

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA I**



**TESIS DOCTORAL**

**APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DE LA  
URETRITIS EN ATENCION PRIMARIA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María Ángeles Orellana Miguel**

Directora:

**María Luisa Gómez-Lus**

**Madrid, 2010**

ISBN: 978-84-693-7726-0

© María Ángeles Orellana Miguel, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA I



**APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DE LA  
URETRITIS EN ATENCION PRIMARIA**

TESIS DOCTORAL

M<sup>a</sup> Angeles Orellana Miguel

Madrid 2010



**A mi familia**

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido a la realización de esta tesis.

A la Profesora **M<sup>a</sup> Luisa Gómez-Lus** directora de este trabajo y gran amiga, por su entusiasmo y apoyo en todo momento; así como por el tiempo dedicado y su alegría.

**A todo el personal del cerrado Laboratorio del C.E.P. PONTONES** que me ha ayudado y padecido durante el tiempo que ha durado este trabajo. Especialmente a aquellos T.E.L. y D.U.E. que coincidieron en la Sección de Microbiología durante este periodo, por su ánimo y paciencia.

A **David Lora Pablos**, estadístico del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su ayuda y sus explicaciones.

A la Dra. **M<sup>a</sup> Dolores Folgueira y la Sección de virología** del Hospital Universitario 12 de Octubre, por la realización del estudio de Herpes virus.

Al Dr. **Julio Vazquez** del Laboratorio de Neisserias del Instituto de Salud Carlos III de Majadahonda, por la realización del estudio de sensibilidad de cepas de *N.gonorrhoeae*.

A **mi familia**; mi padre, que aunque ya no está con nosotros, seguro que estará orgulloso (como siempre) y mi madre siempre incondicional. Y sobre todo, a mi marido, que fue el que me animó a comenzar este trabajo y a mis hijos, por su ayuda informática y comprensión cuando han padecido la falta de tiempo y dedicación.



<b>ÍNDICE</b> .....	1
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	3
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
1.- Generalidades.....	7
2.- Uretritis.....	8
2.1.- Introducción.....	8
2.2.- Uretritis gonocócica.....	13
2.2.1.- Epidemiología.....	13
2.2.2.- Clínica.....	14
2.2.3.- Microorganismo.....	15
2.2.4.- Diagnóstico microbiológico.....	17
2.2.5.- Tratamiento.....	21
2.3.- Uretritis no gonocócica.....	22
2.3.1.- <i>C.trachomatis</i> .....	23
2.3.1.1.- Epidemiología.....	23
2.3.1.2.- Microorganismo.....	25
2.3.1.3.- Diagnóstico microbiológico.....	28
2.3.1.4.- Tratamiento.....	32
2.3.2.- Micoplasmas genitales.....	32
2.3.2.1.- <i>U.urealyticum</i> .....	33
2.3.2.2.- <i>M.hominis</i> .....	35
2.3.2.3.- <i>M.genitalium</i> .....	35
2.3.2.4.- Adenovirus.....	36
3.- Uretritis y asociación con otras ITS.....	38
3.1.- Citomegalovirus.....	38

3.2.- Virus de la hepatitis B.....	39
3.3.- Virus de la hepatitis C.....	39
3.4.- Sífilis.....	41
3.5.- Herpes virus simplex.....	42
3.6.- VIH.....	44

<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>47</b>
-----------------------	-----------

**MATERIAL Y MÉTODOS**

1.- Tipo de estudio.....	51
2.- Sujetos de estudio.....	51
2.1.- Estudio de prevalencia de uretritis en hombres.....	51
2.2.- Estudio de prevalencia de microorganismos aislados	
En muestras uretrales en mujeres.....	51
2.3.- Estudio epidemiológico de uretritis.....	52
2.4.- Estudio epidemiológico de asociación con otras ITS.....	52
3.- Métodos.....	53
3.1.- Toma de muestra.....	53
3.2.- Estudio serológico.....	59
3.2.1.- Sífilis.....	59
3.2.2.- VHB.....	59
3.2.3.- VHC.....	60
3.2.4.- VIH.....	60
3.2.5.- VHS.....	61
3.2.6.- CMV.....	61

**RESULTADOS**

1.- Resultados más relevantes obtenidos en las diferentes	
muestras, analizadas en el Laboratorio del CEP PONTONES..	64

2.- Exudados uretrales.....	68
2.1.- Microorganismos aislados en exudados uretrales en hombres.....	68
2.2.- Microorganismos aislados en exudados uretrales en mujeres.....	72
2.3.- Estudio epidemiológico de uretritis en hombres.....	75
2.3.1.- Epidemiología y factores de riesgo.....	75
2.3.2.- Descripción de las variables analizadas.....	75
2.3.3.- Comparación de las variables de estudio.....	77
2.3.4.- Sensibilidad y Especificidad de la tinción de Gram en este grupo de pacientes.....	126
2.4.- Resultados del grupo de pacientes con estudio Serológico de ITS.....	127
2.5.- Estudio epidemiológico de uretritis en mujeres.....	131
2.5.1.- Epidemiología y factores de riesgo.....	131
2.5.2.- Descripción de las variables analizadas.....	131
2.5.3.- Comparación de las variables de estudio.....	132
2.6.- Valor predictivo de la tinción de Gram.....	171
2.7.- Prevalencia de <i>C.trachomatis</i> según el método.....	174
2.8.- Estudio de resistencia de <i>N.gonorrhoeae</i> .....	175
2.9.- Estudio de sensibilidad de <i>Haemophilus</i> spp.....	177
2.10.- Estudio de sensibilidad de <i>U.urealyticum</i> .....	179
2.11.- Conocimiento y actitud del paciente ante las ITS.....	180

## DISCUSIÓN

1.- Uretritis.....	184
1.1.- Prevalencia de uretritis en hombres.....	184
1.2.- Microorganismos aislados en mujeres.....	193
1.3.- Estudio epidemiológico en hombres.....	195
1.4.- Estudio epidemiológico de uretritis y asociación con otras ITS.....	200
1.5.- Estudio epidemiológico en mujeres.....	210
1.6.- Valor predictivo de la tinción de Gram.....	212
1.7.- Prevalencia de <i>C.trachomatis</i> según método.....	215
1.8.- Estudio de sensibilidad de <i>N.gonorrhoeae</i> .....	217
1.9.- Estudio de sensibilidad de <i>Haemophilus spp</i> .....	221
1.10.- Estudio de sensibilidad de <i>U.urealyticum</i> .....	223
1.11.- Actitud y conocimiento del paciente ante las ITS.....	224
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>227</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>231</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>234</b>

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA I



**APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DE LA  
URETRITIS EN ATENCION PRIMARIA**

TESIS DOCTORAL

M<sup>ª</sup> Angeles Orellana Miguel

Madrid 2010

JUSTIFICACIÓN

## 1.- UBICACIÓN DEL LABORATORIO DEL C.E.P. PONTONES Y POBLACIÓN ATENDIDA.

El Laboratorio del Centro de Especialidades Periféricas (C.E.P.) Pontones, se encuentra ubicado en la zona Centro de Madrid y su actividad abarca a los distritos de Centro y Arganzuela. Este C.E.P. ofrece atención médica especializada a una población de 288.584 habitantes (julio 2007) y sirve de apoyo diagnóstico a todas las especialidades integradas en el Centro, y a 14 Centros de Atención Primaria (CAP).

La edad de la población atendida es:

0-2 años: 6.551

3-6 años: 8.744

7-13 años: 12.619

14-64 años: 215.079

> 65 años: 45.591

Esto supone que el 9.67% de la población es menor de 13 años, el 74.53% se encuentra entre 14-64 años y el 15.79% tiene más de 65 años.

Según el Instituto Nacional de Estadística, el porcentaje de inmigración del Distrito Centro estuvo próximo al 26% en el 2005 y en el Distrito Arganzuela cercano al 12% en el 2002. La mayor presión inmigratoria tiene lugar en los barrios de Sol (26%), Embajadores (23%) y Universidad (21%) y la menor en Palacio (13%), Cortes (18%) y Justicia (19%). La inmigración latinoamericana procedente de Centro y Sudamérica es la más numerosa a principios del 2002 (66.32% de todos los extranjeros), seguidos de la Unión Europea (9.81%) y resto de Europa (7.39%). Marruecos (6.75%), China y Filipinas (4.73%) y Africa Subsahariana (2.39%)(1)

## 2.- MEMORIA DE ACTIVIDAD DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA DURANTE LOS AÑOS 2003-2007.

El personal adscrito a la Sección de Microbiología del Laboratorio del C.E.P. Pontones está formado por un Microbiólogo y 4 Técnicos Especialistas de Laboratorio (TEL). Aproximadamente el 80% de las muestras son tomadas en el propio Laboratorio por enfermeras del Centro.

La actividad asistencial básica desarrollada por esta Sección durante los años 2003-2007 fue:

MUESTRA	2003	2004	2005	2006	2007
UROCULTIVO	25243	25322	23062	24355	25363
CULTIVO SEMEN	234	254	329	531	450
EX.FARINGEO	1348	1217	935	964	1150
EX.NASAL	573	497	425	326	360
EX.CONJUNTIVAL	532	445	426	255	241
EX.OTICO	267	331	275	234	203
EX.VAGINAL	5416	5366	5217	5093	5324
EX.URETRAL	442	523	510	578	625
EX.HERIDA	446	383	421	576	454
PARASITOS	2582	2949	2992	3158	3300
COPROCULTIVOS	2217	2571	2642	2213	2261
MICOLOGIA PIEL	502	642	632	688	714
MICOLOGIA ORAL	171	181	152	134	253
EX.ANO-RECTAL	290	578	897	924	1062

Se decidió realizar la Tesis Doctoral sobre "Aportaciones al Conocimiento de la Uretritis en Atención Primaria", por el aumento progresivo de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) en los últimos años en nuestro medio, el aumento progresivo de peticiones/año y la posibilidad de realizar la toma de muestra en el Laboratorio, que nos permite realizar encuesta epidemiológica, para conocer los hábitos sexuales y los factores de riesgo de los pacientes atendidos.



## 1.- GENERALIDADES

El término Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) comprende todas las enfermedades infecciosas cuya principal vía de transmisión es la sexual. Tienen un amplio espectro clínico y sus complicaciones no sólo afectan al paciente y sus parejas sexuales, sino también a su descendencia. Durante muchos años el espectro de las ITS estaba limitado a las clásicas cinco enfermedades venéreas: gonococia, sífilis, chancro blando, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal, denominadas ITS de primera generación.

Posteriormente se describieron nuevos patógenos genitales como herpes simplex, *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*, cuyas infecciones se denominaron ITS de segunda generación. Actualmente se considera que las infecciones víricas como las producidas por el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV) y el virus del papiloma humano (VPH) han reemplazado a las ITS clásicas en frecuencia e importancia, constituyendo las ITS de tercera generación.

Actualmente son el grupo de enfermedades infecciosas más frecuente en algunos países en vías de desarrollo, no siendo su distribución uniforme. Por ejemplo, la gonococia se encuentra casi erradicada en países europeos como Suecia, gracias a campañas de control basadas en un mejor diagnóstico y tratamiento y en descenso en el Reino Unido (UK) y Estados Unidos (USA). Sin embargo otras infecciones como las causadas por *C.trachomatis*, están aumentando en USA y otros países (2)

## CLASIFICACION DE MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE ETS

### BACTERIAS

*Neisseria gonorrhoeae*

*Chlamydia trachomatis*

*Treponema pallidum*

*Haemophilus ducreyi*

*Mycoplasma genitalium*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

*Klebsiella granulomatis*

*Shigella* spp

*Campylobacter* spp

*Streptococcus agalactiae*

*Gardnerella vaginalis*

*Mobiluncus* spp

### VIRUS

Herpes simple tipos 1 y 2

Citomegalovirus (herpes virus humano tipo 5)

Virus de la hepatitis B

Virus del papiloma humano

Virus del molusco contagioso

Virus de la inmunodeficiencia humana

### PROTOZOOS

*Entamoeba histolytica*

*Giardia lamblia*

*Tricomonas vaginalis*

### HONGOS

*Candida albicans*

### ECTOPARASITOS

*Phthirus pubis*

*Sarcoptes scabiei*

Las infecciones de transmisión sexual son el grupo más común de enfermedades infecciosas notificables en la mayoría de los países, sobre todo en edades comprendidas entre 15-50 años. Su control es importante considerando la alta incidencia de infecciones agudas, sus complicaciones y secuelas, el impacto socioeconómico y su papel en el aumento de la transmisión del VIH (3).

