

14 Infecciones de transmisión sexual

L. Anzalone, A. Mattera

Concepto y generalidades

El término infecciones de transmisión sexual (ITS) incluye aquel conjunto de infecciones que se pueden expresar clínicamente con distinta sintomatología, que tienen diferentes agentes etiológicos y que las reúne el hecho epidemiológico de adquirirse por vía sexual, sin ser esta la única vía de transmisión. Las ITS involucran principalmente la esfera genital, existiendo la posibilidad para algunos de los agentes participantes, de generar infecciones diseminadas lesionando numerosos órganos. Dentro de estos agentes podríamos realizar una diferenciación de aquellos que no utilizan la vía sexual como principal vía de transmisión, generando síndromes infecciosos en la esfera extragenital como es el caso de la hepatitis B, A, C, y bacterias como *Shigella* spp., *Salmonella* spp., etc., denominándolas infecciones sexualmente transmisibles, un término más amplio.

Las primeras ITS que se descubrieron fueron la sífilis y la gonorrea, en principio sin ser reconocidas como tales. Existe evidencia histórica no concluyente acerca del origen de la sífilis, por lo cual se duda si se introdujo en el viejo mundo por la tripulación de Cristóbal Colón, o si la misma era una enfermedad antigua que se extendió por Europa debido a la urbanización. No se puede afirmar que *Treponema pallidum* fuese el agente de la pandemia conocida como Gran Pox, que asoló Asia y Europa luego del regreso de Colón de América; no obstante ello las primeras descripciones de la enfermedad datan de esa época, reconociéndose su forma de transmisión poco después. La gonorrea ya es referida en el antiguo testamento, siendo Galeno quien le diera el nombre. En 1879 Neisser descubre el agente etiológico. Ambas datan entonces, de la era preantibiótica.

La evolución del tiempo ha llevado a que se sumaran a estas dos clásicas infecciones, una larga lista con variados agentes involucrados, encontrándose actualmente más de 25 agentes con 50 síndromes a los que se les reconoce un carácter de transmisión sexual.

Una clasificación en base a su aparición define como de primera generación a la sífilis, gonorrea y chancro blando; de segunda generación (1970) a las producidas por *C. trachomatis*, *Mycoplasma* spp. y Herpesvirus genital; de tercera generación a las producidas por Papilomavirus humano, virus de la hepatitis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Las ITS constituyen un grupo de enfermedades infecciosas muy frecuentes, siendo su distribución no uniforme en el mundo, variando la incidencia de los diferentes patógenos dependiendo del área geográfica, del nivel socioeconómico, hábitos sexuales, etc. La importancia de dichas infecciones no radica solamente en sí mismas, sino también en los efectos

deletéreos que pueden ocasionar, como la infertilidad femenina secundaria y las infecciones neonatales graves.

Desde el momento en que se reconocen los virus como agentes de algunas de dichas infecciones, poniéndose de manifiesto el potencial oncogénico de algunos de ellos, como ser Papilomavirus humano, y la evolutividad inexorable hacia la muerte de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirido por VIH, se reconoce una revaloración del impacto que las mismas tienen en la población mundial y la importancia de su prevención, diagnóstico y tratamiento. Para una correcta prevención debemos realizar una tarea informativa y educativa.

Existen factores que dificultan el diagnóstico y tratamiento así como también su control, entre ellos se destacan: la clínica, en ocasiones inespecífica y poco demostrativa; la variedad de síndromes que puede determinar un solo agente etiológico; la no despreciable frecuencia de infecciones mixtas; las infecciones asintomáticas (más frecuentes en la mujer). El creciente índice de cepas resistentes a los antimicrobianos junto con la necesidad de tratamiento de la pareja y el frecuente abandono del tratamiento, completan un panorama difícil para su control.

Estas infecciones pueden ser clasificadas para su estudio de diversas maneras: por los agentes involucrados (bacterias, virus, parásitos y hongos) o en base a los síndromes que estos provocan. Debemos obtener una correcta historia y examen clínico jerarquizando el interrogatorio epidemiológico del paciente, y de esta forma lograr un correcto diagnóstico clínico y orientar adecuadamente los pasos a seguir para obtener el diagnóstico microbiológico y tratar en forma adecuada al paciente y sus contactos.

Epidemiología y control

Dentro de los parámetros que afectan la transmisión de las ITS se encuentran los factores de riesgo, entendiéndose por tales aquellos que poseen influencia causal en la adquisición de las mismas. Dentro de estos se encuentran: a) el comportamiento sexual - número de parejas sexuales, cambio de parejas, prostitución, hábitos sexuales (el sexo anal facilita la difusión, el sexo oral y la homosexualidad femenina resultan menos eficaces); b) contracepción - los métodos de barrera dificultan el contagio, el DIU (dispositivo intrauterino) facilita la infección genital ascendente, los anticonceptivos orales (ACO) facilitan el cambio en el comportamiento sexual y el riesgo de exposición; c) otras ITS con lesiones ulceradas contribuyen a la transmisión.

Entre los principales marcadores de riesgo se consideran: a) la edad, siendo la adolescencia y la ectopía cervical de las mujeres jóvenes factores favorecedores; b) el sexo: son más frecuentes en el hombre; c) drogadicción; d) niveles socioeconómico y cultural bajos.

Transmisión

Dado que la eficacia de la transmisión de ITS no es de un 100%, es necesario un nivel mínimo de actividad sexual y cambios de parejas sexuales, que propague la infección. Sin estas condiciones la tasa de curación superaría al índice de aparición de nuevas infecciones y la prevalencia llegaría a cero. Se plantea la existencia de un núcleo central de población con elevada incidencia de ITS y factores de riesgo, que actuaría como reservorio. La población restante se infectaría al entrar en contacto en forma transitoria en este núcleo. Las infecciones persistentes como el VIH, herpes genital, etc., no siguen ese esquema de propagación,

existiendo un incremento paulatino de la población infectada. Los portadores asintomáticos cumplen un rol fundamental en la difusión de muchas ITS, por lo cual su detección es muy importante para cortar la transmisión. Para comprender un poco más la transmisión de la ITS se ha propuesto una fórmula que representa todos los parámetros involucrados en ella.

$$R_0 = \text{Beta} \cdot c \cdot D$$

R_0 : tasa de reproductividad de la infección-diseminación

Beta: tasa de infectividad

c: número de parejas sexuales

D: duración de la infectividad

Para que una epidemia ocurra R_0 tendrá que ser mayor que 1. Algunos parámetros varían en los distintos agentes.

