

## 1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de transmisión sexual (abreviadas ETS, también conocidas como infecciones de transmisión sexual ITS) son consideradas uno de los problemas de salud mundial más importantes de nuestra época. Al tener relaciones sexuales no solamente por necesidad reproductiva, sino también por placer, los seres humanos propagan estas enfermedades fácilmente de persona a persona si no se llevan a cabo los cuidados pertinentes, y en algunos casos, estos cuidados no son suficientes para evitar su propagación, ya que el simple contacto de piel a piel puede generar infección. (CDC(B), 2010)

Muchas de estas enfermedades son asintomáticas por un largo periodo de tiempo en la gran mayoría de los pacientes, lo que lleva a creer que el individuo se encuentra sano y tenga relaciones sexuales sin protección, contagiando a la pareja sexual. Además, hoy en día, se ha incrementado el número de parejas sexuales que una persona llega a tener, agravando el problema ya que una sola persona puede contagiar a la totalidad de sus parejas sexuales por malos hábitos; entre ellos se encuentran el no utilizar condón, no realizarse pruebas clínicas contra ETS periódicamente y el ignorar los síntomas de una ETS una vez que estos se presentan. (Family Doctor, 2009)

**Tabla 1:** Enfermedades de transmisión sexual más comunes junto con el organismo causante de la misma.

Enfermedad	Organismo causante
Clamidia	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Gonorrea	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Hepatitis	Virus de Hepatitis B
Herpes	<i>Virus Herpes Simplex</i>
Papiloma Humano	<i>Virus del papiloma humano</i>
Piojo púbico	<i>Pthirus pubis</i>
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>
Trichomoniasis	<i>Trichoma vaginalis</i>
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

(PME, 2003)

Entre todas las ETS conocidas, tres resaltan de la lista (**Tabla 1**) porque son la de más fácil contagio, presentan pocos síntomas, son persistentes y pueden llegar a causar graves daños a la salud si no son diagnosticadas y tratadas a tiempo; se trata del Papiloma Humano (causada por el Virus del Papiloma Humano, VPH), la Gonorrea (causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*) y la Clamidia (causada por *Chlamydia trachomatis*). Las últimas dos comparten una serie de síntomas y trastornos, como se puede observar en la **Tabla 2**. (Vorvick, 2010)

**Tabla 2:** Síntomas y trastornos que aparecen en un individuo afectado por papiloma, clamidia o gonorrea.

	VPH	Chlamydia trachomatis	Neisseria gonorrhoeae
Lesiones ulcerativas		X	
Uretritis masculina		X	X
Epididimitis		X	X
Cervicitis mucopurulenta		X	X
EIP*		X	X
Verrugas anogenitales	X		
Cáncer cervicouterino	X		

(\*EIP: Enfermedad Inflamatoria Pélvica) (PME, 2003)

## 7. 2 EPIDEMIOLOGÍA

La gonorrea es una enfermedad infecciosa causada por *Neisseria gonorrhoeae*, un diplococo Gram-negativo. Esta enfermedad se puede transmitir por sexo oral, vaginal u anal, e incluso por contacto de la bacteria con mucosas nasales u oculares; también puede ser transmitida de una madre a un hijo durante el parto. Esta enfermedad suele ser bastante común, estimándose que en Estados Unidos, más de 700,000 personas al año contraen la infección (**Tabla 3**). La gonorrea suele ser sintomática en los hombres, y sus síntomas son: ardor al orinar, secreción blanca, amarilla o verde del pene, dolor de testículos o inflamación de los mismos. En las mujeres, el 80% no desarrolla ningún síntoma, cuando estos aparecen son: ardor al orinar, aumento del flujo vaginal y hemorragia entre menstruaciones o después del coito. De no tratarse, esta infección puede generar infertilidad tanto en hombres como en mujeres, así como propagación a la sangre y las articulaciones, condición que puede llegar a ser mortal. En las mujeres, pueden formarse abscesos internos, daños a las trompas de Falopio y provocar enfermedad pélvica inflamatoria (EIP). En los hombres, puede llegar a aparecer epididimitis. Si una mujer embarazada con gonorrea da a luz, el bebé puede ser fácilmente infectado. Esto le puede causar al recién nacido ceguera,

infección en las articulaciones e infección sanguínea altamente peligrosa. (Conde & Uribe, 1997) (Toddar, 2008)