Se calcula que en el mundo existen 333 millones de casos de ITS en adultos de edades comprendidas entre 15 y 49 años. Las debidas a *C.trachomatis* ascienden a 89 millones de casos nuevos, 62.2 millones de gonococia y 12.2 millones de sífilis. El herpes genital, primera causa de úlceras genitales, 20 millones de casos y 270 millones de ITS por el VPH, diagnosticados mediante presencia de ADN viral, de los cuales 27 millones presentan condilomas genitales. Existen unos 170 millones de nuevos casos de trichomoniasis en el mundo (4).

En la Unión Europea se producen 18.9 millones de nuevos casos de ITS al año, de los cuales el 48% afectan a jóvenes entre 15-24 años. *C.trachomatis*, VPH y *T.vaginalis* suponen el 88% de todos los nuevos casos en este grupo de edad (5).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 estimó que 340 millones de nuevos casos de ITS (sífilis, gonorrea, infección por *C.trachomatis* y trichomoniasis) ocurren cada año en adultos entre 15 – 49 años; indicando que las ITS, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), representan un problema de salud pública importante, en términos de morbilidad y mortalidad (infertilidad, enfermedad inflamatoria pélvica, cáncer de cervix, SIDA, etc). Desde principio de los años 90 ha habido de forma notable un aumento del número de casos declarados de ITS globalmente y se

ha documentado un aumento de comportamientos sexuales de riesgo entre varones homosexuales, así como brotes de sífilis en numerosas ciudades norteamericanas y europeas (6) .

La presencia de una infección aguda puede aumentar el riesgo de coinfección, como por ejemplo una úlcera de una infección como la sífilis, puede aumentar el riesgo de adquirir y transmitir una infección por VIH. Las mujeres no tratadas de *C.trachomatis* y *N.gonorrhoeae* pueden tener secuelas como la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), dolor pélvico crónico, embarazo ectópico e infertilidad. El papilomavirus humano (HPV) puede producir displasia y carcinoma (7).

En Alemania, en los años 90 la incidencia de sífilis era baja, se observó un incremento en el 2001, duplicándose dicha incidencia entre el 2000 y 2002; siendo este aumento predominante en hombres en las grandes ciudades(8). Un aumento no solo de sífilis, sino también de *C.trachomatis* y *N.gonorrhoeae* ha sido puesto de manifiesto en los últimos años en Francia, Reino Unido, Holanda, Dinamarca, Suecia y en países de Europa del Este (9). El aumento de sífilis ha sido atribuido sobre todo a brotes entre hombres que tienen relaciones con hombres (HSH) siendo un porcentaje importante de estos también HIV positivo (9).

En Canadá las 3 ITS que se declaran son: *C.trachomatis*, gonorrea y sífilis. Desde 1997 se ha observado un aumento de estas 3 infecciones. Este fenómeno no solo ocurre en Canadá, sino que otros países como USA y UK han notificado tendencias similares. Una intensa vigilancia y búsqueda son necesarias para determinar los factores que puedan estar implicados en esta tendencia. Algunos de los posibles factores son:

- Introducción de tests de amplificación de ácidos nucleicos (AAN).

- Innovaciones en la terapia del VIH.
- Mal conocimiento de los riesgos en la juventud y la no disminución de los comportamientos de riesgo.
- Edad temprana de las relaciones sexuales.
- No buen conocimiento de la población de los riesgos de transmisión de ITS, relacionados con la actividad sexual (vaginal, anal, oral).
- El uso de drogas como éxtasis o cristal, que se relaciona con comportamientos sexuales inseguros (7).

Nusbaum y cols (10) consideran que todos los pacientes con una infección de transmisión sexual (ITS) deberían ser considerados candidatos para un análisis adicional de *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *T.pallidum* y VIH y se les debería ofrecer la vacuna de hepatitis A y B.

## 2.- URETRITIS

### 2.1.- INTRODUCCIÓN

La uretritis es el síndrome más común dentro de las ITS, aunque se muestra un claro descenso en las últimas décadas en relación con otras ITS (11).

La uretritis es un síndrome clínico caracterizado por la aparición de secreción uretral mucopurulenta o purulenta y a veces disuria y prurito en el meato uretral. Es la respuesta de la uretra a una inflamación de cualquier etiología, siendo frecuentes las infecciones asintomáticas (2,10,12).

Se debe sospechar uretritis cuando exista:

- Secreción purulenta o mucopurulenta por el meato uretral.
- Estearasa leucocitaria positiva en orina en ausencia de signos de infección urinaria.
- >10 leucocitos/campo en el sedimento urinario en ausencia de signos de infección urinaria.
- Demostración por tinción de GRAM de  $\geq 5$  leucocitos polimorfonucleares/campo de 100 aumentos en el examen directo de la secreción uretral.

La mayor parte de las uretritis están producidas por infecciones de transmisión sexual. Los factores de riesgo están asociados con hombres entre 20-35 años, con parejas sexuales múltiples y comportamiento sexual de alto riesgo. Igualmente presentan alto riesgo las mujeres jóvenes en edad reproductiva, menores de 20 años, con múltiples compañeros sexuales y con antecedentes de ITS (13).

Atendiendo a su etiología se clasifican en uretritis gonocócica (UG) y uretritis no gonocócica (UNG), siendo estas últimas las más frecuentes en países desarrollados.

## 2.2.- URETRITIS GONOCÓCICA

### 2.2.1.-Epidemiología

La uretritis gonocócica (UG) está causada por *N.gonorrhoeae*, diplococo GRAM (-) intracelular. A nivel mundial existen unos 62.2 millones de casos (0.6 en Europa). Su incidencia varía mucho entre los diferentes países, mientras en Suecia, Dinamarca y España prácticamente ha sido erradicada y los casos que se registran son de importación, en muchos países subdesarrollados de África y Asia es endémica y muy frecuente. Hay países en los que ha descendido su frecuencia, pero sigue siendo prevalente, como en Estados Unidos (USA) e Inglaterra (UK) (14).

En España ha descendido su frecuencia en los últimos años hasta 2 casos/100.000 habitantes en el 2002. Sin embargo en el 2003 se ha registrado un ligero aumento, que también se ha producido en otros países del mundo occidental (14). Se ha observado un incremento de casos en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH). En Asturias por ejemplo, en uretritis masculina, se pasó del 7.1% en el periodo 1989-1994 al 2.4% en el periodo 1995-2000 (15) y a partir del año 2000 se asiste a un incremento de unas 10 veces el número de gonococos aislados (16).

En USA la incidencia de gonorrea ha ido disminuyendo o se ha mantenido estable desde 1996, pero en el 2005 la incidencia (115.6

casos/100.000 habitantes) aumentó por primera vez desde 1999 (17). En el Sexually Transmitted Infections Surveillance in Europe (ESSTI), el número de casos de gonorrea es elevado en algunos países de Europa Occidental. En Europa Central y del Este el número de casos ha disminuido en los últimos 10 años. Es más frecuente en hombres, con el 72% de todos los casos informados en Europa durante el 2005 y predomina en mayores de 25 años. La proporción de casos informados entre HSH ha aumentado constantemente en los últimos 10 años. Las mujeres infectadas son más frecuentemente jóvenes. La incidencia en Europa en el 2005 varía entre 0.5 casos/100.000 habitantes en Portugal a 32.2 casos/100.000 habitantes en UK (18).

### **2.2.2.- Clínica**

En hombres heterosexuales, el lugar más habitual de infección es la uretra, produciendo síntomas en el 90% de los casos. En HSH son comunes las infecciones rectales y faringéas, que por lo general son asintomáticas. Estas infecciones asintomáticas son un reservorio importante de la enfermedad, ya que al no ser tratadas, la infección se mantiene durante meses. El periodo de incubación varía de 3 a 10 días. La presentación habitual se inicia con prurito y malestar uretral, seguido de abundante secreción de color amarillo verdoso. Puede producir fibrosis y estenosis uretral como complicación, pudiendo afectar al epidídimo, produciendo obstrucción e infertilidad.

En las mujeres, el lugar más habitual de infección es el endocervix, aunque también puede infectar la uretra, el recto, las glándulas periuretrales y los conductos de Bartolino. Aproximadamente el 50% de las mujeres son asintomáticas. La complicación más frecuente es la infección ascendente de

las Trompas de Falopio. La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) ocurre en un 15-20%. Con frecuencia se produce cicatrización de las trompas ocasionando esterilidad o embarazo ectópico. Las complicaciones menos frecuentes son artritis y sinovitis (19,20).

### 2.2.3.- Microorganismo

*Neisseria gonorrhoeae* es un coco Gram (-) agrupado en parejas (diplococo) que produce oxidasa, es inmóvil y no forma esporas. Genera ácido por oxidación de hidratos de carbono (no por fermentación). Producen ácido a través de la oxidación de la glucosa, pero no de la maltosa, lactosa o sacarosa.

#### GENÉTICA

El DNA cromosómico de *N.gonorrhoeae* es una molécula de 980 mD. Puede adquirir información genética por transformación y conjugación.

Poseen 2 tipos de plásmidos:

1.- Un plásmido conjugativo de 24.5 mD que permite transferir por conjugación otros plásmidos no conjugativos con alta eficiencia. Sobre este plásmido se ha insertado en algunas cepas el transposón TetM, que confiere alto nivel de resistencia a tetraciclina.

2.- Plásmidos que confieren resistencia a las penicilinas mediante producción de betalactamasa tipo TEM-1. Los 2 plásmidos más frecuentes tienen un peso molecular de 3.2 ó 4.4 mD (14).

## ESTRUCTURA

### Fimbrias

Las cepas presentan fimbrias o *pili* que se extienden desde la membrana plasmática hacia la membrana externa. Están compuestos por subunidades proteicas repetidas (pilinas), regulada su expresión por el complejo de genes *pil*. La expresión de los *pili* se asocia a la virulencia ya que intervienen en la adhesión a las células epiteliales no ciliadas y proporcionan un mecanismo de resistencia ante la destrucción mediada por neutrófilos. Las proteínas de las pilinas tienen una región conservada en el extremo amino terminal y una región hipervariable en el extremo carboxi terminal expuesto. La ausencia de inmunidad ante la reinfección por *N.gonorrhoeae* es en parte, resultado de la variación antigénica entre las pilinas y en parte, de la variación de fase en la expresión de las pilinas, que complican los intentos de desarrollar una vacuna eficaz frente a la gonorrea (20,21).

### Proteínas de la membrana externa.

En la membrana externa se localizan las proteínas Por, que forman poros para permitir el paso de nutrientes al interior de la célula y la salida de desechos. Ciertos serotipos *Por* se relacionan con la resistencia al suero y producción de bacteriemia. Las proteínas Opa (proteínas de opacidad) intervienen en la unión con las células epiteliales y las células fagocíticas. Proteínas Rmp (proteínas de reducción modificable) que estimulan la producción de anticuerpos bloqueantes, que disminuye la actividad bactericida del suero, facilitando la reinfección del paciente. Otra proteína importante es un receptor de lactoferrina y otras dos proteínas que se manifiestan solo cuando el hierro escasea en el medio y le permite unirse a la

transferrina. Es posible que esta especificidad de la unión a la transferrina humana constituya el motivo por el que estas especies son patógenos estrictos del ser humano. Otro antígeno destacado de la pared celular es el lipooligosacárido (LOS) compuesto por el lípido A y un oligosacárido, careciendo del antígeno polisacárido O presente en los lipopolisacáridos (LPS) de la mayoría de los bacilos gramnegativos. El LOS tiene actividad endotóxica.

