screening for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* at entertainment venues among men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2002;29:216-21.
72. Page-Shafer K, Graves A, Kent C, Balls JE, Zapitz VM, Klausner JD. Increased sensitivity of DNA amplification testing for the detection of pharyngeal gonorrhoea in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2002;34:173-6.
73. Tabrizi SN, Paterson BA, Fairley CK, Bowden FJ, Garland SM. Comparison of tampon and urine as self-administered methods of specimen collection in the detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Trichomonas vaginalis* in women. *Int J STD AIDS* 1998;9:347-9.
74. Kacena KA, Quinn SB, Hartman SC, Quinn TC, Gaydos CA. Pooling of urine samples for screening for *Neisseria gonorrhoeae* by ligase chain reaction: accuracy and application. *J Clin Microbiol* 1998;36:3624-8.
75. Billings SD, Fuller D, LeMonte AM, Davis TE, Hartstein AI. Characterization of DNA-negative, probe-positive *Neisseria gonorrhoeae* by pulsed field gel electrophoresis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:281-3.
76. Cooke SJ, De la Paz H, La Poh C, Ison CA, Heckels JE. Variation within serovars of *Neisseria gonorrhoeae* detected by structural analysis of outer-membrane protein PIB and by pulsed-field gel electrophoresis. *Microbiol* 1997;143: 1415-22.
77. Harnett N, Brown S, Riley G, Terro R, Krishnan C, Pauze M, et al. Analysis of *Neisseria gonorrhoeae* in Ontario, Canada, with decreased susceptibility to quinolones by pulsed-field gel electrophoresis, auxotyping, serotyping and plasmid content. *J Med Microbiol* 1997;46:383-90.
78. Hobbs MM, Alcorn TM, Davis RH, Fischer W, Thomas JC, Martin I, et al. Molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* causing repeated infections: evolution of porin during passage within a community. *J Infect Dis* 1999;179: 371-81.
79. Poh CL, Ramachandran V, Tapsall JW. Genetic diversity of *Neisseria gonorrhoeae* IB-2 and IB-6 isolates revealed by whole-cell repetitive element sequence-based PCR. *J Clin Microbiol* 1996;34:292-5.
80. Knapp JS, Fox KK, Trees DL, Whittington WL. Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis* 1997;3:33-9.
81. Newman LM, Wang SA, Ohye RG, O'Connor N, Lee MV, Weinstock HS. The epidemiology of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Hawaii, 2001. *Clin Infect Dis* 2004;38:649-54.
82. Otero L, Alcalá B, Varela JA, Miguel MD, Vázquez JA, Vázquez F. First isolate of a *Neisseria gonorrhoeae* strain associated with an ofloxacin treatment failure in Spain: case report. *Sex Transm Dis* 2001;28:576-8.
83. Alcalá B, Arreaza L, Salcedo C, Antolín I, Borrell N, Cacho J, et al. Molecular characterization of ciprofloxacin resistance of gonococcal strains in Spain. *Sex Transm Dis* 2003;30:395-8.
84. Otero L, Villar H, Vázquez JA, Vázquez F. *Neisseria gonorrhoeae* resistente a quinolonas: un nuevo problema de salud pública en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:123-6.
85. Arreaza L, Salcedo C, Alcalá B, Berrón S, Martín E, Vázquez JA. Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Spain: trends over the last two decades. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:153-6.
86. Schwelke JR, Whittington W, Rice RJ, Handsfield HH, Hale J, Holmes KK. Trends in susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to ceftriaxone from 1985 through 1991. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:917-20.
87. Wang SA, Lee MV, O'Connor N, Iverson CJ, Ohye RG, Whitticar PM, et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to cefixime-Hawaii, 2001. *Clin Infect Dis* 2003;37:849-52.
88. Anónimo. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2001. World Health Organization. *Commun Dis Intell* 2002;26:541-5.
89. Boslego JW, Tramont EC, Takafuji ET, Diniega BM, Mitchell BS, Small JW, et al. Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin-resistant and of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *N Engl J Med* 1987;317:272-8.
90. Surveillance of antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO western Pacific region 1992-4. WHO Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. *Genitourin Med* 1997;73: 355-61.
91. Arreaza L, Vázquez F, Alcalá B, Otero L, Salcedo C, Vázquez JA. Emergence of gonococcal strains with resistance to azithromycin in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:190-1.
92. Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium*-an update. *Int J STD AIDS* 2002;13:145-51.
93. Totten PA, Schwartz MA, Sjöstrom KE, Kenny GE, Handsfield HH, Weiss JB, et al. Association of *Mycoplasma genitalium* with nongonococcal urethritis in heterosexual men. *J Infect Dis* 2001;183:269-76. (Erratum in: *J Infect Dis* 2003;187:1506).
94. Horner P, Leung A, Ahuja D, McClure M, Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium* is associated with an inflammatory urethral discharge in men. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research; July 27-30, 2003; Ottawa, Ontario, Canada. Abstract 543.
95. Mena L, Mroczkowski T, Martin D. Association of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* in men with nongonococcal urethritis in New Orleans. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research; July 27-30, 2003; Ottawa, Ontario, Canada. Abstract 590.