Control

Se basa en la educación y prevención de salud, la educación médica, los programas de detección, el diagnóstico y el tratamiento precoz, la notificación de las parejas sexuales, entre otras. Los principales fines del control de las ITS son: evitar la infección y sus consecuencias, interrumpir la propagación y disminuir la epidemia por VIH basado en la relación de colaboración de diferentes agentes con este virus. Esto se logra con educación y promoción de salud, acompañadas de técnicas de sexo más seguro, una correcta vigilancia epidemiológica con programas de detección precoz, la notificación obligatoria, el diagnóstico y tratamiento precoces, al igual que el tratamiento de los contactos sexuales. Además de lo antes mencionado se deben incluir las 4 C:

- Consentimiento informado del paciente.
- Consejería: técnicas de prácticas sexuales seguras con menor riesgo (sexo sin penetración, uso de preservativos), información sobre ITS y sugerencia de realización de la prueba serológica anti VIH.
- Contactos: a través de entrevistas se conocen las conductas sexuales del paciente y sus contactos sexuales
- Condones: correcto uso y evaluación de sus características (validez, envase en buen estado, cámara de aire, utilización de lubricantes acuosos, su uso durante toda la relación).

Principales síndromes y sus agentes causales

URETRITIS

Se define como el síndrome caracterizado por aparición de corrimiento uretral, en general mucopurulento, con disuria o prurito en el meato urinario, como respuesta de la uretra a una inflamación de cualquier etiología. Las causas de este síndrome en general son infecciosas y de transmisión sexual, existiendo, sin embargo, también otras: químicas, microtraumatismos, hipersecreción glandular que puede dar lugar a dificultades diagnósticas. En base a su evolución se pueden clasificar en aguda, persistente o recurrente. En base a su etiología en gonocócica, postgonocócica, no gonocócica (*C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes, etc.) y de etiología desconocida.

La incidencia de las diferentes etiologías variará en nuestro medio de acuerdo al nivel

sociocultural, existiendo predominio en población de bajos recursos de uretritis gonocócica. Es importante resaltar la frecuente asociación de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (20%).

URETRITIS GONOCÓCICA

Es causada por *Neisseria gonorrhoeae*. Destacamos que es una bacteria extremadamente exigente, tanto desde el punto de vista nutricional como atmosférico, y en su labilidad frente al ambiente, características fundamentales a tener en cuenta para su diagnóstico.

Patogenia

N. gonorrhoeae posee variados mecanismos de patogenicidad que enumeramos a continuación.

- Pili (adherencia, pili 4)
- Proteínas de membrana externa: Prot I - endocitosis dirigida por el parásito, resistencia al suero (Por A y Por B); Prot II - adherencia a células y entre bacterias (Opa); Prot III - resistencia al suero.
- Lipooligosacárido
- Receptores de hierro
- IgA proteasas

El primer paso en la infección es la colonización de la mucosa constituida por células epiteliales cilíndricas, dada la respuesta inflamatoria, de inmediato las bacterias toman contacto con los polimorfonucleares (PMN). Se desconoce el mecanismo por el cual una fracción de las bacterias es eliminada y otra queda viable dentro de los PMN. *N. gonorrhoeae* se adhiere a las células epiteliales por los pili tipo 4 e induce la fagocitosis mediante el reordenamiento de filamentos de actina. Las proteínas de membrana externa denominadas Por A y Por B tendrían el rol de disparar la fagocitosis (endocitosis mediada por el parásito mediante cambio de potencial de la membrana celular, en la que contribuiría Opa). Luego transita hasta la superficie basolateral por donde sale al espacio subepitelial, donde se genera una importante respuesta inflamatoria celular.

La infección determina una respuesta no protectora, lo que podría deberse a la presencia de antígenos hipervariables (por recombinación, variación de fase o cambio de bases repetidas). El lipooligosacárido probablemente sea el responsable de la mayoría de los síntomas de la gonorrea, dado que desencadena la respuesta inflamatoria liberando localmente mediadores como FNT α , posee actividad endotóxica, contribuye a la pérdida ciliar, a la muerte de las células mucosas, así como también contribuye a la patogenia de la infección contrarrestando la actividad bactericida del suero. *N. gonorrhoeae* genera anticuerpos bloqueadores que no permiten el contacto de sus antígenos de superficie con los anticuerpos del huésped. Existen además proteínas de membrana externa que actuarían como receptores de los sideróforos de otras bacterias para la captación de hierro, así como también captarían hierro utilizando proteínas humanas de unión al hierro, como son la lactoferrina y la transferrina.

Estos factores, junto a factores del huésped tales como presencia de IgA secretoria mucosa y complemento, determinarán que la infección pueda ser localizada (presencia de PII) o diseminada (PI, PIII, déficit de complemento, etc.); siendo esta última forma de rara aparición (3%).

Clínica

Luego de un período de incubación de dos a siete días aparece secreción mucopurulenta con disuria, que evoluciona a la resolución en seis meses, pero con elevada incidencia de

complicaciones y de portadores asintomáticos prolongados. La prevalencia de estos últimos es del orden del 1%, siendo fundamentales en la transmisión de la infección. Sus cepas corresponden generalmente a los auxotipos AXU. Existen localizaciones extragenitales como en oftalmía del adulto, faringitis, proctitis en homosexuales, etc., que aparecerán de acuerdo a los hábitos sexuales del paciente.

Tratamiento

Clásicamente se realizaba con penicilina cristalina o ampicilina asociada a probenecid. Actualmente, por la existencia en nuestro medio de 60% de cepas resistentes a penicilina por producción de β -lactamasas (codificadas en plásmidos llamados asiático, africano y toronto, de diferente peso molecular), se prefiere antibióticos como ciprofloxacina (500 mg v.o.), cefixime (400 mg v.o.), ceftriaxona (250 mg i.m.), espectinomicina (250 mg i.m.), como tratamiento de dosis única, a no ser que se determine que la cepa no posee resistencia a penicilina.

Epidemiología

Destacamos que la transmisión de *N. gonorrhoeae* por único contacto es del 30% de una mujer infectada al hombre, y del 60% a la inversa. Dentro de los infectados el porcentaje de evolución hacia una uretritis típica, atípica o asintomática, es variable.

URETRITIS NO GONOCÓCICA

Este síndrome es producto de infecciones por diferentes patógenos como *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes genital, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, etc., de los cuales por frecuencia destacaremos los dos primeros.