*N.gonorrhoeae* y *N.meningitidis*, pero no las especies saprofitas de *Neisseria* producen una IgA proteasa que rompe la IgA (14).

#### PATOGENIA E INMUNIDAD

Los gonococos se adhieren a las células mucosas, penetran en las células y se multiplican; posteriormente pasan al espacio subepitelial donde se produce la infección. Los pili, las proteínas PorB y OPA intervienen en la fijación y la penetración. El LOS gonocócico estimula la respuesta inflamatoria y la liberación del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que es el responsable de la mayoría de los síntomas que se asocian a la enfermedad gonocócica.

IgG3 es el principal anticuerpo de tipo IgG que se forma como respuesta a la infección gonocócica. También se detecta anticuerpos séricos frente a la pilina, la proteína OPA y LOS (21)

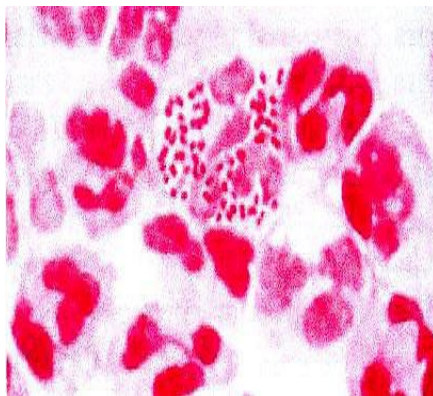
#### **2.2.4.- Diagnóstico microbiológico**

##### Microscopía.

Es el método más rápido y sencillo. Cursa con la presencia de diplococos gramnegativos dentro de algunos de los polinucleares neutrófilos (Figura 1). La sensibilidad de la tinción de GRAM es cercana al 100% en los

casos sintomáticos de uretritis, pero solo del 50-70% en asintomáticos. La especificidad es cercana al 100%. En mujeres, la sensibilidad de la muestra endocervical obtenida por espéculo, es del 50-70% en las que presentan clínica. En las muestras rectales, que se realizan con anoscopio, en pacientes sintomáticos, la sensibilidad es del 70-80%, pero si la muestra se obtiene de manera ciega, esta sensibilidad baja al 40-60% (14). Sin embargo, como la mucosa anorrectal y vaginal están colonizadas por cocobacilos gramnegativos y bacterias entéricas coloreadas bipolarmente, es complicada la interpretación de la tinción y los resultados deben ser presuntivos hasta ser confirmados por el cultivo (22).

Figura 1: *N.gonorrhoeae* en tinción de GRAM



### **Cultivo.**

*N.gonorrhoeae* se puede aislar fácilmente a partir de muestras genitales cuando se obtienen y procesan de manera cuidadosa. Los gonococos mueren rápidamente si se secan las muestras, por lo que se debe

evitar la desecación y las bajas temperaturas. Debido a la presencia de otros microorganismos comensales, las muestras genitales, rectales y faríngeas se deben inocular tanto en medios selectivos (Thayer-Martin, Martin-Lewis..), que contienen antibióticos como vancomicina, colistina, trimetropim y antifúngicos como nistatina, anisomicina o anfotericina B; como en medios no selectivos (agar-chocolate). Se debe utilizar este medio no selectivo porque algunas cepas de gonococos, que necesitan para su crecimiento arginina, hipoxantina y uracilo son inhibidas por la vancomicina o trimetropim presente en la mayoría de los medios selectivos (11,23). Las muestras se deben incubar a 35-37 °C durante 48-72 horas en microaerofilia. No debe prolongarse la incubación más de 72 horas ya que las colonias pueden desaparecer al tercer día por autólisis.

La identificación se realiza de manera preliminar por el aislamiento de diplococos gramnegativos, oxidasa positivos que crecen en agar-chocolate o medios selectivos de *Neisseria*. La identificación definitiva depende de la detección de ácido producido a partir de la glucosa, pero no de otros azúcares, por un mecanismo oxidativo (21,22). Existen tests comerciales capaces de identificar *Neisserias* y especies relacionadas utilizando pruebas de producción de ácido, enzimas y reducción de nitratos (22). Una de las enzimas producidas por *N.gonorrhoeae* es la prolin iminopeptidasa (pip), que algunos de estos tests comerciales utilizan para su identificación. Sin embargo, hay que tener cuidado con estos tests, ya que están apareciendo cepas no productoras de esta enzima pip, que puede dar resultados ambiguos o negativos. Alexander y cols (24) en Inglaterra y Wales encontraron una prevalencia del 4.33% de este tipo de cepas, siendo más frecuentes en HSH.

### Pruebas moleculares

Se han desarrollado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos específicos para *N.gonorrhoeae*. Estas técnicas son sensibles, específicas y rápidas (4 horas). También existen ensayos combinados para *N.gonorrhoeae* y *C.trachomatis*. Debido a la alta sensibilidad de la tinción de Gram y cultivo y su bajo coste, los métodos moleculares ofrecen pequeños beneficios, ya que aunque mejora ligeramente la sensibilidad, hay una disminución de la especificidad (25). El principal problema es que no se puede emplear para vigilar la resistencia a antibióticos.

### Identificación epidemiológica

Se han utilizado métodos fenotípicos y genotípicos. Entre los primeros está el patrón de resistencia, el serotipado y los requerimientos nutricionales (auxotipia). Entre los métodos moleculares se han utilizado la electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) y el análisis de restricción por endonucleasas. Últimamente se han popularizado los métodos de identificación que utilizan la amplificación y restricción de un gen determinado, como el Liptyping o el OPAtyping, 2 métodos que se fundamentan en el polimorfismo del tamaño de los fragmentos de amplificación (AFLP) y el AFLP fluorescente (21).

### 2.2.5.- Tratamiento

Con fines epidemiológicos se recomienda estudiar la sensibilidad a penicilina, tetraciclina, espectinomicina, azitromicina y fluorquinolonas. Los métodos de estudio de sensibilidad pueden ser dilución en agar, E-test®, microdilución o difusión en agar según las normas del CLSI (26))(14).

Naturalmente la resistencia a los antimicrobianos es general en *N.gonorrhoeae*. Esta resistencia es tanto cromosómica, como plasmídica; en particular a las penicilinas y la tetraciclina. También se han desarrollado a las fluorquinolonas y azitromicina. La resistencia a las penicilinas por betalactamasas es elevada en todos los países. La prevalencia de resistencias a fluorquinolonas se ha incrementado en Asia, las islas del Pacífico (como Hawaii), California y en HSH de algunas ciudades de USA.(16,21). En España la primera cepa resistente a quinolonas se detectó en el año 2002 (27) y desde entonces se han detectado cepas resistentes en diferentes regiones (28). En España están apareciendo cepas de gonococos resistentes a azitromicina, que están limitando el uso de este antibiótico para tratar de forma simultánea la infección por *N.gonorrhoeae* y *C.trachomatis* (29).

El tratamiento de la uretritis gonocócica no complicada es: Ceftriaxona 125 mg IM en dosis única ó Cefixima 400 mg oral en dosis única ó Ciprofloxacino 500 mg oral en dosis única u ofloxacino 400 mg oral en dosis única ó levofloxacino 250 mg oral en dosis única, más tratamiento para *C.trachomatis*, si esta no se ha descartado. Las quinolonas no deben ser usadas en infecciones en HSH o en historia reciente de viajes y adquisición de

infección en California o Hawai u otras áreas con prevalencia elevada de resistencia a quinolonas (11,25).

### 2.3.- URETRITIS NO GONOCOCICA

La uretritis no gonocócica (UNG), es aquella que está causada por *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* y un número variable de otros microorganismos potencialmente patógenos, en los que la asociación causa-efecto es menos clara como: *Trichomonas vaginalis*, Herpes simplex virus, *Haemophilus sp*, hongos, adenovirus, enterobacterias (sobre todo en la práctica de coito anal en papel de activo), flora orofaríngea (practica de sexo oral) (30).

El cuadro clínico es similar al de la uretritis gonocócica. El periodo de incubación es de 7 a 21 días y la leucorrea suele ser escasa. La presencia de células inflamatorias en el exudado uretral en ausencia de diplococos gramnegativos y cultivo negativo para *N.gonorrhoeae* establece el diagnóstico de UNG. Con respecto a este punto, Smith y cols (31) encontraron que existía una considerable variación tanto intra como intermicroscopista en el diagnóstico de las UNG; y que esta sensibilidad estaba fuertemente relacionada con el grado de uretritis, con una apreciable proporción de bajo grado de uretritis, falsamente diagnosticada como negativa. En este sentido Bradshaw (32) encuentra menos de 5 leucocitos polimorfonucleares (LPMN) en extensiones uretrales, en el 32%, 37%, 38% y 44% de casos de *C.trachomatis*, *M.genitalium*, Adenovirus y HSV, respectivamente; llegando a la conclusión de que  $\geq 5$  LPMN no es suficientemente sensible para excluir patógenos en

hombres con síntomas uretrales. Similares conclusiones obtiene Janier y cols (33) al indicar que se debe realizar la búsqueda de *C.trachomatis* en pacientes con síntomas uretrales, con o sin los síntomas clásicos de uretritis (leucorrea y presencia de LPMN en uretra o primera porción de orina).

### 2.3.1.- *Chlamydia trachomatis*

#### 2.3.1.1.- Epidemiología

La uretritis por *C.trachomatis* es la ITS más frecuente en USA, donde se estima que ocurren más de 2.8 millones de casos al año, siendo más frecuente en mujeres, sobre todo en el grupo de edad entre 15-24 años (34). En el 2007 se reportó al CDC 1.108.374 casos de infecciones sexuales transmitidas por *C.trachomatis* que corresponde a una incidencia de 370.2/100.000 habitantes, siendo un 7.5% más elevado que en 2006. Este aumento representa probablemente un aumento en el número de personas testadas para esta infección y mayor número de casos notificados a nivel nacional, aunque también puede reflejar un verdadero aumento en la morbilidad (35).

En el 2007 la incidencia de infección por *C.trachomatis* en USA en mujeres (543.6/100.000) era casi 3 veces la de los hombres (190.0 casos/100.000), reflejando el mayor número de mujeres testadas para esta infección. Sin embargo, con la posibilidad de realizar esta prueba en orina, ha aumentado el número de hombres testados. Desde el 2003 al 2007 ha habido un incremento en la incidencia de *C.trachomatis* en hombres del 43% (siendo el incremento en este periodo en mujeres del 17%)(35).

En los países europeos con vigilancia epidemiológica, *C.trachomatis* es la bacteria mas frecuentemente declarada en ITS (18). A pesar de esto solo 15 países disponen de vigilancia epidemiológica para *C.trachomatis*, comparada con 21 países para sífilis y 20 para gonococia. En los últimos 10 años se ha observado un aumento en la incidencia en todos los países europeos excepto Estonia. Como en USA, es difícil contestar si este aumento es debido a un verdadero aumento de su incidencia, o a un aumento en el número de pruebas realizadas y/o la introducción del screening en un mayor número de países. La infección por *C.trachomatis* según este informe, es mas frecuente en gente joven y en particular mujeres jóvenes, variando la incidencia entre 11 casos/100.000 en Eslovenia y 441 casos/100.000 en Dinamarca (18). En España esta prevalencia varia dependiendo de los centros, oscilando entre el 3.7-0.9% en el año 2000 en los centros que pertenecen al Grupo de ETS-Perinatal SMMC (13) y el 11% utilizando técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (36).