96. Anagris C, Lore B. Association of *Mycoplasma genitalium* with cervicitis and female urethritis. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research; July 27-30, 2003; Ottawa, Ontario, Canada. Abstract 732.
97. Anagris C. Sexual transmission of *Mycoplasma genitalium*. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research; July 27-30, 2003; Ottawa, Ontario, Canada. Abstract 733.
98. Falk L, Falk M, Jensen J, Fredlund H. Prevalence, signs and symptoms of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* infection in female



- STD-attendees and in young adult women attending for Pap Smear screening. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research; July 27-30, 2003; Ottawa, Ontario, Canada. Abstract 227.
99. Haggerty C, Totten P, Astete S, Ness R. *Mycoplasma genitalium* among women with pelvic inflammatory disease. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research; July 27-30, 2003; Ottawa, Ontario, Canada. Abstract 86.
  100. Cohen CR, Mugo N, Astete S, Bukusi EA, Irungu E, Bwayo J, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in laparoscopically diagnosed acute salpingitis in Nairobi, Kenya. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research; July 27-30, 2003; Ottawa, Ontario, Canada. Abstract 420.
  101. Dutro SM, Hebb JK, Garin CA, Hughes JP, Kenny GE, Totten PA. Development and performance of a microwell-plate-based polymerase chain reaction assay for *Mycoplasma genitalium*. Sex Transm Dis 2003;30:756-63.
  102. Yoshida T, Maeda S, Deguchi T, Miyazawa T, Ishiko H. Rapid detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, and *Ureaplasma urealyticum* organisms in genitourinary samples by PCR-microtiter plate hybridization assay. J Clin Microbiol 2003;41:1850-5.
  103. Ren Y, Zhu X. Investigation on biovars and genotypes of *Ureaplasma urealyticum* in the cervix in a Chinese gynecologic check-up population and sex workers. Acta Derm Venereol 2003;83:175-8.
  104. Robertson JA, Stemke GW, Davis JW Jr, Harasawa R, Thirkell D, Kong F, et al. Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum* (Shepard et al, 1974) (Robertson et al, 2001). Int J Syst Evol Microbiol 2002;52:587-97.
  105. Naessens A, Foulon W, Breynaert J, Lauwers S. Serotypes of *Ureaplasma urealyticum* isolated from normal pregnant women and patients with pregnancy complications. J Clin Microbiol 1988;26:319-22.
  106. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to new glycolicacyclines in comparison with those to older tetracyclines. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2628-32.
  107. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* to a new quinolone, trovafloxacin (CP-99,219). Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1048-9.
  108. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalpofristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalpofristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2604-8.
  109. Deguchi T, Maeda S, Tamaki M, Yoshida T, Ishiko H, Ito M, et al. Analysis of the gyrA and parC genes of *Mycoplasma genitalium* detected in first-pass urine of men with non-gonococcal urethritis before and after fluoroquinolone treatment. J Antimicrob Chemother 2001;48:742-4.
  110. Bjornelius E, Anagrus C, Boas I, Lidbrink P, Lind I. *Mycoplasma genitalium*: when to test and treat. Present status in Scandinavia. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research; July 27-30, 2003; Ottawa, Ontario, Canada. Abstract 388.
  111. Alexel K. *Mycoplasma genitalium*: optimal method of treatment. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Sexually Transmitted Disease Research; July 27-30, 2003; Ottawa, Ontario, Canada. Abstract 616.
  112. Orle KA, Gates CA, Martin DH, Body BA, Weiss JB. Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and herpes simplex viruses types-1 and -2 from genital ulcers. J Clin Microbiol 1996;34:49-54.
  113. Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA, Quinn TC, Critchlow CW, Ashley RL, et al. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. AIDS 1988;2:47-50.
  114. Simonsen JN, Cameron DW, Gakinya MN, Ndinya-Achola JO, D'Costa LJ, Karasira P, et al. Human immunodeficiency virus infection among men with sexually transmitted diseases. Experience from a center in Africa. N Engl J Med 1988;319:274-8.
  115. Parsons LM, Shayegani M, Waring AL, Bopp LH. DNA probes for the identification of *Haemophilus ducreyi*. J Clin Microbiol 1989;27:1441-5.
  116. Gu XX, Rossau R, Jannes G, Ballard R, Laga M, Van Dyck E. The rrs(16S)-rrl(23S) ribosomal intergenic spacer region as a target for the detection of *Haemophilus ducreyi* by a heminested PCR assay. Microbiology 1998;144:1013-9.
  117. Parsons LM, Waring AL, Otido J, Shayegani M. Laboratory diagnosis of chancroid using species-specific primers from *Haemophilus ducreyi* groEL and the polymerase chain reaction. Diagn Microbiol Infect Dis 1995;23:89-98.
  118. Johnson SR, Martin DH, Cammarata C, Morse SA. Alterations in sample preparation increase sensitivity of PCR assay for diagnosis of chancroid. J Clin Microbiol 1995;33:1036-8.