Etiología

C. trachomatis

Es una bacteria de pequeño tamaño con dos formas en su ciclo de multiplicación, el cuerpo elemental infectivo extracelular de 300 nm de tamaño, y el cuerpo reticular no infectivo intracelular de 1.000 nm. Posee una estructura de pared similar a las bacterias gramnegativas, que contiene antígenos útiles para su diagnóstico. Son parásitos intracelulares estrictos que necesitan células huésped para su multiplicación. Pertenecen a la familia *Chlamydiaceae*, junto con *C. psittaci* y *C. pneumoniae*, dos especies causantes de otras patologías. Se clasifican en diferentes serotipos antigénicos según sus proteínas de membrana. Los que se denominan de la D a la K son los causantes de uretritis y cervicitis; los L1, L2 y L3 del linfogranuloma venéreo (otra rara patología de transmisión sexual).

PATOGENIA

Posee una proteína de membrana que favorece la endocitosis por la célula huésped (endocitosis dirigida por el parásito), son internalizadas en endosomas acidificados, luego de lo cual se produce la fusión de los mismos, y también se produce un reordenamiento a nivel del citoesqueleto celular que los transporta a nivel perinuclear. Se diferencian en cuerpos reticulados en el citoplasma. Se multiplican y luego nuevamente se diferencian en cuerpos elementales que se liberan al exterior por lisis celular.

Otras proteínas, llamadas proteínas de shock térmico, juegan un rol en la estimulación inflamatoria, siendo las causantes de mayor lesión y secuelas en el proceso.

U. urealyticum

Es una bacteria pequeña de 300 nm, sin pared celular, muy exigente nutricionalmente (esteroles, etc.), lo que dificulta su cultivo. Pertenece al género *Ureaplasma* integrante de la familia *Mycoplasmaceae*.

PATOGENIA

El mecanismo de patogenicidad de esta bacteria está en estudio; la presencia de una proteína de membrana, junto con la lesión por productos metabólicos, jugarían un rol en el mismo.

CLÍNICA

La uretritis no gonocócica se caracteriza por la presencia de una secreción mucopurulenta o serosa, clara, matinal, en general sin ardor miccional, con un período de incubación de 4 a 15 días. Pueden presentarse infecciones asintomáticas, complicaciones como prostatitis, epididimitis y localizaciones extragenitales, principalmente en el caso de *C. trachomatis*.

TRATAMIENTO

Se realiza con antibióticos que tengan buena concentración intracelular durante un período de siete días, dado el ciclo de multiplicación de los gérmenes involucrados. Los regímenes recomendados presentan más del 95% de eficacia y erradicación microbiológica, dentro de estos se encuentra el uso de macrólidos de última generación, como azitromicina (1g v.o. en única dosis), roxitromicina (150 mg c/12 hs durante 7 días), tetraciclinas como la doxiciclina (100 mg c/12 hs durante 7 días).

URETRITIS POSTGONOCÓCICA

Se denomina uretritis postgonocócica a aquellas que observamos luego del tratamiento con antibióticos que cubren exclusivamente a *N. gonorrhoeae*. Es generalmente causada por *C. trachomatis* y *U. urealyticum*, siendo producto de una infección originalmente mixta por *N. gonorrhoeae* y alguno de estos gérmenes. La terapéutica es similar a la mencionada anteriormente.

URETRITIS RECURRENTE O PERSISTENTE

Se observa postratamiento de uretritis no gonocócica, fundamentalmente cuando en un inicio no se evidenció germen causal alguno (uretritis de origen desconocido), también en casos de uretritis por *Ureaplasmas* resistentes a tetraciclinas (10%). Se debe plantear la posibilidad de encontrarnos frente a una prostatitis. El tratamiento se realiza repitiendo el inicial pero durante 15 a 21 días; si el cuadro persiste debe investigarse prostatitis o infección por *Trichomonas*.

Diagnóstico de uretritis

Se debe realizar un exudado uretral o, en su defecto, la recolección del chorro inicial de orina (15ml), ambos con una retención previa de orina de 4 horas. El estudio consta de un examen directo con coloración de Gram de la secreción uretral, preferentemente realizado con asa bacteriológica. Valoraremos la presencia de uretritis microscópica definida por la observación de más de 4 PMN por campo microscópico (1.000 aumentos) o 5 PMN por campo del sedimento de la orina recogida. Esta coloración también permite la observación de *Neisseria gonorrhoeae* (diplococos gramnegativos intrapolimorfonucleares) con una sensibilidad de 95% a 98% y una especificidad de 95%.

El hisopado debe sembrarse en medio de cultivo para *N. gonorrhoeae* (medio de Tha-

yer-Martin) con incubación en 5% a 10% de CO₂. La investigación de *C. trachomatis* se realizará buscando sus antígenos (proteínas de membrana o lipopolisacáridos) por técnica de inmunofluorescencia directa y ELISA, respectivamente. *U. urealyticum* se cultiva en medios específicos comerciales que permiten su identificación en 24 a 48 horas. La presencia de *Trichomonas* se determina por centrifugado del primer chorro de orina matinal, observando su movilidad en el sedimento. Esta técnica es poco sensible, con muchos falsos negativos.

Tratamiento sindromático de uretritis

En la actualidad, basados en directivas de la OMS, el manejo de las uretritis puede realizarse en forma global, no discriminando los diferentes agentes etiológicos. Esto se fundamenta en varios puntos: la dificultad para contar con un laboratorio bacteriológico de nivel disponible en las diferentes regiones, la asociación de gérmenes ya vista, la baja sensibilidad de muchas técnicas utilizadas (*C. trachomatis* 80% a 90%) y el elevado costo de las mismas.

En nuestro país, de acuerdo con nuestras condiciones sanitarias, debe realizarse el diagnóstico microbiológico del agente, realizar la denuncia obligatoria en caso de así requerirse y además, en vista al diagnóstico epidemiológico de situación, poder tener datos que nos orienten sobre la prevalencia y la incidencia de cada agente.

CERVICITIS

Al ser el cérvix un órgano que responde a los cambios hormonales, sus características varían con la edad, embarazo, toma de ACO, etc. Estos cambios afectan su anatomía y su susceptibilidad a la infección por patógenos cervicales.

La cervicitis mucopurulenta es el equivalente de la uretritis masculina, y ocupa un lugar importante en las infecciones de transmisión sexual en la mujer. Su diagnóstico y tratamiento no solo importan para el control de las ITS, sino también para prevenir complicaciones frecuentes como enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), parto prematuro, infección puerperal y neonatal y neoplasia cervical.