La infección asintomática es común tanto en hombres como en mujeres, de forma que el Centres for Disease Control and Prevention (CDC) recomienda en USA, realizar cribado anual de *C.trachomatis* a mujeres de menos de 25 años, sexualmente activas; así como a mujeres de más de 25 años con factores de riesgo, como tener una pareja sexual nueva o múltiples parejas sexuales. Esta evidencia no es suficiente para recomendar el cribado de rutina en hombres jóvenes sexualmente activos, basados en la factibilidad, eficacia y coste-efectividad. Sin embargo está indicado en estos, en lugares con alta prevalencia de *C.trachomatis* (25,37).

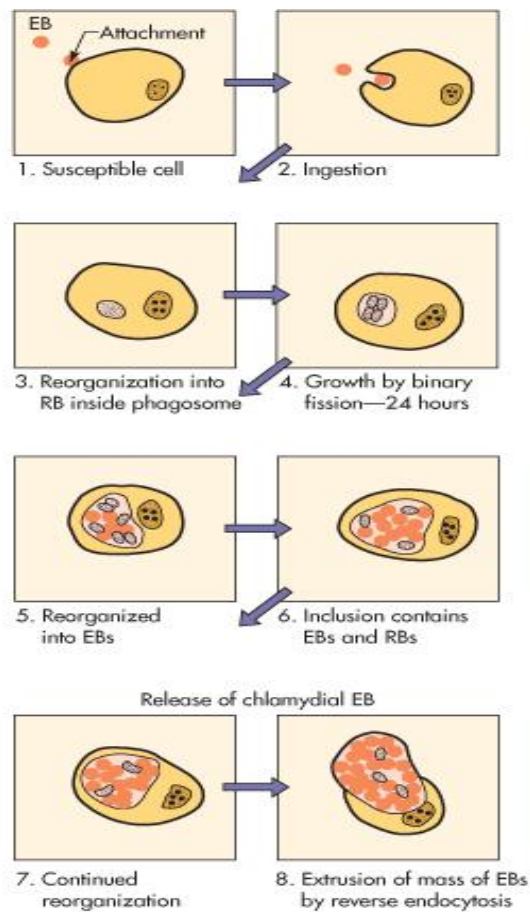
### 2.3.1.2.- Microorganismo

Son bacterias de pequeño tamaño con un ciclo vital único y característico. Son organismos intracelulares obligados que practican un parasitismo energético. Pasan por formas infecciosas inactivas desde el punto de vista metabólico (cuerpos elementales) y por formas no infecciosas con actividad metabólica (cuerpos reticulados).

#### FISIOLOGIA Y ESTRUCTURA

El cuerpo elemental (CE) es resistente a los factores ambientales adversos. Estos CE no se replican, pero son infecciosos, se pueden unir a receptores de las células anfitrionas y estimular su captación por la célula infectada. Los cuerpos reticulados (CR) son activos desde el punto de vista metabólico y constituye la forma replicativa de la chlamidia. El ciclo vital de *C.trachomatis* dura entre 48-72 horas y está representado en la figura 2.

Figura 2: Ciclo vital de *C.trachomatis*



*C. trachomatis* se ha dividido en 3 biotipos: tracoma, linfogranuloma venéreo (LGV) y neumonitis murina. Los biotipos se han dividido a su vez en serotipos, por sus diferencias antigénicas a nivel de las principales proteínas de la membrana externa (MOMP). Ciertas serovariantes se asocian a una enfermedad determinada. El LGV se asocia a los serovariantes L1 a L3; el tracoma endémico se asocia a las variantes A a C. La uretritis, epididimitis, proctitis, conjuntivitis, cervicitis, endometritis, salpingitis, perihepatitis y el síndrome de Reiter se han ligado a las serovariantes D a K.

Espectro clínico de las infecciones por <i>Chlamydia trachomatis</i>	
Serotipos	Lugar de infección
A, B, Ba, C	Fundamentalmente conjuntiva
D-K	Fundamentalmente aparato urogenital
L1, L2, L2a, L3	Ganglios linfáticos inguinales

### PATOGENIA E INMUNIDAD

Los receptores para los CE se restringen a las células del epitelio cilíndrico no ciliado, cuboidal y de transición, que se encuentran en las membranas mucosas de la uretra, endocervix, endometrio, trompas de Falopio, ano y recto, aparato respiratorio y conjuntiva. La serovariante LGV se replica en los fagocitos mononucleares presentes en el sistema linfático. Las manifestaciones clínicas están producidas por:

- Destrucción directa de las células durante la replicación.
- La respuesta inflamatoria del organismo anfitrión.

La infección no confiere inmunidad duradera. Por el contrario, la reinfección induce una respuesta inflamatoria importante, con posterior daño celular, lo que supone la cicatrización con esterilidad y disfunción sexual en las infecciones genitales (38,39).

En el varón produce del 35 al 50% de los casos de UNG. Tiene un periodo de incubación de 1-3 semanas y produce supuración mucopurulenta y disuria (hasta el 25% puede ser asintomática). La infección ascendente puede producir epididimitis. La proctitis es relativamente común en varones homosexuales. También puede producir conjuntivitis, síndrome de Reiter

(uretritis, conjuntivitis, poliartritis y lesiones mucocutáneas), infertilidad y prostatitis crónica (40,41).

En la mujer, la mayoría de las infecciones del aparato genital son asintomáticas (hasta 80%), el lugar más afectado es el cervix, produciendo endocervicitis mucopurulenta. También puede producir infección uretral, ocasionando una piuria estéril en mujeres jóvenes. Es frecuente la infección ascendente provocando endometritis y salpingitis; siendo una causa importante de infertilidad y embarazo ectópico (40) . Durante el embarazo puede producir amenaza de aborto, rotura prematura de membranas, bajo peso neonatal, muerte neonatal y endometritis posparto (41).

#### 2.3.1.3.- Diagnóstico microbiológico

La infección por *C.trachomatis* se puede diagnosticar por:

- Hallazgos citológicos, serológicos o de cultivo.
- Detección directa del antígeno en las muestras clínicas.
- Uso de sondas moleculares.

La sensibilidad de cada método depende de la población de pacientes examinados, el lugar de obtención de la muestra y la naturaleza de la enfermedad. Las infecciones sintomáticas son más fáciles de diagnosticar que las asintomáticas, al tener mayor número de chlamidias. Como estos microorganismos son intracelulares, las muestras se deben obtener del lugar afectado, no siendo adecuadas las muestras de pus. Se calcula que aproximadamente el 30% de las muestras que se remiten para estudio de *C.trachomatis* no son adecuadas (38).

## Cultivo

El aislamiento de *C.trachomatis* mediante cultivo celular continúa siendo el método más específico. Las líneas celulares más empleadas son: Hela 229, McCoy, HEp-2 y más recientemente BGMK. La especificidad es del 100%. La sensibilidad se ve afectada por la utilización de muestras inadecuadas y pérdida de viabilidad durante el transporte. La sensibilidad de una sola muestra endocervical puede ser solo del 70-85%(11,38). Durante mucho tiempo se ha considerado el método de referencia y sigue siéndolo por requerimiento legal, en análisis de casos de abusos sexuales (11). La muestra a analizar debe ser cervical y uretral, que contengan células epiteliales para que los microorganismos sean viables. Como este método es complejo, laborioso y con baja sensibilidad, las técnicas moleculares se han convertido en el método de referencia.

## Detección antigénica

Se utilizan 2 enfoques: la tinción de inmunofluorescencia directa (IFD) con anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína y el inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas (inmunocromatografía). En ambas pruebas se emplean anticuerpos frente a los MOMP clamidiales o frente a LPS de la pared celular. La IFD requiere personal entrenado y se recomienda para confirmación de resultados positivos de otros tests que no sean cultivo. La inmunocromatografía presenta baja sensibilidad (<50%) aunque buena especificidad (>98%)(11,16, 38).

### Sondas de ácidos nucleicos

Se disponen de diferentes pruebas con sondas de ácidos nucleicos. Estas determinan la presencia de secuencias específicas de especie de ARN ribosomal 16S. La ventaja radica en la eliminación de la necesidad de amplificar los ácidos nucleicos por lo que son pruebas rápidas y relativamente baratas, pero son relativamente insensibles para la detección de pequeño número de chlamidias.

Se han desarrollado pruebas de diagnóstico molecular que amplifican en primer lugar la secuencia de información genética específica y posteriormente la detecta por medio de sondas específicas de la especie (amplificación de ácidos nucleicos). Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) son de cuatro tipos:

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Amplicor PCR, Roche Diagnostic System).
- Reacción en cadena de la ligasa (LCR) (Abbott Lab) retirado del mercado y que usa como diana el plásmido críptico como en la PCR.
- Amplificación mediada por transcripción con ARN ribosomal como diana (TMA) (Gen-Probe)
- Amplificación por deslizamiento de hebra (SDA) (Probetec, Becton-Dickinson).

Con este tipo de técnicas son útiles las muestras de orina, cervix, vagina y uretra (16).

Estas técnicas son muy sensibles (90-98%) y muy específicas. Es preciso controlar la presencia de inhibidores en las muestras, así como evitar la contaminación cruzada de las mismas. Son en la actualidad las pruebas de

elección para el diagnóstico de laboratorio de la infección genital por *C.trachomatis* (38).

Se ha detectado una nueva variante de *C.trachomatis* (variante swCT) que contiene una supresión de 377 pares de bases en el plásmido críptico, la región diana para la AAN fabricada por Roche (Cobas Amplicor y Cobas Taqman). Las técnicas que no usan el plásmido críptico como diana de detección, si pueden detectar esta variante. De momento esta variante parece estar restringida a Suecia, aunque se han detectado casos aislados en otros países como Dinamarca, Noruega, Finlandia y Francia, en individuos en contacto con pacientes suecos. Esto parece ser debido a que las técnicas utilizadas en Suecia (Cobas Amplicor y Cobas Taqman, de Roche), al no detectar esta variante swCT, han podido seleccionar esta cepa. Sin embargo en Dinamarca, a pesar de la cercanía, el uso mayoritario de la técnica SDA (Becton-Dickinson) que si las detecta, no ha favorecido su selección (42-45).

### Serología

Las técnicas serológicas en general son poco útiles en el diagnóstico de uretritis por *C.trachomatis*, probablemente debido a su baja antigenemia y a la poca oportunidad de presentación ante el sistema inmunológico cuando la infección está localizada en el epitelio uretral (11). Actualmente, el método serológico de referencia es la microinmunofluorescencia, que permite detectar anticuerpos frente a los cuerpos elementales de las distintas especies. Su mayor especificidad y sensibilidad permiten su aplicación en estudios de seroprevalencia. Su uso está limitado por la dificultad de demostrar un aumento del título de anticuerpos, debido probablemente a la tendencia a la

cronicidad y la persistencia de *C.trachomatis*. Las técnicas de ELISA utilizan, por lo general, antígeno LPS, por lo que presentan reacciones cruzadas frente a LPS de otras bacterias y variabilidad individual en la respuesta humoral (39).

#### 2.3.1.4.- Tratamiento

La infección por *C.trachomatis* se ha tratado tradicionalmente con tetraciclina, doxiciclina o eritromicina durante 7 días. Azitromicina 1g en una sola dosis es igual de eficaz que el tratamiento convencional en las cervicitis y uretritis. Algunos trabajos recientes han demostrado la eficacia de algunas quinolonas (ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino) en el tratamiento de la infección por este microorganismo. Las parejas sexuales deben también ser examinadas y tratadas si procede (25,39).

#### 2.3.2.- Micoplasmas genitales

Los micoplasmas son las bacterias más pequeñas de vida libre. Se caracterizan por carecer de pared celular, que condiciona las dificultades para su visualización microscópica y cultivo; no siendo activas las penicilinas, cefalosporinas, vancomicina y otros antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared celular (46).