  119. Flood JM, Sarafian SK, Bolan GA, Lammel C, Engelman J, Greenblatt RM, et al. Multistrain outbreak of chancroid in San Francisco, 1989-1991. J Infect Dis 1993;167:1106-11.
  120. Sarafian SK, Woods TC, Knapp JS, Swaminathan B, Morse SA. Molecular characterization of *Haemophilus ducreyi* by ribosomal DNA fingerprint. J Clin Microbiol 1991;29:1949-54.
  121. Brown TJ, Ison CA. Non-radioactive ribotyping of *Haemophilus ducreyi* using a digoxigenin labelled cDNA probe. Epidemiol Infect 1993;110:289-95.
  122. Pillay A, Hoosen AA, Kiepiela P, Sturm AW. Ribosomal DNA typing of *Haemophilus ducreyi* strains: proposal for a novel typing scheme. J Clin Microbiol 1996;34:2613-5.
  123. Van Dyck E, Bogaerts J, Smet H, Tello WM, Mukantabana V, Piot P. Emergence of *Haemophilus ducreyi* resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole in Rwanda. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1647-8.
  124. Malonza IM, Tyndall MW, Ndinya-Achola JO, Maclean I, Omar S, MacDonald KS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single-dose ciprofloxacin versus erythromycin for the treatment of chancroid in Nairobi, Kenya. J Infect Dis 1999;180:1886-93.
  125. Lewis DA. Chancroid: from clinical practice to basic science. AIDS Patient Care STDs 2000;14:19-36.
  126. Sng EH, Lim AL, Rajan VS, Goh AJ. Characteristics of *Haemophilus ducreyi*. A study. Br J Vener Dis 1982;58:239-42.
  127. Knapp JS, Back AF, Babst AF, Taylor D, Rice RJ. *In vitro* susceptibilities of isolates of *Haemophilus ducreyi* from Thailand and the United States to currently recommended and newer agents for treatment of chancroid. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1552-5.
  128. Tyndall M, Malisa M, Plummer FA, Ombetti J, Ndinya-Achola JO, Ronald AR. Ceftriaxone no longer predictably cures chancroid in Kenya. J Infect Dis 1993;167:469-71.
  129. Dangor Y, Ballard RC, Miller SD, Koornhof HJ. Treatment of chancroid. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1308-11.
  130. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. Sex Transm Infect 2003;79:68-71.
  131. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995;8:1-21.
  132. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. Sex Transm Infect 2000;76:403-5.
  133. Ooi C, Robertson P, Donovan B. Investigation of isolated positive syphilis enzyme immunoassay (ICE Murex) results. Int J STD AIDS 2002;13:761-4.
  134. Bowden FJ, Bastian I, Johnston F. A community-based approach to the control of sexually transmitted diseases in the Northern Territory. Aust N J J Public Health 1997;21:519-23.
  135. Mertz KJ, Weiss JB, Webb RM, Levine WC, Lewis JS, Orle KA, et al. An investigation of genital ulcers in Jackson, Mississippi, with use of a multiplex polymerase chain reaction assay: high prevalence of chancroid and human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1998;178:1060-6.
  136. Risbud A, Chan-Tack K, Gadkari D, Gangakhedkar RR, Shepherd ME, Bollinger R, et al. The etiology of genital ulcer disease by disease by multiplex polymerase chain reaction and relationship to HIV infection among patients attending sexually transmitted clinics in Pune, India. Sex Transm Dis 1999;26:55-62.
  137. Mertz KJ, Trees D, Levine WC, Lewis JS, Litchfield B, Pettus KS, et al. Etiology of genital ulcers and prevalence of human immunodeficiency virus coinfection in 10 US cities. J Infect Dis 1998;178:1795-8.
  138. Morse SA. New tests for bacterial sexually transmitted diseases. Curr Opin Infect Dis 2001;14:45-51.
  139. Morse SA, Trees DL, Htun Y, Radebe F, Orle KA, Dangor Y, et al. Comparison of clinical and standard laboratory and molecular methods for the diagnosis of genital ulcer disease in Lesotho: association with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1997;175:583-9.
  140. Zoehling N, Schlupe EM, Soyer HP, Kerl H, Volkenandt M. Molecular detection of *Treponema pallidum* in secondary and tertiary syphilis. Br J Dermatol 1997;136:683-6.
  141. Horowitz HW, Valsamis MP, Wicher V, Abbruscato F, Larsen SA, Wormser GP, et al. Cerebral syphilitic gumma confirmed by the polymerase chain reaction in man with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1994;331:1488-91.
  142. Hay PE, Clarke JR, Strugnell RA, Taylor-Robinson D, Goldmeier D. Use of the polymerase chain reaction to detect DNA sequences specific to pathogenic treponemes in cerebrospinal fluid. FEMS Microbiol Lett 1990;68:233-8.
  143. Sánchez PJ, Wendel GD Jr, Grimprel E, Goldberg M, Hall M, Arenicibia-Mireles O, et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum*. J Infect Dis 1993;167:148-57.