La clamidia es una infección que acompaña por lo general a la gonorrea, causada por *Chlamydia trachomatis*. Es transmitida por sexo oral, vaginal u anal o por contacto con mucosas infectadas; también se transmite de madre a hijo durante el parto. Se considera que es la ETS más común a nivel mundial, con 1,030,911 casos anuales nuevos de clamidia en Estados Unidos al año (**Tabla 4**). Sin embargo, el número real se estima mucho mayor, ya que la enfermedad es generalmente asintomática. Si se llegan a desarrollar síntomas, se confunden comúnmente con las de una infección de las vías urinarias, recetando antibióticos que resultan poco efectivos contra la enfermedad real. En caso de no ser tratada, la enfermedad se puede extender al sistema reproductor interno, causando infertilidad. En casos extremos, se puede generar artritis. Los niños recién nacidos infectados pueden presentar daños en los ojos con producción de ceguera y preneumonía. (CDC(A), 2010) (Numazaki, 2004)

El papiloma humano es una enfermedad causada por el virus homónimo, Virus del Papiloma Humano (VPH). Es transmitida por micro-laceraciones producidas en el acto sexual, y puede llegarse a contagiar incluso si la pareja utiliza condón. Se estima que al menos el 9% de la población mundial está contagiada actualmente de VPH, siendo una infección extremadamente común. El virus del papiloma humano se divide en dos grandes grupos, llamados “tipos”: los que tienden a causar cáncer cervicouterino y los que no, siendo estos de “alto riesgo” y “bajo riesgo” respectivamente. Los tipos de VPH de alto riesgo identificados son el 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 67 y 70, mientras que los tipos de VPH de bajo riesgo identificados son el 6, 11, 42, 43 y 44. Los de bajo riesgo rara vez producen síntomas y son eliminados naturalmente por el sistema inmune del hospedero, en raros casos producen verrugas. Sin embargo, el virus de alto riesgo puede favorecer el desarrollo de verrugas anogenitales en la persona afectada, de una apariencia similar a un racimo de uvas pequeñas que sobresale de la piel de los genitales, perineo o ano. En el caso de las mujeres, la infección del virus puede llegar a desarrollar cáncer cervicouterino; de hecho, la gran mayoría de los casos de cáncer están relacionados con el

contagio de VPH de alto riesgo. (WD, 2010) (Progresos de obstetricia y ginecología, 2001) (Cinvestav, 2008) (MSD(C), 2009)

Cada año, se registran 5.5 millones de nuevos casos de VPH en el mundo entero. (fisterraSalud, 2010)

En México, la clamidia presenta una tasa de incidencia de 23.3 casos por cada 100,000 habitantes. La gonorrea presenta una tasa de 1.4 por cada 100,000 y el VPH una tasa de 2 por cada 100,000. (Chlamidya professional, 2002) (Dr. Scope, 2009)

### **7.3 PATOLOGÍA**

El VPH infecta al tejido epitelial por micro abrasiones causadas en el acto sexual. El virus tiene dos proteínas mayores en su cápside, la L1 y L2, y su genoma tiene una sección de lectura abierta, en la cual se distinguen dos regiones: la región E (*early*) y la región L (*late*); esta última codifica a su vez para las proteínas L1 y L2 mencionadas anteriormente. Al estar en contacto con la lámina basal del huésped expuesta por lesión, L1 se une a esta por medio de uniones covalentes a proteoglicanos heparán sulfato (HSPGs). Esto causa un cambio conformacional en la proteína L2, exponiendo una región previamente oculta de L1, que se une por un mecanismo todavía desconocido a queratinocitos que han migrado a la lámina basal cerca de la herida. Tras esto, se integra al núcleo de la célula infectada por transcripción inversa y genera de 10 a 200 copias de su genoma dentro de la célula. Dentro del genoma vírico, las proteínas E6 y E7 siempre se encuentran activas, y tienen la función de inhibir a los genes humanos supresores de tumores p53 y Rb105. Por una cascada de señalización compleja, el virus activa a las capas superiores de la piel y a los queratinocitos para que se dividan e incrementen su número, creando las verrugas que lo hacen característico. (McClane, Mietzner, Dowlind, & Phillips, 1999) (Schiller & Day, 2010) (Gross & Barrasso, 1997)

*Neisseria gonorrhoeae* infecta mediante la adhesión a la membrana celular del tracto urogenital por medio de una proteína llamada pilina tipo 4, que se expresa en su membrana y se adhiere al epitelio del paciente infectado. Para la adhesión también

participan las proteínas PI y PII. En la parte exterior de la su membrana, se secretan una serie de polisacáridos tras la adhesión, que son altamente tóxicos y responsables de la mayor parte de los efectos tóxicos al infectado. La infección es persistente y evade la fagocitosis de una forma efectiva, por lo que la bacteria se puede mantener en el tracto urogenital por un tiempo prolongado de tiempo, aunque puede estarlo sin causar síntomas. (McClane, Mietzner, Dowlind, & Phillips, 1999)