Los niños, especialmente las niñas, están colonizados cuando nacen por *M.hominis*, *M.genitalium* y especies del género *Ureaplasma*, y estos últimos son los que se aíslan con mayor frecuencia. El estado de portador no suele ser persistente, aunque un pequeño porcentaje de niños prepúberes está colonizado. La incidencia aumenta después de la pubertad, correspondiéndose con el aumento de la actividad sexual. Aproximadamente

el 15% de hombres y mujeres sexualmente activas están colonizados por *M.hominis*, mientras que aproximadamente el 45-75% lo están por *Ureaplasma*. La incidencia de portador en adulto sexualmente inactivo no supera a la de los niños en etapa prepuberal (47).

### **2.3.2.1.- *Ureaplasma urealyticum***

La uretritis por *U.urealyticum* es la mayor causa de uretritis en todo el mundo; y en España pasa del 15.3% en el periodo 1989-1994 al 33.5% en 1995-2000. A diferencia de la uretritis producida por *N.gonorrhoeae* o *C.trachomatis*, esta es más frecuente en pacientes heterosexuales y menores de 30 años (15).

El principal problema para establecer la infección por *U.urealyticum* es su frecuente aislamiento del tracto genital inferior en individuos asintomáticos sexualmente activos (tasa de colonización 5-20%)(11).

Bradshaw (32) encuentra que *U.urealyticum* y *U.parvum* no están asociados con UNG. Sin embargo Elias y cols(48) encuentran una mayor frecuencia de estos microorganismos en pacientes con patologías como adenitis aguda y recurrente, esterilidad y vaginosis bacteriana, no encontrando diferencias estadísticas entre la edad de los pacientes y la incidencia de micoplasmas. Bakare (49) observa diferencias significativas en la prevalencia de *U.urealyticum* entre pacientes con uretritis y controles y un pico de incidencia entre 20-29 años. Zdrodowska (50) encuentra que los síntomas más frecuentes en pacientes con uretritis por *U.urealyticum* son: disuria, dolor en hipogastrio y leucorrea y frecuentemente son asintomáticos.

Existe evidencia de que este microorganismo es productor de uretritis con sintomatología y con elevación del número de leucocitos en la secreción.

El problema sin resolver es la existencia de *U.urealyticum* en uretritis asintomáticas. Para ello, los criterios microbiológicos se basan en la cuantificación de los aislamientos (para diferenciar entre colonización e infección). Se consideran significativos los recuentos de *U.urealyticum*  $>10^4$  UCC/ml. en la secreción uretral y  $>10^3$  UCC/ml en el sedimento del primer chorro de la orina (11). Esta cuantificación se realiza mediante inoculación de la muestra en caldo de urea con realización de diluciones seriadas y expresión del título de crecimiento alcanzado en unidades cambiadoras de color/ml (UCC/ml).

La tipificación de *U.urealyticum* la han realizado Ren y Zhu (51) y lo dividen en 2 biovariedades y 14 genotipos. En la mayoría de seres humanos se aísla la biovariedad 1, que incluye los genotipos 1, 3, 6 y 14 y la biovariedad 2 con los otros 10 genotipos. La biovariedad 2 parece relacionada con exposición sexual de alto riesgo(52,53).

La secuenciación de ADN de *Ureaplasma spp* ha revelado una nueva especie, *Ureaplasma parvum* que podría ser responsable de la colonización observada en hombres asintomáticos, que confundiría estudios anteriores sobre el papel de *Ureaplasma spp* en UNG y que al fin según Martin (54), se puede decir que *Ureaplasma urealyticum* es un verdadero patógeno.

Yoshida y cols (55) mediante PCR distinguen 4 serovariedades de *U.parvum* y categorizan 10 serovariedades de *U.urealyticum* en 3 subtipos: subtipo 1 (serovariedad 2, 5, 8 y 9), subtipo 2 (serovariedad 4, 10, 12 y 13) y subtipo 3 (serovariedad 7 y 11). También encontraron que en hombres con UNG donde no se detectaba *C.trachomatis* ni *M.genitalium*, solo *U.urealyticum* subtipo 1 fue detectado significativamente con más frecuencia que en

hombres sin uretritis, por lo que sugieren que el subtipo 1 de *U.urealyticum* está asociado con UNG independientemente de *C.trachomatis* y *M.genitalium*.

### **2.3.2.2.-*Mycoplasma hominis***

Fue el primer micoplasma aislado en humanos. Este es recuperado frecuentemente del tracto genitourinario. Es un importante componente de la vaginosis bacteriana (56) y esta condición en mujeres ha sido propuesta como una causa de UNG en hombres (57). Sin embargo no existe evidencia de que juegue un papel significativo en las UNG (58).

### **2.3.2.3.- *Mycoplasma genitalium***

Es considerado como la célula menor autorreplicante (59). Se aisló en 1981 de cultivos uretrales en hombres e identificado como agente causal de UNG. También ha sido implicado en otras entidades como endometriosis, salpingitis, cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica y otras patologías como artritis, neumonía, fatiga crónica y alteraciones autoinmunes (60)

Debido a la dificultad de su cultivo, se utiliza para su diagnóstico métodos moleculares como PCR (61,62). Se han probado diversas dianas y las principales son el gen del ARNr 16S (63) y el gen *gap* que codifica la gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenada, desarrollada mediante RT-PCR (64). También se han descrito metodologías distintas a la PCR, como la TMA (gen-probe) que tiene por diana el ARN ribosómico (42).

Se ha demostrado que es causa de UNG(65) tanto en mujeres como en hombres, encontrándose una prevalencia que oscila entre el 6-9% (32,66).

Andersen y cols (67) encuentran en mujeres de edades comprendidas entre 21-23 años una prevalencia del 2.3% y en hombres de la misma edad del 1.1%. Para ambos sexos, un aumento en el número de parejas sexuales estaba asociado con mayor probabilidad de estar infectado. Parece ser que está asociado con sexo vaginal sin protección (32). *M.genitalium* y *U.urealyticum* (biovar 2) se cree que juegan un papel importante en la UNG persistente y recurrente (52) .

### 2.3.3.- Adenovirus

Causa una variedad de síndromes clínicos caracterizados por inflamación de las membranas mucosas. Se han descrito 47 serotipos de los cuales el 8,19 y 37 causan queratoconjuntivitis y también ha sido aislado infrecuentemente del tracto genital en cervicitis, uretritis y úlceras genitales. La presencia de adenovirus se asocia a sexo oral y vaginal sin protección; presenta frecuencia estacional, siendo mas frecuente en otoño e invierno y los serotipos aislados fueron el 8 y 37, que son causa de queratoconjuntivitis (32,68). Tabrizi y cols (69) detectan mediante PCR, 12 muestras de 636 con UNG por adenovirus, de las que identificaron 5 tipos: tipo 4 (subgen E), tipo 35 (subgen B) y tipos 9,37 y 49 (subgen D), no encontrándose mezcla de distintos adenovirus en la misma muestra. Harnett y cols (70) en un estudio sobre 35.800 hombres, aisló adenovirus en muestras uretrales en el 0.36%, de los que el 71% tenían uretritis y el 14% conjuntivitis. Swenson y cols (71) estudiaron en USA pacientes con úlceras genitales, uretritis o conjuntivitis, aislando el virus en el 0.33%. Uretritis estaba presente en el 75%, conjuntivitis en el 60% y ambos en el 50%.

Otros microorganismos también pueden ser considerados responsables de uretritis, tales como *Haemophilus spp* que se ha aislado en uretritis, epididimitis, orquitis, vaginitis, cervicitis, etc (72) . *N.meningitidis* puede producir vaginitis, infección anal en HSH y uretritis (73,74). También se ha aislado *E.coli* en pacientes homosexuales (30). *T.vaginalis* se aísla en orina en el 12% de pacientes que acuden a una clínica de transmisión sexual en USA (75).

En el 20-30% de los pacientes con uretritis no se aíslan patógenos, proporción que llega al 50% en HSH (2).

En recurrencias no bien explicadas está indicado la realización del examen en fresco y cultivo del exudado uretral para descartar *T.vaginalis* y en el caso de hombres heterosexuales, en los que no se objetiva la causa de la uretritis, debe buscarse este parásito en el examen vaginal de sus parejas sexuales (11).

### 3.- URETRITIS Y ASOCIACIÓN CON OTRAS ITS

La uretritis es el síndrome más frecuente dentro de las ITS y obliga a despistar otras causas de ITS (10,76).

#### 3.1.- CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Ciertos estudios de prevalencia de anticuerpos frente a CMV en pacientes homosexuales y heterosexuales, obtienen un aumento significativo de estos anticuerpos en el grupo de HSH. En los dos grupos, los pacientes con anticuerpos antiCMV, presentaban más frecuentemente historia de gonorrea, frente al grupo que no tenían anticuerpos. Hechos similares se han obtenido en pacientes heterosexuales con historia de uretritis inespecífica, indicando que la orientación sexual fue el determinante más importante para tener anticuerpos anticitomegalovirus en esta población(77).

Berry y cols (78) estudiando la prevalencia de anticuerpos frente a CMV IgG, VHS IgG y VIH, encuentran que el grupo de hombres homosexuales presentan mayor frecuencia de anticuerpos frente al CMV y VIH que el grupo de hombres heterosexuales. Sin embargo, no obtuvieron diferencias significativas para anticuerpos anti VHS, pero los pacientes con anticuerpos frente al VHS tenían más frecuentemente anticuerpos antiCMV. El hecho de la asociación de anticuerpos frente a CMV con el hábito homosexual sugiere, según este grupo, que el semen podría ser una ruta alternativa de adquisición de este virus.

### 3.2.- VIRUS DE LA HEPATITIS B

Se ha sugerido que la transmisión sexual puede jugar un papel importante de contagio del virus de la hepatitis B (VHB). Jacobs y cols (79) en Tanzania, estudiaron la asociación entre el VHB y otras ITS, incluido el VIH, encontrando que la adquisición sexual de hepatitis B fue del 7.2% en hombres y 3.0% en mujeres, indicando que la prevención de la hepatitis B podría realizarse a través del control de actividades frente a VIH/ITS, además de la estrategia de vacunación.

La vacuna de la hepatitis B es recomendada en pacientes diagnosticados de alguna ITS y en grupos de riesgo de ITS, incluyendo personas con múltiples parejas sexuales en los 6 meses previos, ADVP y sus parejas sexuales y HSH (nivel de evidencia A). La vacuna de hepatitis A es recomendada en hombres que realizan sexo anal con hombres (25).

### 3.3.- VIRUS DE LA HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C (VHC) es más eficientemente transmitido a través de grandes o repetidas exposiciones percutáneas de sangre infectada (ej. transfusiones, ADVP). Aunque menos eficiente, la forma ocupacional, perinatal y sexual también pueden producir la transmisión del VHC. El papel de la actividad sexual en la transmisión del virus de la hepatitis C ha sido controvertido. Estudios de casos-control han encontrado una asociación entre la adquisición del VHC y exposición a contactos sexuales con infección por VHC o exposición a múltiples parejas sexuales. Existen datos de que el 15-20% de personas con infección aguda por VHC, tienen una historia de exposición sexual en ausencia de otros factores de riesgo (25). Otros estudios de casos de

infección aguda de VHC entre hombres VIH positivos, que tiene relaciones sexuales con hombres y niegan uso de drogas por vía parenteral, frecuentemente se asocian con otras ITS (p.ej. sífilis) (80).