  144. Centurion-Lara A, Castro C, Shaffer JM, Van Voorhis WC, Marra CM, Lukehart SA. Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. J Clin Microbiol 1997;35:1348-52.

145. Ebel A, Vanneste L, Cardinaels M, Sablon E, Samson I, De Bosschere K, et al. Validation of the INNO-LIA syphilis kit as a confirmatory assay for *Treponema pallidum* antibodies. *J Clin Microbiol* 2000;38:215-9.
146. Lien TX, Tien NT, Chanpong GF, Cuc CT, Yen VT, Soderquist R, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B surface antigen, and syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:301-9.
147. Pietravalle M, Pimpinelli F, Maini A, Capoluongo E, Felici C, D'Auria L, et al. Diagnostic relevant of polymerase chain reaction technology for *Treponema pallidum* in subjects in different phases of infection. *Microbiologica* 1999;22:99-104.
148. Van Voorhis WC, Barrett LK, Lukehart SA, Schmidt B, Schrieffer M, Cameron CE. Serodiagnosis of syphilis: antibodies to recombinant Tp0453, Tp92, and Gpd proteins are sensitive and specific indicators of infection by *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol* 2003;41:3668-74.
149. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:187-209.
150. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:307-14.
151. Pillay A, Liu H, Chen CY, Holloway B, Sturm AW, Steiner B, et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum subspecies pallidum*. *Sex Transm Dis* 1998;25:408-14.
152. Schofer H, Vogt HJ, Milbradt R. Ceftriaxone for the treatment of primary and secondary syphilis. *Chemotherapy* 1989;35:140-5.
153. Moorthy TT, Lee CT, Lim KB, Tan T. Ceftriaxone for treatment of primary syphilis in men: a preliminary study. *Sex Transm Dis* 1987;14:116-8.
154. Hook EW 3rd, Martin DH, Stephens J, Smith BS, Smith K. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* 2002;29:486-90.
155. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, Hurwitz S, Simpson PA, Haslett JA, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000;30:540-4.
156. Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect* 2003;79:415-6.
157. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337:1105-11.
158. Vanderhooff S, Kirby P. Genital herpes simplex infection. *Natural history. Sem Dermatol* 1992;11:190-9.
159. García-Corbeira P, Dal-Ré R, Aguilar L, Granizo JJ, García de Lomas J. Is sexual transmission an important pattern for herpes simplex type 2 virus seroconversion in the Spanish general population? *J Med Virol* 1999;59:194-7.
160. Varela JA, García-Corbeira P, Aguanell MV, Boceta R, Ballesteros J, Aguilar L, et al. Herpes simplex virus type 2 seroepidemiology in Spain. *Sex Transm Dis* 2001;28:47-50.
161. Roberts CM, Pfister JR, Apear SJ. Increasing proportion of herpes simplex infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003;30:797-800.
162. Sanra Z, Scherf E, Dan M. Herpes simplex virus type 1 is the prevailing cause of genital herpes in the Tel Aviv area, Israel. *Sex Transm Dis* 2003;30:794-6.
163. Nilsen A, Myrmed H. Changing trends in herpes simplex virus infection in Bergen, Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:693-6.
164. Mertz GJ, Rosenthal SL, Stranberry LR. Is Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) now more common than HSV-2 in first episode of genital herpes? *Sex Transm Dis* 2003;30:801-2.
165. Slomka MJ, Emery L, Munday PE, Mouldsdales M, Brown DW. A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes. *J Med Virol* 1998;55:177-83.
166. Cullen AP, Long CD, Lorincz AT. Rapid detection and typing of herpes simplex virus DNA in clinical specimens by the Hybrid Capture III signal amplification probe test. *J Clin Microbiol* 1997;35:2275-8.
167. Diaz-Mitoma F, Ruben M, Sacks S, MacPherson P, Caissie G. Detection of viral DNA to evaluate outcome of antiviral treatment of patients with recurrent genital herpes. *J Clin Microbiol* 1996;34:657-63.
168. Hobson A, Wald A, Wright N, Corey L. Evaluation of a quantitative competitive PCR assay for measuring herpes simplex virus DNA content in genital tract secretions. *J Clin Microbiol* 1997;35:548-52.
169. Scoular A, Gillespie G, Carman WF. Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 2002;78:21-5.
170. Koenig M, Reynolds KS, Aldous W, Hickman M. Comparison of Light-Cycler PCR, enzyme immunoassay, and tissue culture for detection of herpes simplex virus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:107-10.
171. Ndjoyi-Mbiguino A, Ozouaki F, Legoff J, Mbopi-Keou FX, Si-Mohamed A, Onas IN, et al. Comparison of washing and swabbing procedures for collecting genital fluids to assess cervicovaginal shedding of herpes simplex virus type 2 DNA. *J Clin Microbiol* 2003;41:2662-4.
172. Morrow RA, Friedrich D, Krantz E. Performance of the focus and Kalon enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies to herpes simplex virus type 2 glycoprotein G in culture-documented cases of genital herpes. *J Clin Microbiol* 2003;41:5212-4.