Etiología

Los gérmenes más frecuentemente involucrados en infecciones del endocérvix son *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, planteándose también como probable patógeno *Mycoplasma hominis*. Dentro de las etiologías raras se encuentran el Herpes genital y *Trichomonas vaginalis*, afectando esta última principalmente al exocérvix. Debemos destacar que gran parte de las cervicitis son de carácter inflamatorio, no infeccioso, dado por agresión del pH vaginal, displasias, etc.

Clínica

El diagnóstico clínico de cervicitis mucopurulenta se establece por la presencia de un exudado mucopurulento endocervical, acompañado por edema y eritema de la mucosa, la cual sangra fácilmente al tacto.

Diagnóstico

Se realiza por un exudado endocervical previa limpieza del exocérvix con torunda. Este estudio comienza con un examen directo con coloración de Gram de la secreción, en el cual se visualiza la presencia de PMN, tomando como criterio de cervicitis microscópica la existencia de más de 20 PMN por campo microscópico de 1.000 aumentos. También podemos observar la presencia de *N. gonorrhoeae* (diplococos gramnegativos intracelulares), contando esta técnica con un 40% a 60% de sensibilidad y 95% de especificidad. Los cultivos se realizarán

en medio Thayer-Martin. *C. trachomatis* se detectará por inmunofluorescencia y ELISA. La presencia de *Mycoplasma* se detectará utilizando medios de cultivo complejos. El diagnóstico de cervicitis es de gran valor en mujeres con flujo vaginal asociado, con el fin de evitar las frecuentes complicaciones que aquella conlleva.

Tratamiento

El tratamiento específico etiológico se realiza igual que en las uretritis.

Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)

CONCEPTO

Este término comprende las infecciones que afectan los diferentes órganos pelvianos (salpingitis, endometritis, peritonitis pélvica).

ETIOLOGÍA

Dentro de los agentes causantes de EIP se encuentran patógenos de transmisión sexual como *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis*, solos o asociados, y otros integrantes normales de la flora vaginal como *E. coli*, *Streptococcus* spp., anaerobios como *Bacteroides* spp. y *Peptostreptococcus* spp., en general asociados. La incidencia de los diferentes agentes es variable de un país a otro; en el nuestro no existen estudios que revelen la misma, por lo cual nos basaremos para su terapéutica en esquemas extrapolados de realidades internacionales.

PATOGENIA

Según el origen de los microorganismos involucrados se dividen en exógenos (en su mayoría de transmisión sexual) y endógenos (flora vaginal). La vía de diseminación es la ascendente desde el cérvix (complicación de cervicitis) o la vagina.

Existen factores de riesgo para que este síndrome ocurra: la cervicitis por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*, múltiples parejas sexuales, uso de DIU y la edad (los jóvenes constituyen el principal grupo de riesgo).

CLÍNICA

El diagnóstico clínico muchas veces es dificultoso por presentar sintomatología inespecífica. Con el fin de estandarizar el diagnóstico se manejan criterios primarios (abdomen inferior doloroso, movilización dolorosa del cervix, dolor de anexos) y criterios secundarios (fiebre de 39°C), leucocitosis mayor de 10.000, VES mayor de 15mm/hora, aislamiento de *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* en el cérvix). El diagnóstico se realiza con la presencia de los tres primarios más alguno de los secundarios.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Se realiza con muestra de líquido peritoneal por laparoscopia o laparotomía; en su defecto, aunque no ideal, también por culdocentesis.

Se realizan cultivos para *N. gonorrhoeae*, gérmenes aerobios y anaerobios; búsqueda de antígenos para *C. trachomatis* (ELISA, IF) y cultivo para *Mycoplasma*. Los cultivos de endocérvix no son representativos de infección tubárica, pero orientan en la etiología y representan una alternativa en caso de carecer de laparoscopia. La utilización de PCR en el diagnóstico de *C. trachomatis* ha determinado un aumento de la sensibilidad de este, pudiendo ser aplicado también en el diagnóstico de los cuadros anteriores (cervicitis, uretritis).

TRATAMIENTO

El diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental para evitar secuelas severas como la infertilidad por obstrucción tubárica, el embarazo ectópico, etc. La terapéutica está orientada a cubrir todos los agentes posiblemente involucrados, existiendo diferentes pautas para pacientes ambulatorias o internadas. Existen distintos regímenes terapéuticos que se pueden utilizar, en general combinan cefalosporinas de primera a tercera generación o ampicilina/sulbactam, en combinación con doxiciclina o macrólidos, pudiendo en ocasiones asociarse también metronidazol.

VAGINITIS Y VAGINOSIS

Dentro de las infecciones vaginales destacamos que la única que constituye ITS es la vaginitis por *Trichomonas vaginalis*.

El flujo vaginal constituye uno de los motivos de consulta más frecuente de las mujeres en edad reproductiva. Entendemos por flujo al aumento permanente de los trasudados y exudados de causa fisiológica o patológica, que se objetivan por la paciente o por el examinador. El flujo fisiológico es producto de los cambios hormonales del ciclo, y contiene escasa cantidad de leucocitos. La leucorrea puede deberse a infección vaginal o cervical.

Denominamos vaginitis a la infección vaginal con respuesta inflamatoria caracterizada por la presencia de polimorfonucleares en el extendido teñido con tinción de Gram.

Dentro de los agentes más frecuentes se encuentra *Candida albicans* (levadura que integra la flora vaginal normal). *Trichomonas vaginalis* (protozoo flagelado), también es un agente causal, pero menos frecuente.

El flujo causado por *Candida* sp. es de color blanquecino, grumoso (leche cortada), no oloroso, se manifiesta en conjunto con prurito vaginal y tiene pH ácido. Puede presentarse conjuntamente con la flora habitual (lactobacilos).

El flujo por *Trichomonas vaginalis* es de color amarillo verdoso, puede ocasionar prurito, presenta olor a aminas volátiles, producto del metabolismo de las bacterias anaerobias asociadas; Determina pH vaginal alcalino y disminución o ausencia de la flora vaginal, con presencia de flora mixta anaerobia asociada.

La vaginosis bacteriana constituye una entidad caracterizada por un cambio en la microecología de la vagina caracterizada por la disminución o ausencia de lactobacilos con presencia de *Gardnerella vaginalis* (cocobacilo Gram negativo) asociada a bacterias anaerobias como *Mobiluncus* sp., *Peptococcus* sp. y *Bacteroides* sp.

Se diferencia de la vaginitis en la ausencia de respuesta inflamatoria, o sea en la ausencia de polimorfonucleares.