En cuanto a *Chlamydia trachomatis*, esta infecta por medio de un mecanismo complejo, que se basa en el cambio alternado de dos formas de la bacteria, conocidos como EB (elementary body o cuerpo elemental) y RB (reticulate body o cuerpo reticulado). El EB entra al paciente por el contacto sexual y se introduce en las células del epitelio genital, en donde ingresa en endosomas, evitando la degradación al formar colonias grandes pero de pequeño tamaño dentro de la célula, cambiando a RB. Una vez que la colonia está establecida, cambia de nuevo a EB para ser expulsada de la célula por exocitosis, lista para infectar una célula nueva. Infecta a los trofoblastos del paciente, modulando la producción de citosinas y quimiocinas, reguladas normalmente por esta célula. Esto afecta la activación de tanto inmunoreceptores innatos expresados por el trofoblasto como la secreción de factores de virulencia dentro del trofoblasto por la bacteria. (Prats, 2006)

**Tabla 3:** Nuevos casos de gonorrea por región en promedio (en millones), en dos años diferentes.

Región	1995			1999		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
Norteamérica	0.92	0.83	1.75	0.84	0.72	1.56
Europa Occidental	0.63	0.6	1.23	0.63	0.49	1.12
África del norte y Europa Central	0.77	0.77	1.54	0.68	0.79	1.47
Europa del Este y Asia Central	1.16	1.17	2.33	1.81	1.5	3.31
África sub-sahariana	8.38	7.3	15.68	8.84	8.19	17.03
Asia del sur y sureste	14.55	14.56	29.11	15.09	12.12	27.21
Asia del Este y el Pacífico	1.47	1.8	3.27	1.68	1.59	3.27
Australia y Nueva Zelanda	0.07	0.06	0.13	0.06	0.06	0.12
América Latina y el Caribe	3.67	3.45	7.12	4.01	3.26	7.27
Total	31.61	30.54	62.15	33.65	28.7	62.35

(Avert, 2001)

**Tabla4:** Nuevos casos de clamidia por región en promedio (en millones), en dos años diferentes.

Región	1995			1999		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
Norteamérica	1.64	2.34	3.98	1.77	2.16	3.93
Europa Occidental	2.3	3.2	5.5	2.28	2.94	5.22
África del norte y Europa Central	1.67	1.28	2.95	1.71	1.44	3.15
Europa del Este y Asia Central	2.15	2.92	5.07	2.72	3.25	5.97
África sub-sahariana	6.96	8.44	15.4	7.65	8.24	15.89
Asia del sur y sureste	20.2	20.28	40.48	18.93	23.96	42.89
Asia del Este y el Pacífico	2.7	2.63	5.33	2.56	2.74	5.3
Australia y Nueva Zelanda	0.12	0.17	0.29	0.14	0.17	0.31
América Latina y el Caribe	5.01	5.12	10.13	4.19	5.12	9.31
Total	42.77	46.38	89.15	41.95	50.03	91.98

(Avert, 2001)



## 7.4 DIAGNÓSTICO

La detección de gonorrea, clamidia y VPH se hacen normalmente bajo la revisión de un médico, analizando los signos y síntomas que presenta el enfermo. Bajo una sospecha de infección positiva, se ordena tomar una prueba clínica, que difiere de enfermedad a enfermedad.

Para clamidia, se pueden hacer tanto pruebas de cultivo bacteriano como pruebas de anticuerpos monoclonales fluorescentes, inmunoensayos de enzimas o pruebas rápidas vía orina para la detección de antígenos específicos, así como la detección de anticuerpos de *Chlamydia trachomatis* en suero sanguíneo. (De la Torre, Mulla, Yu, Lee, Kavathas, & Abrahams, 2009)

Para gonorrea, la prueba de detección más común es hacer un frotis con el tejido o fluido de muestra y aplicarle la tinción de Gram. La gran mayoría de las bacterias que residen de forma normal en los tractos urinarios y/o genitales son Gram positivo, mientras que la bacteria *N. gonorrhoeae* es Gram negativo, resaltando en la tinción, y por su morfología particular es de fácil distinción y detección. Posteriormente se confirma con cultivos en medios especiales como Thayer-Martin. (Pardi, Fernanda, Pacheco, & Mata, 2004)