173. Morrow RA, Friedrich D. Inaccuracy of certain commercial enzyme immunoassays in diagnosing genital infections with herpes simplex virus types 1 or 2. *Am J Clin Pathol* 2003;120:839-44.
174. Page J, Taylor J, Tideman RL, Seifert C, Marks C, Cunningham A, et al. Is HSV serology useful for the management of first episode genital herpes? *Sex Transm Infect* 2003;79:276-9.
175. Cherpes TL, Meyn LA, Hillier SL. Plasma versus serum for detection of herpes simplex virus type 2-specific immunoglobulin G antibodies with a glycoprotein G2-based enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2003;41:2758-9.
176. Ashley RL, Wald A. Genital herpes: Review of the epidemic and potential use of type-specific serology. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:1-8.
177. Whitley RJ, Gnann JW Jr. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992;327:782-9.
178. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20.
179. Reyes M, Shaik NS, Graber JM, Nisenbaum R, Wetherall NT, Fukuda K, et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med* 2003;163:76-80.
180. Grosskurth H, Gray R, Hayes R, Mabey D, Wawer M. Control of sexually transmitted diseases for HIV-1 prevention: understanding the implications of the Mwanza and Rakai trials. *Lancet* 2000;355:1981-7.
181. Reynolds SJ, Risbud AR, Shepherd ME, Zenilman JM, Brookmeyer RS, Paranjape RS, et al. Recent herpes simplex virus type 2 infection and the risk of human immunodeficiency virus type 1 acquisition in India. *J Infect Dis* 2003;187:1513-21.
182. Crumpacker CS. Use of antiviral drugs to prevent herpesvirus transmission. *N Engl J Med* 2004;350:67-8.
183. Christophers J, Clayton J, Craske J, Ward R, Collins P, Trowbridge M, et al. Survey of resistance of herpes simplex virus to acyclovir in northwest England. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:868-72.
184. Safran S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5(Suppl 1):S29-32.
185. Barton SE, Munday PE, Kinghorn GR, Van der Meijden WI, Stolz E, Notowicz A, et al. Topical treatment of recurrent genital herpes simplex virus infections with trisodium phosphonoformate (foscarnet): double blind, placebo controlled, multicentre study. *Genitourin Med* 1986;62:247-50.
186. Safran S, Kemmerly S, Plotkin B, Smith T, Weissbach N, De Veranez D, et al. Foscarnet-resistant herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1994;169:193-6.
187. Snoeck R, Andrei G, Gerard M, Silverman A, Hedderman A, Balzarini J, et al. Successful treatment of progressive mucocutaneous infection due to acyclovir- and foscarnet-resistant herpes simplex virus with (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine (HPMPC). *Clin Infect Dis* 1994;18:570-8.
188. Leung DT, Sacks SL. Current recommendations for the treatment of genital herpes. *Drugs* 2000;60:1329-52.
189. Flamel Technologies. Viro-pump investigator's brochure. Vénissieux: Flamel Technologies, 1998.
190. Morrison LA. Vaccines against genital herpes: progress and limitations. *Drugs* 2002;62:1119-29.
191. Goldberg J. Studies on granuloma inguinale. V. Isolation of a bacterium resembling *Donovania granulomatis* from the feces of a patient with granuloma inguinale. *Br J Vener Dis* 1962;38:99.
192. Mittal A, Chandra M. *In vitro* cultivation of *Calymmatobacterium granulomatis* in cultured macrophages. *Indian J Sex Transm Dis* 1992;13:68.
193. Kharsany AB, Hoosen AA, Kiepiela P, Naicker T, Sturm AW. Culture of *Calymmatobacterium granulomatis*. *Clin Infect Dis* 1996;22:391.
194. Kharsany AB, Hoosen AA, Kiepiela P, Naicker T, Sturm AW. Growth and cultural characteristics of *Calymmatobacterium granulomatis*-the aetiological agent of granuloma inguinale (Donovanosis). *J Med Microbiol* 1997;46:579-85.
195. Carter J, Bowden FJ, Sriprakash KS, Bastian I, Kemp DJ. Diagnostic polymerase chain reaction for donovanosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:1168-9.
196. Carter JS, Bowden FJ, Bastian I, Myers GM, Sriprakash KS, Kemp DJ. Phylogenetic evidence for reclassification of *Calymmatobacterium granulomatis* as *Klebsiella granulomatis* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999;49:1695-700.

197. Kharsany AB, Hoosen AA, Kiepiela P, Kirby R, Sturm AW. Phylogenetic analysis of *Calymmatobacterium granulomatis* based on 16S rRNA gene sequences. *J Med Microbiol* 1999;48:841-7.
198. Bastian I, Borden FJ. Amplification of *Klebsiella*-like sequences from biopsy specimens from patients with donovanosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1328.
199. Bosch FX, De Sanjosé S, Lloveras B. La epidemia oculta de las infecciones por el virus del papiloma humano: Características y riesgos. En: Palacio V, editor. La infección VPH en el área genital: clínica, diagnóstico y tratamiento. Madrid: 3M, 2000; p. 37-45.