El flujo de la vaginosis es oloroso por la liberación de aminas volátiles, no ocasiona prurito, se acompaña de pH vaginal alcalino y se caracteriza por la presencia de flora bacteriana mixta dispuesta en la periferia de las células epiteliales, formando las células guía o clue cells.

La características clínicas del flujo son orientadoras, pero debe saberse que en la mayoría de los casos, la clínica no condice con los hallazgos microbiológicos, por lo cual es indispensable el estudio microbiológico para confirmación del diagnóstico.

Diagnóstico

Se basa en la realización de un exudado vaginal. El mismo se estudia con un examen en fresco de flujo extraído del fondo de saco vaginal para observar la movilidad de *Trichomonas vaginalis*, un examen directo con coloración de Gram de las paredes vaginales para observación de levaduras en gemación o pseudofilamentos que orienten a *Candida* spp., presencia de "células

guía” que orienten a *G. vaginalis* o cocos grampositivos en cadenas que indiquen la existencia de *Streptococcus* β -hemolítico grupo B, otro agente de vaginitis y cervicitis. Se valora también el endocérnix en busca de cervicitis asociada. Los cultivos se realizan en agar sangre humana para detección del desarrollo de *G. vaginalis*, *Candida* spp. y *Streptococcus* β -hemolítico grupo B, necesitando la primera de cuatro a cinco días de incubación.

Tratamiento

Será específico etiológico. Para *T. vaginalis* se utiliza metronidazol en dosis única de 2 g v.o. o 250mg c/8 hs durante 7 días. En *Candida* spp. se utilizan óvulos de miconazol o nistatina, asociados a ketoconazol o fluconazol v.o. en caso de candidiasis a repetición. La vaginosis se trata con metronidazol 500 mg c/12 hs durante 7 días. Dado que tanto la vaginosis bacteriana como la vaginitis por *Candida* spp. no son infecciones de transmisión sexual, no se debe realizar tratamiento a la pareja.

ÚLCERAS GENITALES

Concepto y definición

Las úlceras genitales son lesiones que se caracterizan por la pérdida de continuidad en el epitelio, en el que se observa una necrosis previa. La lesión inicial puede ser una pápula, pústula o vesícula. Constituyen un motivo de consulta frecuente, lo cual plantea la necesidad de una orientación diagnóstica etiológica adecuada. Las úlceras que aparecen en los genitales no son exclusivamente de transmisión sexual, existiendo otras etiologías como traumatismos, reacciones a medicamentos, alergia, lesiones químicas o evolución de una infección previa no ulcerativa (balanitis). Las etiologías infecciosas de transmisión sexual de estas lesiones son variadas y, dependiendo de la región considerada, su frecuencia relativa también varía.

En nuestro medio el herpes genital (Herpes simplex tipo II y en ocasiones I) y la sífilis (*Treponema pallidum*) son los procesos más frecuentes. El chancroide (*Haemophilus ducreii*), el linfogranuloma venéreo (*C. trachomatis* L1, L2, L3) y el granuloma inguinal (*Calymato-bacterium*), son muy poco frecuentes. Las manifestaciones clínicas de cada patología son orientadoras, pero por su asociación y muchas veces por la presentación poco específica, el diagnóstico microbiológico resulta fundamental. Dada la importancia de la sífilis y el herpes genital, nos referiremos exclusivamente a estas.

SÍFILIS

Es una infección sistémica de evolución crónica producida por *Treponema pallidum*. Esta bacteria forma parte del género *Treponema*, familia *Spirochaetaceae*; es una bacteria larga, de forma helicoidal, que se visualiza en microscopio con campo oscuro. Su estructura consta de un citoplasma cilíndrico rodeado de una membrana citoplasmática y una pared celular. Presenta seis filamentos axiales unidos tres a cada uno de los extremos, orientados hacia el centro y superpuestos a ese nivel sin unirse; por fuera de estos se encuentra la membrana externa. Esta bacteria se incurva formando 4 a 14 espirales, y posee un movimiento en sacacorchos. Su multiplicación se produce por división binaria con un tiempo de duplicación de 30 horas, es anaerobia estricta, y hasta ahora no ha podido ser cultivada. Se plantea la existencia de una capa de slime mucopolisacárido, sintetizada a partir del ácido hialurónico de los tejidos del huésped que le permite evadir la respuesta inmune.

Patogenia. Historia natural de la infección

Esta enfermedad presenta un período de incubación de 9 a 90 días con una media de 21 días,

seguido de una lesión primaria o chancro con linfadenopatía regional y un período secundario bacteriémico asociado a lesiones maculopapulares y linfadenopatías generalizadas. Posteriormente existe un período de latencia de varios años y, finalmente, un 30% a 50% de los casos no tratados presentan un período terciario caracterizado por destrucción mucocutánea, lesiones parenquimatosas, aortitis y enfermedades del sistema nervioso central. *T. pallidum* se une a las células en la puerta de entrada dando una lesión primaria y se disemina por la sangre. La lesión primaria se produce por la enzima mucopolisacaridasa que degrada el espacio intercelular del endotelio capilar, generando una endarteritis obliterante con necrosis y ulceración. El huésped responde con un infiltrado linfocitario y de células plasmáticas. La mayor parte del daño se debería a inmunocomplejos, que determinarían la respuesta inflamatoria lesiva.

Inmunidad humoral

Se estimula precozmente y se mantiene con las lesiones del secundarismo.

Anticuerpos inespecíficos o reaginas

Se forman frente a lípidos de los tejidos destruidos por *T. pallidum* que actúan como haptenos al unirse con la espiroqueta. No son específicos, pero se producen en la totalidad de los infectados. Aparecen una a tres semanas después del chancro y su título aumenta hasta un máximo en el período secundario. En el período terciario se encuentran en un 90% de los pacientes. La presencia de estos anticuerpos indica lesión activa, pudiendo existir falsos positivos que deberán confirmarse con técnicas de detección de anticuerpos específicos. Las reaginas descienden con el tratamiento, utilizándose como control del mismo.

Anticuerpos específicos

Aparecen inmediatamente después de las reaginas y persisten toda la vida si el paciente no es tratado o lo es tardíamente. La negativización postratamiento es muy lenta, pudiendo demorar años, por lo cual no resultan útiles como control terapéutico sino como confirmación diagnóstica en un paciente con reaginas positivas. Estos anticuerpos pueden ser del tipo IgG o IgM. Estos últimos se encuentran en la sífilis primaria o en la sífilis congénita.