Por otra parte Osmond y cols (81) obtuvieron una prevalencia del 33% frente a 4 antígenos del VHC mediante inmunoblot, estando esta prevalencia fuertemente asociada con el uso de drogas por vía parenteral y con historia de transfusión sanguínea; no encontrando asociación con el comportamiento sexual entre parejas o el número de parejas sexuales, historia de ITS o seropositividad al VIH. Un estudio de búsqueda en Medline cuyo objetivo era evidenciar la transmisión sexual de pacientes infectados por el VHC, encuentra en un estudio prospectivo de cohorte una incidencia de 12/1000 personas/año en parejas sexuales de pacientes infectados con VHC. También encuentra en estudios prospectivos transversales una prevalencia del 1-3% de parejas de pacientes infectados en el VHC (82). Algunos estudios han observado que personas monógamas heterosexuales con pareja seropositiva para VHC tienen menor riesgo de adquirir el virus (0-0.6%/año), que personas con múltiples parejas o con riesgo de ITS (0.4-1.8%); y que el VHC puede ser transmitido por contacto sexual, pero mucho menos eficientemente que otros virus de transmisión sexual como VHB y VIH. También observan que la transmisión del VHC puede estar aumentada por otras ITS concomitantes con lesiones erosivas genitales o relación sexual traumática, con abrasión de la mucosa genital (83,84).

Giraudon y cols (85), en Inglaterra, estudian la incidencia de diagnósticos nuevos de VHC en HSH con VIH-positivo, encontrando una incidencia global de 9.05/1000 VIH (+) HSH/año. Esta incidencia aumentó del

6.86/1000 en 2002 a 11.58/1000 en 2006, existiendo poca evidencia de transmisión entre HSH con VIH (-) o desconocido.

En un estudio de vigilancia anónima bianual en HSH que visitaron la Clínica de Infecciones de Transmisión Sexual de Ámsterdam, en Holanda, mostró un gradual aumento de la prevalencia del VHC entre HSH, VIH (+) del 15% en Mayo del 2007, a 18% en Noviembre del 2007 y a 21% en Abril del 2008. Por el contrario, solo 2 (0.4%) de 532 VIH (-) HSH, estuvieron infectados por el VHC, prevalencia semejante a la población general (86).

Estos resultados indican que la transmisión sexual del VHC es posible pero ineficiente y que son necesarios más datos, para determinar si la transmisión del VHC puede estar aumentada en el contexto de la infección por el VIH u otras ITS (25).

### 3.4.- SÍFILIS

Es una enfermedad de transmisión sexual sistémica causada por *Treponema pallidum*, de curso clínico variable. Es una enfermedad ulcerativa genital, que produce complicaciones significativas si no es tratada y facilita la transmisión del VIH. La coinfección con VIH puede facilitar el comienzo de sífilis terciaria (87). La relación hombre/mujer es 5/7 (88).

El porcentaje de sífilis primaria y secundaria en USA disminuyó durante la década de los 90 un 89.7%. En el 2000 la proporción fue la menor informada desde 1941. Sin embargo entre 2001 y 2005 esta proporción ha aumentado. En un principio este aumento se observó en hombres. En el 2005, fue la primera vez en más de 10 años, que aumentó la proporción de sífilis primaria y secundaria en mujeres, incrementándose de 0.8 casos/100.000 en 2003 a 0.9 casos/100.000 en 2004 (89). El aumento entre HSH ha ocurrido desde finales del

2000 y continúa durante el 2005. Estos pacientes se caracterizan por presentar mayor proporción de coinfección por VIH y comportamiento sexual de alto riesgo (90-92).

En el European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (18) del 2006 se informa que en los últimos 10 años se ha observado un aumento de la incidencia de sífilis en los países de Europa Occidental reportándose brotes entre HSH. También informa que la sífilis está siendo diagnosticada primeramente entre HSH y grupos de edad mayor. En el 2005 la incidencia en Europa variaba de 0.5 casos/100.000 en Holanda a 5 casos/100.000 en Malta.

### 3.5.- HERPES VIRUS SIMPLEX (HVS)

El herpes genital es una de las ITS más frecuentes en USA y en el mundo (93). Está causado por el VHS-1 y VHS-2. El VHS-2 que es usualmente adquirido a través de contacto genital-genital, ha sido históricamente la causa más común de herpes genital y es la causa más frecuente de herpes genital recurrente. El HVS-1 causa más frecuentemente lesiones orolabiales y la transmisión puede ocurrir por vía oral-genital y genital-genital. Como el VHS-2 se transmite sexualmente, el herpes genital comienza en adolescentes sexualmente activos. El mayor predictor de infección herpética genital, es el número de parejas sexuales (94,95).

En el 2002 un estudio mundial de seroprevalencia de infección por VHS-1 y VHS-2, informó que el grado de infección por VHS-2 era generalmente mayor en áreas de África y parte de América, siendo menor en el norte de Europa y norte de América. El menor grado de infección se obtuvo en Asia, seguido del sur y oeste de Europa (96).

En USA la seroprevalencia por el VHS-2 aumentó considerablemente durante la segunda mitad del siglo XX (95).

The Nacional Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) II (1976-1980) y III (1988-1994) encuentran que la prevalencia de VHS-2 en USA aumentó un 30% desde finales de los 70 a finales de los 80 y comienzo de los 90 y según el NHANES III, más de 1 de cada 5 (21.9%) mayores de 12 años fueron seropositivos para VHS-2. La proporción fue mayor en mujeres (25.6%) que hombres (17.8%) y mayor en afroamericanos (45.9%) que caucasianos (17.6%). Mediante estudio multivariante se identifican como predictores independientes de seropositividad por VHS-2 el número de parejas sexuales, ser mujer, raza afroamericana y la edad (OR>3.0) (95). Basado en esta prevalencia (21.9%), se estimó que aproximadamente 45 millones de personas estaban infectadas por VHS-2 en 1991 y que >50 millones de personas en USA tendrían probablemente herpes genital en el año 2000 (95). Se ha estimado que sin intervención, 60 millones de personas estarán infectadas en el 2025 (97). Sin embargo el estudio NHANES IV mas reciente sugiere que la trayectoria ascendente de la prevalencia del VHS-2 en USA está cambiando (98) y que la prevalencia del VHS-2 fue del 17% entre 1999-2004, representando una disminución del 19% comparado con los datos del NHANES III.

Desde 1999 existen en el mercado tests serológicos tipo-específicos para el diagnóstico de herpes genital. Estos tests usan las glicoproteínas presentes en la envoltura proteica del virus; glicoproteína G1 para el VHS-1 y glicoproteína G2 para el VHS-2. El California Sexually Transmitted Diseases Controllers Association ha realizado unas recomendaciones para el uso de tests serológicos diagnósticos y screening de pacientes, para herpes genital e identificaron 3 situaciones: pacientes que presentan lesiones recurrentes con

cultivos negativos, pacientes con historia sugestiva de herpes sin lesiones visibles y pacientes que se presentan por primera vez con lesiones genitales, cuando los resultados del cultivo o detección de antígeno son negativos o no disponibles. La determinación de VHS-1 puede ser útil cuando el test de VHS-2 es negativo y existe una alta sospecha de infección por herpes (99). Este comité concluye que el screening universal de la población general o de las mujeres embarazadas es probable que no sea beneficioso, pero identifican grupos de población en los que el screening de individuos asintomáticos puede ser apropiado como son: pacientes con alto riesgo de ITS e infección por VIH que están motivados a cambiar su comportamiento sexual, pacientes infectados por VIH y parejas de pacientes con herpes genital.

La guía clínica del CDC del 2006 recomienda que tanto el test virológico como el serológico tipo-específico para VHS deben estar disponibles en centros donde se atienden pacientes con ITS (25).

### 3.6.- VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

La relación existente entre la infección por el VIH y otras ITS se ha demostrado en los últimos años, tanto por la alteración de las manifestaciones clínicas de las ITS en presencia de la infección por el VIH, como por la mayor infectividad del VIH y la mayor susceptibilidad a éste en presencia de otras ITS. También se han identificado los mecanismos facilitadores de la transmisión del VIH, así como el aumento de infectividad debido al aumento de la carga viral en determinados líquidos corporales, o el incremento en la susceptibilidad al VIH por discontinuidad de la barrera epitelial o por el aumento del número de receptores celulares (100).

Se considera el tratamiento de las ITS como un componente esencial de los programas de prevención y control de la infección por el VIH, poniendo especial énfasis en aquellos subgrupos de población con mayor riesgo o en aquellas áreas donde la prevalencia de las ITS es especialmente elevada.

El programa SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia humana) de las Naciones Unidas (UNAIDS) publicó que a finales del 2002, el número de personas con VIH/SIDA en el mundo era de 42 millones, de los cuales el 70% se encontraban en África subsahariana. 3.2 millones eran niños y 19.2 millones, mujeres (101). A nivel mundial el 75-80% de los casos de SIDA se ha producido por una relación sexual no protegida, siendo en más del 75% de ellas una relación heterosexual. En los casos pediátricos (<13 años), más del 90% de las infecciones son por contagio vertical. La adquisición mediante ADVP representa el 5-10%, pero ha sido la vía predominante de transmisión en muchas regiones occidentales y en los últimos años ha aumentado en Europa oriental y Asia central (102).

En Europa hasta diciembre del 2002, se declararon 268.385 casos de SIDA, siendo el 18% mujeres y 3.8% casos pediátricos. España es el segundo país europeo (después de Portugal) con mayor tasa de incidencia de la enfermedad (7.1 casos/100.000 habitantes). Los principales grupos de transmisión son los ADVP (38.1%), contactos homosexuales (30.7%) y contactos heterosexuales (18.5%). En el norte de Europa el principal mecanismo de contagio es el contacto homosexual y en los países del sur el uso de fármacos inyectables, es la vía de transmisión más importante (103).

En España la tasa de SIDA según el Plan Nacional de Sida, hasta diciembre del 2002 fue: Ceuta 9.79 casos/100.000 habitantes, Baleares 8.44 casos/100.000 habitantes, Madrid 8.11 casos/100.000 habitantes, Melilla 6.02

casos/100.000 habitantes, País Vasco 6.00 casos/100.000 habitantes y Cataluña 5.74 casos/100.000 habitantes. El 80.3% fueron hombres y 19.7% mujeres aunque este porcentaje en mujeres está aumentando en los últimos años (21% en 2002), así como el número de casos por contacto heterosexual (104). También en España, en un estudio de monitorización de infección por VIH, realizado en 10 centros centinela entre 1992 y 2002, el número de personas diagnosticadas de infección por VIH descendió del 13.6% en 1992 al 2.3% en 2002. Se observa una caída de la seroprevalencia mas pronunciada en los primeros años y con posterior tendencia a la estabilización. En el 2002 las mayores prevalencias se observan en ADVP (14.2%), en hombres homo/bisexuales (7.5%) y personas con pareja heterosexual diagnosticada de infección por VIH (10.2%) (105).



- 1.- Estudiar la prevalencia y los microorganismos implicados en la uretritis en hombres en Atención Primaria, durante el periodo de tiempo comprendido entre 2003-2007, así como su evolución en el tiempo.
- 2.- Conocer los microorganismos aislados en muestras de exudados uretrales en mujeres durante el periodo de tiempo comprendido entre 2003-2007
- 3.- Realizar estudio epidemiológico y de factores de riesgo de uretritis en hombres y relacionar dichos factores de riesgo con los microorganismos aislados y asociación con otras ITS.
- 4.- Realizar estudio epidemiológico y de factores de riesgo de uretritis en mujeres y relacionar dichos factores de riesgo con los microorganismos aislados.
- 5.- Estudiar la sensibilidad de la tinción de Gram y su relación con los microorganismos aislados y analizar el papel de los microorganismos aislados considerados de dudosa etiología de uretritis.
- 6.- Analizar los resultados de prevalencia de *Chlamydia trachomatis*, según el método utilizado para su detección (Inmunocromatografía versus PCR).
- 7.- Estudiar la sensibilidad de las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas durante el periodo 2006-2007.

8.- Estudiar el perfil de sensibilidad de *Ureaplasma urealyticum* durante el periodo 2006-2007.

9.- Estudiar los biotipos y resistencias de las cepas de *Haemophilus spp* aisladas entre 2006-2007.

10.- Analizar la actitud y el conocimiento del paciente frente a las ITS.