Para el VPH, sin embargo, no existe un método de detección del virus que tenga un uso extendido; lo que se detecta es el comienzo o presencia del cáncer cervicouterino en la mujer. Existen tres métodos utilizados para este cometido: el Papanicolau, siendo este el más común, consiste en extraer una muestra de células del útero mediante un cepillo especializado y hacer un frotis del tejido obtenido, aplicarle una serie de tinciones especializadas y analizar bajo el microscopio la muestra para la interpretación del resultado. El segundo método de detección es la colposcopia; este método consiste en la aplicación de ácido acético a bajas concentraciones (entre 3% y 5%) directamente en el cérvix. Esto tiene como propósito lograr el cambio de coloración del tejido anormal de un rosado claro a blanco, causado por la aglutinación de proteínas dañadas. El tercer método de detección, que se encuentra actualmente en boga en las instituciones médicas es la captura de híbridos; este método consiste en un Western Blot adaptado al ADN específico del VPH. Esto

convierte al método de captura de híbridos en el único método convencional capaz de detectar la infección de VPH antes de que ocurra daño alguno. (ACCP, 2010) (MSD(A), 2010) (MSD(B), 2010) (CDC(D), 2010) (Arias Stella, 2010) (Molecular Station, 2008) (Dzul, Puerto, & González, 2004)

## 7.4 PCR RECIENTEMENTE

En las pruebas clínicas, se distingue entre dos parámetros para medir la efectividad de detección de infección de la prueba: la especificidad y la sensibilidad. La especificidad es la proporción de las muestras analizadas sin infección a las que la prueba detecta correctamente como negativos, mientras que la sensibilidad es la proporción de las muestras analizadas que se encuentran infectadas y que la prueba detecta correctamente como positivos.

Para las tres pruebas antes mencionadas, junto con la prueba hecha con el kit de PCR, los valores de especificidad y sensibilidad reportados son:

**Tabla 5:** Valores de sensibilidad y especificidad reportados en porcentajes de las pruebas tradicionales y del kit de PCR para la detección de las ETS descritas.

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Fuente
Papanicolau	51	98	ACCP, 2010
Colposcopia	90	59	Dzul, 2004
Captura de híbridos	78	69	Sierra, 2005
Prueba rápida para <i>C. trachomatis</i>	76.4	93.2	Chlamidya professional, 2002
Tinción de Gram para <i>N. gonorrhoeae</i>	56	99	Lawrence, 2005
Cultivo bacteriano para <i>C. trachomatis</i>	42	100	Van Dyck, 2001
Cultivo bacteriano para <i>N. gonorrhoeae</i>	69.8	100	Van Dyck, 2001
PCR VPH	92	92	Seeplex, 2010
PCR <i>N. gonorrhoeae</i>	96.8	100	Seeplex, 2010
PCR <i>C. trachomatis</i>	99.3	100	Seeplex, 2010

El PCR (Polimerase Chain Reaction, reacción en cadena de la polimerasa), es un método por el cual se amplifica millones de veces un fragmento de DNA, mediante la manipulación de temperatura, alternando entre temperaturas altas y bajas en ciclos repetidos, causando la desnaturalización del DNA, donde se utiliza una DNAPolimerasa y “primers” (segmentos de DNA complementarios a la región blanco) para copiar múltiples

veces el segmento de DNA deseado. Al bajar la temperatura, el DNA se estabiliza de nuevo para volver a iniciar el ciclo. De esta forma, al terminar los ciclos del programa de PCR (entre 30 y 40) se tendrá más de mil millones de la región blanco. (Dolan DNA Learning Center, 2010)

En la actualidad, no existe una vacuna o una forma medicinal de prevenir la infección de gonorrea o de clamidia. Sin embargo, existe una vacuna para prevenir el desarrollo de la infección por el VPH. Esta previene el desarrollo de infecciones por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. La vacuna tiene una efectividad mínima de 95%, y se recomienda que se vacunen las mujeres en un intervalo de edades entre 9 y 26 años, que son las edades más vulnerables a la infección del virus y que no hayan tenido relaciones sexuales. Esta vacuna también puede ser aplicada a hombres. (Geosalud, 2010)

A pesar de la disponibilidad de pruebas de diagnóstico para estas enfermedades, estas se aplican solamente cuando se tiene sospecha de infección en el paciente, generalmente cuando ya se presentan síntomas de la enfermedad. Si el paciente se muestra aparentemente sano, no se realizan las pruebas, pero la infección puede ya estar ahí, y esta puede progresar hasta un punto en el que pueda dejar daños permanentes. Por lo tanto, se hace necesario un método de detección que no tome en cuenta la presencia de síntomas, sino la presencia de la bacteria o virus en el paciente. Esto se puede hacer mediante métodos moleculares de análisis como el PCR.