Inmunidad celular

Se encuentra deprimida en la primoinfección y el período secundario, recuperándose postratamiento.

Clínica

Se puede dividir en dos etapas: la llamada sífilis precoz, hasta los dos años postinfección, y la sífilis tardía, a partir de los dos años. La primera se caracteriza por curarse fácilmente, ser contagiosa por transmisión sexual y por vía trasplacentaria. La sífilis tardía presenta lesiones crónicas, difíciles de curar y, en general, no se transmite por contagio sexual.

SÍFILIS PRECOZ

Presenta un primer período llamado de incubación de tres a cuatro semanas, donde existe bacteriemia treponémica. Le sigue un período primario donde aparece el chancro de inoculación. Se trata de una lesión ulcerada con base edematosa indurada, indolora, en general única, con localización genital y oral y duración entre cuatro y seis semanas. Esta lesión desaparece luego de este período, independientemente de la realización de un tratamiento. Es de gran utilidad para el diagnóstico, sin embargo, sus características no siempre son típicas

y se plantean problemas de diagnóstico diferencial. En este período también se presentan adenopatías regionales concomitantes con el chancro. Aparecen una semana después que este, son indoloras y bilaterales. Completa esta etapa la bacteriemia treponémica causante de astenia y cefaleas. Este período primario puede no existir cuando el contagio es postransfusión, cuando el chancro no es visible, o cuando es decapitado por el uso de antibióticos a dosis insuficientes.

El período secundario se caracteriza por manifestaciones generales tales como hepatoesplenomegalia, cefaleas, poliadenopatías y manifestaciones cutaneomucosas como la roséola (exantema), condilomas planos (placas en mesetas de ingles y axilas), sífilides (lesiones planas en plantas y palmas).

Luego del período secundario aparece el período de latencia precoz, que se caracteriza por la desaparición espontánea de las manifestaciones del período anterior.

SÍFILIS TARDÍA

Se caracteriza por la aparición de lesiones cutaneomucosas, llamadas gomas (nódulos de piel que se ulceran), lesiones óseas (periostefitis), lesiones cardiovasculares (aortitis) y lesiones neurológicas como tabes dorsal y meningitis meningovascular (más frecuentes en VIH +).

Diagnóstico directo

Trepointestigación: consiste en un raspado de lesiones del chancro primario o la roséola, con observación de treponemas en microscopio con campo oscuro.

PCR: detección por técnicas de amplificación genética del genoma treponémico.

Diagnóstico indirecto

Investigación de reagentas: estas técnicas se utilizan para exámenes de screening en población y para control de tratamiento. Destacamos que las reagentas se positivizan luego de una a tres semanas del inicio del chancro, dato importante para la indicación de este examen. Las técnicas utilizadas son cualicuantitativas con reacciones de antígeno-anticuerpo evidenciadas por floculación (VDRL) o por aglutinación de partículas (carbón activado, RPR). Estos anticuerpos deben cuantificarse, ya que su título nos orientará frente a un falso positivo o a un título residual.

Investigación de anticuerpos treponémicos: son técnicas confirmatorias y de diagnóstico en etapas latente o terciaria, pudiéndose utilizar también en la sífilis precoz, ya que se positivizan (principalmente el FTA absorbido) antes que las reagentas. Las más utilizadas son el FTA absorbido y el TPHA. El FTA es una técnica de inmunofluorescencia indirecta que utiliza como antígeno a *Treponema pallidum* liofilizado: puede detectar IgG o IgM. La presencia de anticuerpos contra antígenos comunes del *T. pallidum* y *Treponema saprófitos* determina la existencia de falsos positivos por esta técnica. La absorción previa del suero problema con treponema no patógeno (cepa Reiter), elimina este problema y la convierte en una técnica más específica. TPHA o técnica de inhibición de la hemaglutinación de *T. pallidum* está adaptada a microplacas, es de más fácil realización y presenta resultados comparables con la anterior.

Tratamiento

Sífilis menor de un año: penicilina benzatínica 2.400.000 UI i.m.

Alérgicos a la penicilina: tetraciclinas 500 mg c/6 hs 15 días o eritromicina 500 mg c/6 hs 15 días.

Sífilis mayor a un año: penicilina benzatínica 2.400.000 UI i.m. por semana durante tres semanas.

HERPES GENITAL

Es una de las ITS de etiología viral más frecuente, con aumento de su incidencia en los últimos tiempos. La imposibilidad de su erradicación por tratarse de una infección persistente con frecuentes recidivas y el riesgo de contagio fetal en el canal de parto, justifican su importancia y la preocupación por su control.

El agente Herpes Virus simplex tipo II y tipo I (agente del herpes labial) pertenece a la familia *Herpesviridae* y a la subfamilia *Alphaherpesvirinae*; es un virus que contiene ADN, siendo su estructura y características generales tratadas en el capítulo correspondiente. Nosotros realizaremos un resumen de la patogenia, clínica y tratamiento de esta infección.

Patogenia

Presenta cinco fases: infección primaria mucocutánea, infección ganglionar aguda, latencia, reactivación e infección recurrente.

La infección se inicia con la exposición al virus, la inoculación con participación de células epiteliales, la replicación viral con lisis celular, la rápida respuesta inflamatoria y la posterior diseminación del virus por nervios sensitivos o autónomos hasta los ganglios regionales (sacro). También se puede diseminar por contigüidad, extendiéndose las lesiones cutáneas. En los ganglios se produce una etapa de latencia que persiste toda la vida, con reactivaciones por estímulos de piel (sol, traumatismos, químicos) y centrales (coito, menstruación, estrés, infecciones).

Clínica

Se plantean dos situaciones: 1) la infección asintomática en la que no existe lesión ni antecedentes de la misma, solo están presentes los anticuerpos contra el virus; 2) la infección sintomática que se clasifica en: a) primoinfección herpética con lesiones de piel, sin antecedentes del mismo tipo y sin anticuerpos contra el virus, y b) infección inicial no primaria donde existen lesiones actuales sin antecedentes de las mismas, pero con anticuerpos positivos por primoinfección asintomática anterior.

Las lesiones se caracterizan por múltiples vesículas dolorosas seguidas de ulceración y adenopatías inguinales de 10 días aproximadamente de evolución, pudiéndose acompañar de fiebre y cefaleas, principalmente en las primoinfecciones.

Diagnóstico

Métodos directos: estos métodos, en general, no están a disposición en los laboratorios clínicos. El clásico es el de aislamiento del virus en cultivos celulares, tomando muestras del líquido vesicular de la lesión. Otros métodos más rápidos son la inmunofluorescencia directa para antígenos virales y PCR para herpes.