## 1.- TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, transversal.

## 2.- SUJETOS DE ESTUDIO

### 2.1.- ESTUDIO DE PREVALENCIA DE URETRITIS EN HOMBRES

Se incluyen en este grupo a los pacientes varones mayores de 15 años, procedentes de las consultas de Dermatología, Urología y los 14 Centros de Atención Primaria (CAP) del área, con petición de exudado uretral, durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2003-Diciembre 2007.

### 2.2.- ESTUDIO DE PREVALENCIA DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN MUESTRAS URETRALES EN MUJERES

Este grupo incluye a mujeres mayores de 15 años, procedentes de las consultas de Dermatología, Urología, Ginecología y los 14 CAP del área, con petición de exudado uretral, durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2003-Diciembre 2007.

### 2.3.- ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE URETRITIS

Durante los años 2006 y 2007 se realiza encuesta epidemiológica a 270 hombres y 90 mujeres con petición de exudado uretral, que acuden al Laboratorio para la toma de muestra, siempre con consentimiento previo. Los parámetros recogidos fueron:

- Edad
- Sexo
- Nacionalidad
- Sintomatología: dolor, supuración, flujo, picor, disuria, etc.
- Factores de riesgo: existencia previa de ITS, relaciones sexuales con personas del mismo sexo, relaciones sexuales sin preservativo, cambio de pareja en los últimos 6 meses.

### 2.4.- ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE URETRITIS Y ASOCIACIÓN CON OTRAS ITS

Durante los años 2006 y 2007 se realiza a 207 pacientes varones, con petición de exudado uretral, previa autorización y consentimiento, además de la encuesta epidemiológica y toma de exudado uretral; extracción de sangre para estudio serológico de infecciones, que en base a referencias bibliográficas, pueden ser transmitidas por vía sexual. Los parámetros serológicos analizados fueron: detección de anticuerpos frente a sífilis, herpes virus simplex 1 y 2, hepatitis B, hepatitis C, VIH y CMV.

## 3.- MÉTODOS

### 3.1.- TOMA DE MUESTRAS

La toma de muestra se realiza en el laboratorio, sin haber orinado el paciente por lo menos dos horas antes, con torundas de dracón, las cuales se introducen de 2 a 3 cm en la uretra. Se tomaron 4 torundas, siendo la secuencia de recogida:

a.- Torunda para tinción de Gram.

Durante los años 2003, 2004 y 2005 se realizó toma para tinción de Gram cuando existía secreción purulenta y/o mucopurulenta. En el 2006 y 2007 se realizó toma para tinción de Gram a todos los pacientes con o sin supuración. La observación al microscopio óptico fue realizada siempre por el mismo facultativo y según el recuento de leucocitos polimorfonucleares (LPMN) observado por campo, a 100 aumentos, se dividió en 3 categorías:

- G 0 cuando se observaban  $\leq 2$  LPMN/campo
- G1 cuando se observaban 3-4 LPMN/campo
- G2 cuando se observaban  $\geq 5$  LPMN/campo.

b.- Torunda para detección de *C.trachomatis*.

Durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero del 2003 y Mayo del 2007, se realizó mediante inmunocromatografía CHLAMY-CHECK-1 (GRIFOLS, Alecon, Francia), según recomendaciones de la casa comercial. Este método detecta el antígeno LPS (lipopolisacárido específico) de *Chlamydia*. Emplea una combinación única de conjugado monoclonal y anticuerpos en fase

sólida que identifica los antígenos de LPS en muestras tomadas en hisopo. Se consideró positivo cuando además de la línea rosa de control aparece otra línea rosada en la zona del test. Los límites de detección del CHLAMY-CHECK-1 se encuentran entre 57 y 570 cuerpos elementales por test (según casa comercial).

Entre Mayo y Diciembre del 2007 la determinación de *C.trachomatis* se realizó mediante amplificación de ácidos nucleicos por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), con el analizador COBAS AMPLICOR® (ROCHE Diagnostics Corporation, Indianápolis, IN). Esta prueba usa los iniciadores biotinilados CP24 y CP27 para definir una secuencia de aproximadamente 207 nucleótidos dentro del ADN plásmido críptico de *C.trachomatis*. En esta prueba se utiliza un control interno, que permite la identificación de muestras procesadas que contengan sustancias que pudieran interferir con la amplificación por PCR. Este control interno es un plásmido recombinante no infeccioso, con regiones de conjugación a iniciadores idénticos a los de la secuencia objetivo de *C.trachomatis*, una secuencia interna aleatoria de longitud y composición de bases similares a la secuencia objetivo de *C.trachomatis* y una región exclusiva de conjugación a sondas que diferencia el control interno de *C.trachomatis* del amplicón objetivo.

c.- Torunda para siembra en placas de agar-sangre 5% hematíes de carnero, agar-chocolate polivitex, agar-chocolate polivitex VCAT3 y SGC2 agar-Sabouraud con gentamicina cloranfenicol (Biomérieux, Lyon, Francia). Las placas de agar-sangre se incubaron a 37 °C en aerobiosis durante 18-24 horas. Las placas de agar-chocolate y agar-chocolate VCAT3 se incubaron en microaerofilia a 37 °C, durante 48 horas, previa visualización a las 24 horas. Las

placas de agar-Sabouraud se incubaron durante 48-72 horas a temperatura ambiente. Se consideró aislamiento significativo cuando existía crecimiento de microorganismos productores de ITS y/o cultivo puro de algún microorganismo con diverso grado de implicación en enfermedades genitales y con posible transmisión sexual.

La identificación de las colonias sospechosas de *N.gonorrhoeae* y *Haemophilus spp* se realizó mediante el sistema api NH (Biomerieux, Lyon, Francia), según recomendaciones de la casa comercial. Este sistema api NH utiliza tests estandarizados. Esta galería está formada por 10 microtubos que contienen sustratos de forma miniaturizada y utiliza reacciones enzimáticas o fermentación de azúcares. Después de incubar 2 horas a 35-37 °C, la lectura de las reacciones se realiza visualmente y se codifican las reacciones en un perfil numérico.

Figura 3.- Sistema de identificación api NH



El biotipo de *Haemophilus spp* se puede realizar mediante 3 pruebas: ureasa, ornitindecarboxilasa y producción de indol

	IND	URE	ODC
<i>H.influenzae I</i>	+	+	+
<i>H.influenzae II</i>	+	+	-
<i>H.influenzae III</i>	-	+	-
<i>H.influenzae IV</i>	-	+	+
<i>H.influenzae V</i>	+	-	+
<i>H.influenzae VI</i>	-	-	+
<i>H.influenzae VII</i>	+	-	-
<i>H.influenzae VIII</i>	-	-	-
<i>H.parainfluenzae I</i>	-	-	+
<i>H.parainfluenzae II</i>	-	+	+
<i>H.parainfluenzae III</i>	-	+	-
<i>H.parainfluenzae IV</i>	+	+	+
<i>H.parainfluenzae VI</i>	+	-	+
<i>H.parainfluenzae VII</i>	+	+	-
<i>H.parainfluenzae VIII</i>	+	-	-

Para el estudio de sensibilidad de *N.gonorrhoeae* y *Haemophilus spp*. se utilizó el método de difusión en agar. El inóculo se preparó a partir de cultivos de 24 horas en agar chocolate suspendiendo varias colonias en solución salina hasta conseguir una turbidez de 0.5 en la escala de McFarland (que equivale a 10<sup>8</sup> UFC/ml). Las placas se inocularon utilizando una torunda de algodón estéril inmersa en la suspensión. Se incuban durante 18-24 horas a 37 °C en

microaerofilia y se lee el halo de inhibición. Se mide en milímetros y según la medida obtenida se clasifica como sensible, intermedio o resistente según los criterios del CLSI. Como control de calidad interno se utilizó una cepa de *H.influenzae* control ATCC 49247.

Los antibióticos testados para *N.gonorrhoeae* fueron: penicilina, amoxicilina/ac.clavulánico, ceftriaxona, tetraciclina, ciprofloxacino y claritromicina (para este último antibiótico se utilizó como criterio de sensibilidad, el diámetro de inhibición de *Haemophilus spp*).

Los antibióticos testados para *Haemophilus spp* fueron: ampicilina, amoxicilina/ac.clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, claritromicina, tetraciclina, ciprofloxacino y cotrimoxazol.

22 cepas de *N.gonorrhoeae* fueron además enviadas para estudio de CMI (concentración mínima inhibitoria) al Instituto Carlos III (Majadahonda), donde se realizó estudio de sensibilidad mediante agar-dilución, utilizando agar GC. Los antibióticos testados fueron: penicilina, tetraciclina, cefoxitina, ceftriaxona, espectinomicina y ciprofloxacino.

La producción de betalactamasa se realizó por el método de cefalosporina cromogénica (cefinase, Becton-Dickinson Microbiology Systems, Cockeysille, Md). Los discos están impregnados con la cefalosporina cromogénica *nitrocefina*, que cambia rápidamente de color amarillo a rojo cuando se hidroliza la amida del anillo  $\beta$ -lactámico mediante la acción de la  $\beta$ -lactamasa.

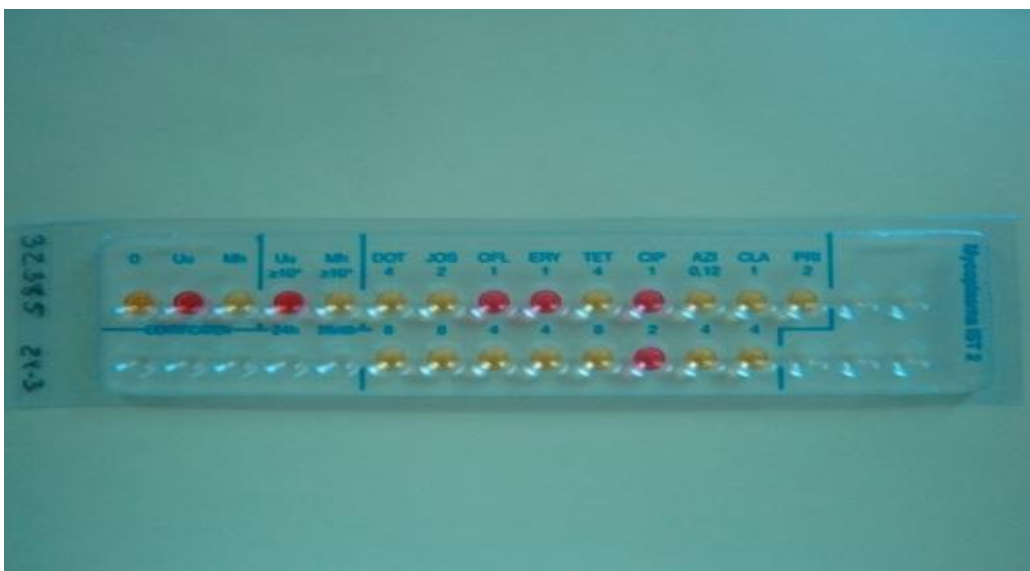
La identificación y estudio de sensibilidad del resto de bacterias se realizó mediante el sistema automático MicroScan Walkaway (DADE-Behring,

Sacramento, USA) utilizando paneles cromogénicos, siguiendo las recomendaciones de la casa comercial y los criterios de sensibilidad del CLSI.

d.- Torunda para detección de *U.urealyticum* y *M.hominis*.

Se realizó mediante el sistema Micoplasma IST2 (Biomerieux, Lyon, Francia), que aporta substratos específicos (urea para *U.urealyticum* y arginina para *M.hominis*) y de un indicador (rojo fenol), que permite en caso de cultivo positivo, visualizar un cambio de color del caldo, debido a un aumento del pH. Se realiza el test según recomendaciones de la casa comercial, se incuba a 37 °C y el resultado es interpretado a las 48 horas, observando el cambio de color. Este método informa de la presencia de *U.urealyticum* y/o *M.hominis*, cuantifica el título de crecimiento ( $\leq 10^4$  ó  $\geq 10^4$  UCC/ml) y la sensibilidad a: doxiciclina, josamicina, ofloxacino, eritromicina, tetraciclina, ciprofloxacino, azitromicina y pristinamicina. Se consideró significativo el recuento de  $\geq 10^4$  UCC/ml.