200. De Sanjosé S, Miralles R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 2003;30:788-93.
201. Canadas MP, Bosch FX, Junquera ML, Ejarque M, Font R, Ordóñez E, et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol* 2004;42:1330-2.
202. Kjaer SK, Svare EI, Worm AM, Walboomers JM, Meijer CJ, van den Brule AJ. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers. Decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis* 2000;27:438-45.
203. Touzé A, De Sanjosé S, Coursaget P, Miralles MR, Palacio V, Meijer CJ, et al. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particles in women in the genital population and in prostitutes. *J Clin Microbiol* 2001;39:4344-8.
204. Van der Snoek EM, Niesters HG, Mulder PG, Van Doornum GJ, Osterhaus AD, Van der Meijden WI. Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a Dutch gay-cohort study. *Sex Transm Dis* 2003;30:639-44.
205. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:946-54.
206. Low SH, Thong TW, Ho TH, Lee YS, Morita T, Singh M, et al. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in cervical carcinomas: a study by dot and Southern blot hybridization and the polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res* 1990;81:1118-23.
207. Jacobs MV, De Roda Husman AM, Van den Brule AJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Group-specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol* 1995;33:901-5.
208. Baay MF, Quint WG, Koudstaal J, Hollema H, Duk JM, Burger MP, et al. Comprehensive study of several general and type-specific primer pairs for detection of human papillomavirus DNA by PCR in paraffin-embedded cervical carcinomas. *J Clin Microbiol* 1996;34:745-7.
209. De Roda Husman AM, Walboomers JM, Van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol* 1995;76:1057-62.
210. Bernard HU, Chan SY, Manos MM, Ong CK, Villa LL, Delius H, et al. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. *J Infect Dis* 1994;170:1077-85.
211. Kleter B, Van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, Ter Schegget J, et al. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999;37:2508-17.
212. Finan RR, Irani-Hakime N, Tamin H, Almawi WY. Validity of vaginal testing in detecting human papillomavirus (HPV) genotypes. *J Clin Virol* 2000;19:163-8.
213. Shah KV, Daniel RW, Tennant MK, Shah N, McKee KT Jr, Gaydos CA, et al. Diagnosis of human papillomavirus infection by dry vaginal swabs in military women. *Sex Transm Infect* 2001;77:260-4.
214. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
215. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1 Pt 2):S12-7.
216. Lacey CJ, Thompson HS, Monteiro EF, O'Neill T, Davies ML, Holding FP, et al. Phase IIa safety and immunogenicity of a therapeutic vaccine, TA-GW, in persons with genital warts. *J Infect Dis* 1999;179:612-8.
217. Steller MA. Cervical cancer vaccines: progress and prospects. *J Soc Gynecol Invest* 2002;9:254-64.
218. Murakami M, Gurski KJ, Steller MA. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *J Immunother* 1999;22:212-8.
219. Van Driel WJ, Rensing ME, Kenter GG, Brandt RM, Krul EJ, Van Rossum AB, et al. Vaccination with HPV16 peptides of patients with advanced cervical carcinoma: clinical evaluation of a phase I-II trial. *Eur J Cancer* 1999;35:946-52.
220. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.
221. Becker TM, Blount JH, Douglas J, Judson FN. Trends in *Molluscum contagiosum* in the United States, 1966-1983. *Sex Transm Dis* 1986;13:88-92.
222. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for *Molluscum contagiosum*. *J Cutan Med Surg* 2000;4:76-82.
223. Tyring SK. *Molluscum contagiosum*: the importance of early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(3 Suppl):S12-6.
224. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Landers DV, Sweet RL. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:663-8.
225. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:139-47.
226. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:752-8.
227. Guise JM, Mahon SM, Aickin M, Helfand M, Peipert JF, Westhoff C. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med* 2001;20(Suppl):62-72.
228. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000262.
229. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990;75:52-8.
230. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations. *Am J Med* 1983;74:14-22.
231. Nugent PP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297-301.
232. Myziuk L, Romanowski B, Jonson SC. BVBlue test for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:1925-8.
233. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2004;80:8-11.
234. Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28(Suppl 1):S57-S65.
235. Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect* 2000;2:543-6.
236. Boris S, Suárez JE, Vázquez F, Barbés C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun* 1998;66:1985-9.
237. Andersch B, Lindell D, Dahlen I, Brandberg A. Bacterial vaginosis and the effect of intermittent prophylactic treatment with an acid lactate gel. *Gynecol Obstet Invest* 1990;30:114-9.
238. Andreeva P, Slavchev B, Kovachev S, Nacheva A, Vacheva R. Treatment of bacterial vaginosis with high dosage metronidazole and lactic acid. *Akusherstvo i ginekologija* 2002;41:36-9.
239. Milani M, Barcellona E, Agnello A. Efficacy of the combination of 2 grm oral tinidazole ad acidic buffering vaginal gel in comparison with vaginal clindamycin alone in bacterial vaginosis: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109:67-71.
240. Garcia Figueroa RG, Saucedo L, Ramirez Palacios D, Cruz Talonia F, Romero Cabello R. Effectiveness and safety of ciclopirox olamine 1% vaginal cream versus terconazole 0.8% vaginal cream in the treatment of genital candidiasis. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:154-9.
241. Intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002845.
242. Otero L, Vázquez F, Palacio V, Vázquez S, Carreno F, Méndez FJ. Comparison of seven phenotyping methods for *Candida albicans*. *Eur J Epidemiol* 1995;11:221-4.
243. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, et al. Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:363-9.
244. Sobel JD, Vázquez JA. Symptomatic vulvovaginitis due to fluconazole-resistant *Candida albicans* in a female who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;22:726-7.
245. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger NJ, Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding gene polymorphism in Latvian women. *Clin Infect Dis* 2003;37:733-7.

246. Mardh P-A, Novikova N, Stukalova E. Colonisation of extragenital sites by *Candida* in women with recurrent vulvovaginal candidosis. *Intern J Obstet & Gynecol* 2003;110:934-7.
247. Spinillo A, Capuzzo E, Gulminetti R, Marone P, Colonna L, Piazzì G. Prevalence of and risk factors for fungal vaginitis caused by non-albicans species. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:138-41.
248. Otero L, Palacio V, Carreno F, Méndez FJ, Vázquez F. Vulvovaginal candidiasis in female sex workers. *Int J STD AIDS* 1998;9:526-30.
249. Otero L, Fleites A, Méndez FJ, Palacio V, Vázquez F. Susceptibility of *Candida* species isolated from female prostitutes with vulvovaginitis to antifungal agents and boric acid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:59-61.
250. Otero L, Palacio V, Méndez FJ, Vázquez F. Boric acid susceptibility testing of non-*C. albicans* *Candida* and *Saccharomyces cerevisiae*: comparison of three methods. *Med Mycol* 2002;40:319-22.
251. Hilton E, Rindos P, Isenberg HD. *Lactobacillus* GG vaginal suppositories and vaginitis. *J Clin Microbiol* 1995;33:1433.
252. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, France K, Borenstein MT. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med* 1992;116:353-7.
253. Jackson DJ, Rakwar JP, Bwayo JJ, Kreiss JK, Moses S. Urethral *Trichomonas vaginalis* infection and HIV-1 transmission [letter]. *Lancet* 1997;350:1076.
254. Hobbs MM, Kazembe P, Reed AW, Miller WC, Nkata E, Zimba D, et al. *Trichomonas vaginalis* as a cause of urethritis in Malawian men. *Sex Transm Dis* 1999;26:381-7.
255. Lefevre JC, Lepargneur JP, Bauriaud R, Bertrand MA, Blanc C. Clinical and microbiologic features of urethritis in men in Toulouse, France. *Sex Transm Dis* 1991;18:76-9.
256. Janier M, Lassau F, Casin I, Grillot P, Scieux C, Zavaro A, et al. Male urethritis with and without discharge: A clinical and microbiological study. *Sex Transm Dis* 1995;22:244-52.
257. Krieger JN, Alderete JF. *Trichomonas vaginalis* and trichomoniasis. En: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P-A, et al, editors. Sexually transmitted diseases. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1999; p. 587-604.
258. Miller GA, Klausner JD, Coates TJ, Meza R, Gaydos CA, Hardick J, et al. Assessment of a rapid antigen detection system for *Trichomonas vaginalis* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:1157-8.
259. Krieger JN, Tam MR, Stevens CE, Nielsen IO, Hale J, Kiviat NB, et al. Diagnosis of trichomoniasis. Comparison of conventional wet-mount examination with cytologic studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. *JAMA* 1988;259:1223-7.
260. Smith RF. Detection of *Trichomonas vaginalis* in vaginal specimens by direct immunofluorescence assay. *J Clin Microbiol* 1986;24:1107-8.
261. Yule A, Gellan MCA, Oriol JD, Packers J. Detection of *Trichomonas vaginalis* antigen in women by enzyme immunoassay 1987;40:566-8.
262. Briselden AM, Hillier SL. Evaluation of Affirm VP microbial identification test for *Gardnerella vaginalis* and *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1994;32:148-52.
263. Judson FN, Ehret J. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections. *Pediatr Ann* 1994;23:361-9.
264. Ordás J, Pérez F, Villar M, Melón S, Morilla A, Méndez FJ, et al. Diagnóstico de tricomoniasis mediante PCR. Program y resúmenes del XI Congreso Nacional de la SEIMC, 16-19 de mayo de 2004, Bilbao [en prensa].
265. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:300-17.
266. Vázquez F, Palacio V, Ramos I, Bello MF, Llana J. Evaluación de un método de inmunofluorescencia mediante anticuerpos monoclonales para el diagnóstico de *Trichomonas vaginalis* (Abstract). VIII Congreso Nacional del Grupo Español para la Investigación de las ETS, Vigo, 1990.
267. Witkin SS, Inglis SR, Polaneczky M. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction in introital specimen from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:165-7.
268. Heine RP, Wiesenfeld HC, Sweet RL, Witkin SS. Polymerase chain reaction analysis of distal vaginal specimens: a less invasive strategy for detection of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Infect Dis* 1997;24:985-7.