Métodos indirectos: los métodos indirectos de detección de anticuerpos son de poco valor para el diagnóstico de la infección recidivante. En el caso de una primoinfección se puede detectar un aumento del título de IgG. La IgM puede ser de utilidad en el diagnóstico de infección herpética neonatal.

Tratamiento

Se manejan una gran variedad de drogas antivirales, entre las cuales por frecuencia destacamos el aciclovir y el valaciclovir, como ya manifestamos en el capítulo de Herpesvirus.

El tratamiento acorta los síntomas, principalmente en inmunodeprimidos y en primoinfecciones, pero no logra la eliminación del virus. Se administra en general localmente en la lesión y también por vía oral (200 mg c/5 hs durante 10 días), destacamos que el tratamiento de mayor eficacia es el que se realiza por vía oral.

VERRUGAS GENITALES - CONDILOMAS ACUMINADOS

Son formaciones verrugosas, vegetantes, de tamaño variable, que se localizan en la región genital y perianal, cuya etiología es viral: Papilomavirus humano (HPV), un subgrupo de la familia *Papovaviridae*.

Papilomavirus humano es una de las causas más frecuentes de ITS, tanto en hombres como en mujeres en todo el mundo. Aún su prevalencia e incidencia persisten desconocidas a pesar de que en Estados Unidos se estima una incidencia anual de 1 a 5,5 millones y una prevalencia de 20 millones. Dicho virus se ha detectado en una amplia variedad de animales así como en humanos, siendo específicos para cada hospedero. Son virus de cápside icosaédrica con 72 capsómeros y un ADN circular de doble cadena. El genoma consiste en una única molécula de ADN doble circular que contiene dos proteínas de la cápside, L1 y L2. El marco abierto de lectura que contiene las secuencias para codificar proteínas ocupa una de las cadenas. El genoma se divide funcionalmente en tres sectores: región reguladora no codificante; región temprana E1, E2, E4, E5, E6, y E7, que tienen que ver con la replicación viral y con la oncogénesis; región que codifica para las proteínas de la cápside.

La infección se produce por contacto piel con piel, o piel con mucosa. En principio la forma más importante de contagio es por vía sexual, no descartándose la vía por fomites.

El potencial oncogénico del virus radicaría en principio en que es un virus ADN, cuyo genoma se integra al genoma de las células eucariotas del estrato basal del epitelio, produciendo una infección productiva o de lo contrario quedando latente y produciendo una infección persistente. De ahí la importancia de las zonas tempranas E6 y E7 que codificarían para proteínas multifunción que se unirían a las proteínas celulares p53 y pRB, alterando sus funciones, alterando la regulación del ciclo celular, llevando a la célula a la transformación y malignización.

La infección se expresa clínicamente en cuatro localizaciones: piel, mucosa genital, mucosa laríngea (recién nacidos) y mucosa oral. No se ha podido propagar los virus en cultivos celulares, por lo cual se conocía muy poco de los mismos. Gracias a las técnicas genéticas de hibridación se han podido detectar 60 genotipos, y luego con el advenimiento de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa, se han llegado a detectar alrededor de 200 tipos diferentes en base a las diferencias genómicas, habiendo más de 85 genotipos bien caracterizados.

Dado que se asocian con lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino y con cáncer de cuello uterino invasor, se han agrupado en grupos de bajo y alto riesgo (de acuerdo al potencial oncogénico). Los tipos de bajo riesgo serían 6, 11, 42, 43 y 44; los tipos de alto riesgo serían 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 70. Dentro de los de alto riesgo existen algunos tipos que se asocian más frecuentemente con lesiones precursoras (lesiones intraepiteliales escamosas) que con cáncer, algunos autores se refieren a ellos como de riesgo intermedio.

Se asocia a una variedad de condiciones clínicas, que van desde lesiones inocuas cutáneas

como pueden ser las verrugas, hasta el cáncer. La relación entre HPV y cáncer de cuello uterino fue puesta de manifiesto a principio de los años 80 por Harold zur Hausen, sabiendo desde entonces que su asociación era más fuerte aún que la del tabaco con el cáncer de pulmón. Actualmente se sabe que 99% de los cánceres escamosos de cuello uterino vienen determinados por HPV, está presente en un 89% de las pacientes menores de 40 años con adenocarcinoma de cuello uterino y en un 43% de las mujeres mayores de 60 años con igual diagnóstico.

Clínica

Infección asintomática: piel y mucosas sanas, diagnóstico por hibridación del ADN viral o PCR.

Lesión: aparecen masas carnosas y vegetantes en forma de crestas localizadas en zonas húmedas genitales, pudiendo aparecer como papilas séviles. Aumenta su tamaño con el embarazo y la disminución de la inmunidad celular (VIH +).

Infección subclínica: no existe lesión macroscópica, el diagnóstico se plantea por colposcopia con ácido acético al 3% y penoscopia con el mismo método y posterior biopsia de los sectores afectados.

Diagnóstico

Es clínico en las formas lesionales. Las formas subclínicas presentan dificultades. La citología, la biopsia y la colposcopia ayudan, pero muchas veces son poco específicas. El diagnóstico específico se realiza por métodos de hibridación del ADN viral o PCR, diferenciando luego mediante sondas marcadas o con enzimas de restricción los distintos genotipos virales.

Por no realizarse de rutina, dado su costo elevado, los métodos histológicos son los más utilizados, llevando a un sobrediagnóstico de esta infección.

Tratamiento

Según pautas recientes (CDC) esta infección no debe tratarse por ser una infección viral persistente. Los tratamientos se realizarán en aquellos pacientes con lesión evidente, siempre que generen problemas estéticos o funcionales. Los pacientes subclínicos y asintomáticos deberán ser controlados (con colpocitologías en el caso de mujeres) con el fin de detectar precozmente posibles displasias. Las lesiones verrugosas se tratan con métodos citotóxicos como resina de podofilina en solución alcohólica (10% a 40%) con aplicaciones de 2 a 4 horas 1 o 2 veces por semana (98% con alta recidiva), estando contraindicada en embarazadas o para condilomas cervicales o intrauretrales. Otros métodos son los quirúrgicos, como el curetaje, la electrocoagulación en lesiones de gran tamaño y crioterapia de elección en cualquier localización.