269. DeMeo LR, Draper DL, McGregor JA, Moore DF, Peter CR, Kapernick PS, et al. Evaluation of a deoxyribonucleic acid probe for the detection of *Trichomonas vaginalis* in vaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1339-42.
270. Madico G, Quinn TC, Rompalo A, McKee KT Jr, Gaydos CA. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection by PCR using vaginal swab samples. *J Clin Microbiol* 1998;36:3205-10.
271. Paterson BA, Tabrizi SN, Garland SM, Fairley CK, Bowden FJ. The tampon test for trichomoniasis: a comparison between conventional methods and a polymerase chain reaction for *Trichomonas vaginalis* in women. *Sex Transm Infect* 1998;74:136-9.
272. Lin RR, Shaio ME, Liu JY. One-tube, nested-PCR assay for the detection of *Trichomonas vaginalis* in vaginal discharges. *Ann Trop Med Parasitol* 1997;91:61-5.
273. Hardick J, Yang S, Lin S, Duncan D, Gaydos C. Use of the Roche Light Cycler instrument in a real-time PCR for *Trichomonas vaginalis* in urine samples from females and males. *J Clin Microbiol* 2003;41:5619-22.
274. Crucitti T, Van Dyck E, Tehe A, Abdellati S, Vuylsteke B, Buve A, et al. Comparison of culture and different PCR assays for detection of *Trichomonas vaginalis* in self collected vaginal swab specimens. *Sex Transm Infect* 2003;79:393-8.
275. Vázquez F, García MJ, Pérez F, Palacio V. *Trichomonas vaginalis*: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:114-24.
276. Meri T, Jokiranta TS, Suhonen L, Meri S. Resistance of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole: report of the first three cases from Finland and optimization of *in vitro* susceptibility testing under various oxygen concentrations. *J Clin Microbiol* 2000;38:763-7.
277. Lossick JG. Therapy of urogenital trichomoniasis. En: Honigberg BM, editor. Trichomonads Parasitic in Humans. New York: Springer Verlag, 1989; p. 326-41.
278. Pérez S, Fernández-Verdugo A, Pérez F, Vázquez F. Prevalence of 5-nitroimidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* in Oviedo, Spain. *Sex Transm Dis* 2001;28:115-6.
279. Varela JA, Otero L, Espinosa E, Sánchez C, Junquera ML, Vázquez F. *Phthirus pubis* in a sexually transmitted diseases unit: a study of 14 years. *Sex Transm Dis* 2003;30:292-6.
280. Chapel TA, Katta T, Kuzmar T, DeGiusti D. Pediculosis pubis in a clinic for treatment of sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1979;6:257-60.
281. Witkowski JA, Parish LC. Pediculosis and resistance: the perennial problem. *Clin Dermatol* 2002;20:87-92.
282. Purvis RS, Tying SK. An outbreak of lindane-resistant scabies treated successfully with permethrin 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1015-6.
283. Roth WI. Scabies resistant to lindane 1% lotion and crotamiton 10% cream. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:502-3.
284. Otero L, Vázquez F. Nuevos patógenos genitales. *Enf Transm Sex* 1993;7:171-5.
285. Vázquez F, Andrés MT, Palacio V, Vázquez S, De Lillo A, Fierro JF. Aislamiento de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* en infecciones genitourinarias: una revisión de 4 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14:181-5.
286. Cox RA, Slack MP. Clinical and microbiological features of *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis in young girls. *J Clin Pathol* 2002;55:961-4.
287. Otero L, Blanco MI, De la Iglesia P, Viejo G, Miguel D, Del Valle A, et al. Aislamiento de *Neisseria meningitidis* maltosa negativa en exudado vaginal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:238-9.
288. McKenna JG, Fallon RJ, Moyes A, Young H. Anogenital non-gonococcal *Neisseriae*: prevalence and clinical significance. *Int J STD AIDS* 1993;4:8-12.
289. Carpenter CM, Charles R. Isolation of meningococcus from the genitourinary tract of seven patients. *Am J Public Health* 1942;32:640-3.
290. Karolus JJ, Gandelman AL, Nolan BA. Urethritis caused by *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 1980;22:284-5.
291. Harriau P, Ramanantsoa C, Pierre F, Riou JY, Quentin R. Endocervical infection in a pregnant woman caused by *Neisseria meningitidis*: evidence of associated oropharyngeal colonization of the male partner. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74:145-7.
292. Barnes RC, Daifuku R, Roddy RE, Stamm WE. Urinary-tract infection in sexually active homosexual men. *Lancet* 1986;1(8474):171-3.
293. Reina J, Gil J, Salva F, Gómez J, Alomar P. Microbiological characteristics of *Weeksella virosa* (formerly CDC group IIf) isolated from the human genitourinary tract. *J Clin Microbiol* 1990;28:2357-9.
294. Otero L, Palacio V, Vázquez F. Tinea cruris in female prostitutes. *Mycopathologia* 2002;153:29-31.
295. Richens J. Genital manifestations of tropical diseases. *Sex Transm Infect* 2004;80:12-7.