Infecciones generalizadas: SIDA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el último estadio de la infección por el VIH, un retrovirus ARN que posee característicamente, una enzima transcriptasa reversa (ADN polimerasa, ARN dependiente). Las alteraciones progresivas que resultan de esta infección son producto de la destrucción de la población de linfocitos CD4 cooperadores, que altera la respuesta inmune celular y humoral del organismo. Tal alteración inmunitaria conlleva a la muerte por infecciones oportunistas (Cytomegalovirus, *P. carinii*, etc.) o por neoplasias como el sarcoma de Kaposi, que por otra parte son poco frecuentes en la población en general.

La evolución natural de la infección consta de varios estadios: uno inicial de infección asintomática con respuesta inmune normal; un estadio de linfadenopatías generalizadas

con ligera deplección inmunitaria; un tercer estadio que presenta el denominado complejo relacionado con el SIDA (ARC), con déficit en la hipersensibilidad retardada, linfadenopatías generalizadas durante más de tres meses, fatiga y sudores nocturnos persistentes, y una deplección significativa de la inmunidad ($<400 \text{ CD4/mm}^3$); y la etapa final o SIDA que presenta una deplección severa de la inmunidad, infecciones oportunistas, neoplasias y posible encefalitis. Este período está definido por la aparición de determinadas infecciones y neoplasias y un valor reducido de CD4 ($<200 \text{ CD4/mm}^3$), junto con la documentación del virus o sus anticuerpos.

Patogenia

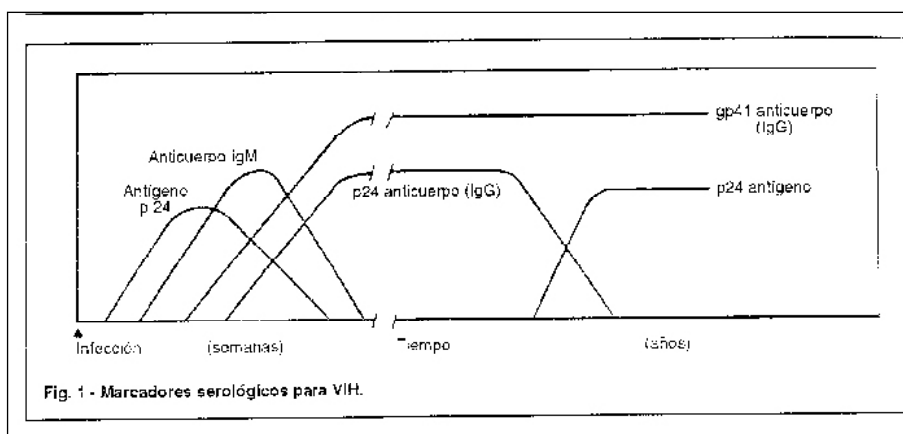
El inicio de la infección se produce una vez que el virus ingresa al organismo y se une por medio de una glucoproteína, GP120, al receptor CD4 que se encuentra entre otras células en los linfocitos T4 cooperadores. La glucoproteína GP41 actúa como anclaje, facilitando la aproximación y unión a la célula huésped. El virus ingresa a la célula, libera su ARN más la enzima transcriptasa reversa. Se produce la transcripción del ARN en ADN que se integra al ADN de la célula, iniciándose una fase de latencia aparente, ya que existe duplicación del genoma viral. Esta fase, junto con la de reactivación, es regulada por genes víricos utilizando mecanismos de retroalimentación positiva y negativa en conjunto con estímulos externos como sobreinfecciones, etc.

Diagnóstico

Para comprender la metodología diagnóstica se deben conocer las estructuras antigénicas del virus que determinan respuestas de anticuerpos (ver Capítulo 26). Los anticuerpos anti glucoproteínas de envoltura GP120 y GP41, y proteínas de cápside P24, son los más relevantes para la confirmación diagnóstica.

En el transcurso de la infección se observa una evolución y cambio de la presencia en sangre de los antígenos virales y los anticuerpos IgG e IgM específicos. La secuencia de técnicas aplicadas para el diagnóstico consiste en técnicas de screening como ELISA, hemaglutinación y aglutinación de partículas de látex, muy sensibles pero no tan específicas, y técnicas de confirmación como inmunofluorescencia indirecta y Western-Blot, con mayor especificidad. Estas técnicas han evolucionado a lo largo de los años mejorando la sensibilidad, especificidad y acortando el período ventana a tan sólo 15 o 20 días.

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica directa alterna-



tiva al cultivo, con buena sensibilidad y especificidad. Es de gran utilidad en el diagnóstico de infección neonatal.

La búsqueda de antígeno P24 en sangre es una técnica directa más precoz que la búsqueda de anticuerpos, pero presenta una sensibilidad de 50%.

Epidemiología

Las vías de transmisión de este virus, además de la sexual, son la vía parenteral, que es la más efectiva, y la vía vertical (madre/hijo). No se transmite por fomites o insectos vectores. La infección vertical del recién nacido se produce en un 10% a 35% a partir de las madres infectadas, antes del inicio del uso de las medidas preventivas correspondientes. La leche materna también es un vehículo de transmisión por lo que no está indicado el amamantamiento.

Existe una interacción entre la infección por VIH y otras ITS. Las úlceras genitales favorecen la infección por VIH; la infección por VIH a su vez afecta a la sífilis generando una progresión hacia la neurosífilis. El herpes genital se presenta con mayor severidad y con elevada recurrencia, al igual que la infección por Papilomavirus.

La prevención de esta infección se basa, al igual que la de otras ITS, en el desarrollo de programas de educación de la población, consejería de hábitos sexuales, utilización de preservativos, control de sangre transfundida y disminución de los índices de drogadicción en la comunidad, entre otras.

Dentro de este grupo de infecciones generalizadas se encuentran las producidas por virus de hepatitis B y C, Citomegalovirus, etc., que no serán tratados en este capítulo.

Bibliografía

- Mandell G, Douglas, Bennett J. editors. Enfermedades infecciosas, Principios y Práctica. 5ª ed. Bs.As. Panamericana. 2002.
- Forbes B, Sahm D, Weissfeld A. Bailey&Scott's , Diagnostic Microbiology. Tenth Edition. Saint Louis, Missouri. Mosby, Inc. 1998
- Salyers A, Whitt D., editors. Bacterial Pathogenesis, a molecular approach. 2nd. ed. Washington, D.C. ASM Press. 2001.
- Burd E. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clín. Microbiol. Rev.* 2003 Jan; 16 (1): 1-17.
- Galloway D. Papillomavirus in clinical trials. *Lancet Infect.Dis.* 2003 Aug; 3: 469-75.