Figura 4.- Sistema Micoplasma IST2



e.- Cuando existía lesión sospechosa, se realizó toma para estudio de virus herpes simplex con el sistema de recogida Viral Pack (Biomedics), que incluye torunda y medio de transporte y se envió al hospital 12 de Octubre para realización de cultivo celular.

f.- En pacientes con historia de pareja con infección por *Trichomonas vaginalis*, se realiza visualización directa con suero fisiológico, inmediatamente después de la toma de muestra.

## 3.2.- ESTUDIO SEROLÓGICO

### 3.2.1.- Sífilis

Determinación de anticuerpos (Ac) antitreponémicos mediante el ensayo LIAISON Treponema Screen (DiaSorin, Italia), que emplea la tecnología de quimioluminiscencia (CLIA) para la determinación cualitativa de anticuerpos específico totales dirigidos contra *Treponema pallidum* en suero. Es un ensayo tipo sandwich que utiliza antígenos recombinantes específicos de *T.pallidum*.

### 3.2.2.--Hepatitis B

- anti-HBc.- Determinación cualitativa de anticuerpos totales frente al antígeno core de la hepatitis B en suero, mediante el autoanalizador ADVIA Centaur System (SIEMENS, Alemania), que utiliza la tecnología de quimioluminiscencia.

- HBsAg.- Detección cualitativa del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, mediante el autoanalizador ADVIA Centaur System (SIEMENS, Alemania), que utiliza la tecnología de quimioluminiscencia.

### **3.2.3.- Hepatitis C**

Determinación cualitativa de anticuerpos IgG frente al virus de la hepatitis C, mediante el autoanalizador ADVIA Centaur System (SIEMENS, alemania), que utiliza la tecnología de quimioluminiscencia.

### **3.2.4.- VIH**

Se utilizó 2 métodos:

- Determinación cualitativa de anticuerpos frente a VIH 1, VIH 2 y VIH 1 sub-tipo O que utiliza proteínas recombinantes y el péptido sub-tipo O, mediante el autoanalizador ADVIA Centaur System (SIEMENS, Alemania), que utiliza la tecnología de quimioluminiscencia.
- Detección de anticuerpos contra los antígenos VIH 1, VIH 2 y VIH (subtipo O) mediante enzimoimmunoanálisis (EIA), utilizando el autoanalizador para microplaca de EIA, Minilyser (Inverness Medical, Princenton, USA).

### 3.2.5.- Virus Herpes Simplex

- Herpes simplex tipo 2 IgG: Determinación cualitativa de IgG específica anti HSV2, mediante el ensayo LIAISON HSV-2 IgG, que emplea la tecnología de quimioluminiscencia (CLIA) y utiliza el antígeno recombinante gG2 del HSV-2.
- Herpes simplex 1+2 IgG: Determinación cualitativa de IgG específica anti HSV1 y HSV2, mediante ensayo LIAISON, que emplea la tecnología de quimioluminiscencia (CLIA) y utiliza los antígenos recombinantes gG1 y gG2 de los VHS 1 y 2.
- Herpes simplex 1+2 IgM: Determinación cualitativa de IgM específica anti HSV1 y HSV2, mediante ensayo LIAISON, que emplea la tecnología de quimioluminiscencia (CLIA) y utiliza los antígenos recombinantes gG1 y gG2 de los VHS 1 y 2.

### 3.2.6.- CMV

- Determinación de anticuerpos IgG frente a CMV, mediante el ensayo LIAISON CMVIgG (DiaSorin, Italia), que emplea tecnología de quimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de anticuerpos específicos de la clase IgG dirigido contra el CMV humano en suero.
- Determinación de anticuerpos IgM frente a CMV, mediante el ensayo LIAISON CMVIgM (DiaSorin, Italia) que emplea la tecnología de quimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de anticuerpos específicos de clase IgM, dirigidos contra el CMV humano en suero.

## 4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se realizó mediante el paquete informático SAS System versión 9.1. (Institute IMC, Cary, NC, USA).

Se realizó estadística descriptiva de las distintas variables del estudio. Las variables cualitativas se trataron mediante distribución de frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas mediante sus medidas de tendencia central, media o mediana; acompañadas de medidas de dispersión, desviación estandar o rango intercuartílico.

El estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher, aplicándose el test de Mantel-Haenszel cuando las variables cualitativas son ordinales. La relación entre variables cualitativas y variables cuantitativas se estudió mediante la prueba del t-test.

Se comparan proporciones.

Se obtienen valores de sensibilidad y especificidad acompañados de likelihood ratio positivo y el área bajo la curva ROC.



## 1.- RESULTADOS MÁS RELEVANTES OBTENIDOS EN LAS DIFERENTES MUESTRAS CLÍNICAS, ANALIZADAS EN LA SECCIÓN DE MICROBIOLOGÍA DEL LABORATORIO DEL CEP PONTONES DURANTE LOS AÑOS 2006 Y 2007

Los microorganismos aislados más frecuentemente por tipo de muestra fueron:

**Urocultivos:** Se analizaron 49.718 urocultivos, siendo positivos 7.378 (14.8%). Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron:

Bacilos GRAM negativos (BGN):

- *E.coli* 63%
- *K.pneumoniae* 8%
- *P.mirabilis* 3%
- *M.morgagni* 1%
- *E.cloacae* 1%
- *Ps.aeruginosa* 1%
- *Ci.freundii* complex 1%

Cocos GRAM positivos (CGP):

- *Ec.faecalis* 7%
- *S.agalactiae* 7%
- *S.aureus* 1%
- *S.saprophyticus* 1%
- *S.epidermidis* 2%.

**Coprocultivos:** Se analizaron 4.474 muestras. Se aisló algún germen enteropatógeno en el 8.1%. Los microorganismos aislados fueron:

- *Campylobacter* spp 46.1%

- *Salmonella spp* 28.6%
- Rotavirus 15.6%
- *Yersinia enterocolitica* 3.9%
- Adenovirus 2.5%
- *V.fluvialis* 0.5%
- *Shigella spp* 0.5%
- *Aeromona hydrophila* 1.9%
- *Plesiomonas spp* 0.2%

**Parásitos:** Se analizaron 6.458 muestras, observándose algún parásito en el 12.4% de las muestras. Los parásitos más frecuentes fueron:

- *Blastocystis hominis* 58.6%
- *Giardia lamblia* 16.9%
- *Entamoeba coli* 10.5%
- *Cryptosporidium parvum* 2.2%
- *Endolimax nana* 4.2%
- *Iodamoeba buetschlii* 2%
- *Enterobius vermicularis* 1.5%
- *Ascaris lumbricoides* 1.1%
- *Taenia sp* 0.7%
- *Hymenolepis nana* 0.6%
- *Trichuris trichiura* 0.2%
- *Entamoeba histolytica/dispar* 0.5%
- Uncinaria 0.2%
- *Isoospora belli* 0.2%
- *Strongyloides stercoralis* 0.2%

**Exudados faríngeos:** Se analizaron 2.114 muestras, siendo positivas el 13.3%.

- *S.pyogenes* 96.4%
- *S. beta hemolítico grupo C* 2.8%
- *S. beta hemolítico grupo G* 0.7%

**Exudados nasales:** Se realizaron 686, siendo el 44.3% positivos. Los microorganismos aislados fueron:

- *H.influenzae* 35.5%
- *S.aureus* 34.9%
- *S.pneumoniae* 20.7%
- *M.catharralis* 5.3%
- *S.pyogenes* 2.3%
- *H.parainfluenzae* 1.3%

**Exudados conjuntivales:** Se analizaron 496. El porcentaje de muestras positivas fue del 27.2%. Los microorganismos aislados fueron:

- *S.aureus* 48.1%
- *H.influenzae* 20.0%
- Enterobacterias 15.6%
- *S.pneumoniae* 7.4%
- *Ps.aeruginosa* 7.4%
- *M.catharralis* 1.5%

**Exudados óticos:** Se realizaron 437, siendo positivos el 48.5%. Los microorganismos aislados fueron:

- *S.aureus* 33.5%
- *Ps.aeruginosa* 27.4%
- Enterobacterias 17.4%
- *H.influenzae* 11.8%
- *S.pneumoniae* 5.7%
- *S.pyogenes* 2.8%
- *H.parainfluenzae* 0.5%
- *M.catharralis* 0.5%
- *S. beta hemolítico grupo G* 0.5%

**Exudados vaginales:** Se estudiaron 10.417, siendo positivos el 28.6%. Los microorganismos aislados fueron:

- *Candida spp* 74.5%
- *T.vaginalis* 3.45%
- *G.vaginalis* 12.4%
- *S.agalactiae* 8.6%
- *S.pyogenes* 0.9%
- *Haemophilus sp* 0.1%

## 2.- EXUDADOS URETRALES

Durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2003 y Diciembre 2007 se analizaron 2.398 exudados uretrales, de los cuales 2.021 (84.3%) fueron de hombres y 377 (15.7%) de mujeres.

- El número de muestras estudiadas por año fueron: 421 en 2003, 483 en 2004, 467 en 2005, 531 en 2006 y 496 en 2007.

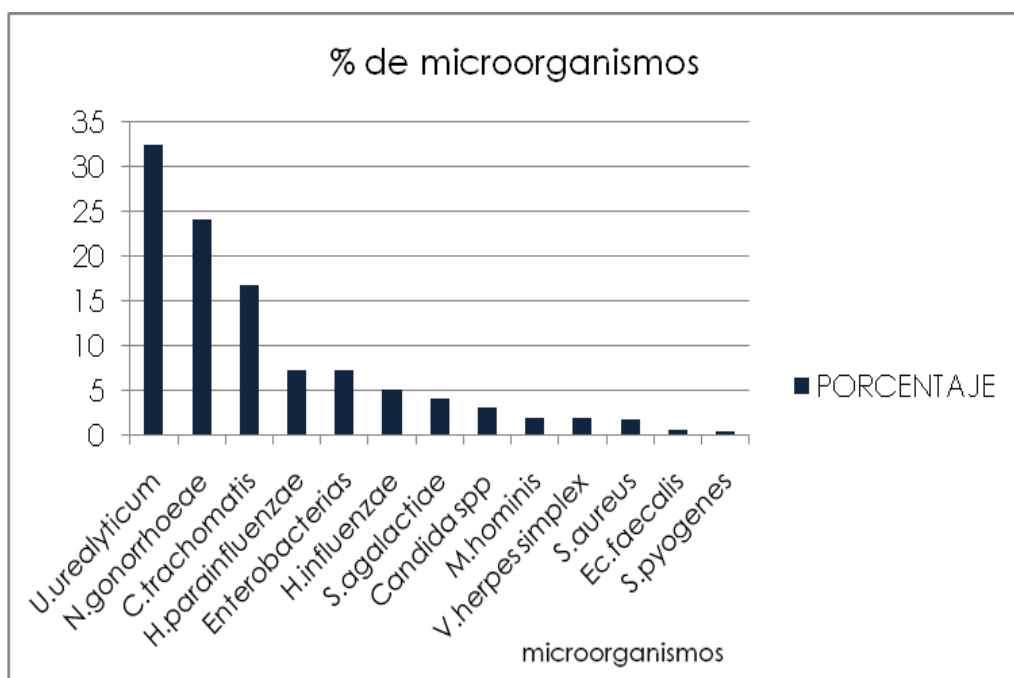
### 2.1.- MICROORGANISMOS AISLADOS EN EXUDADOS URETRALES EN HOMBRES.

- El número de muestras estudiadas por año, en hombres, fueron: 402 en 2003, 442 en 2004, 404 en 2005, 430 en 2006 y 343 en 2007.

- El porcentaje de muestras positivas fue del 30.6% (618).

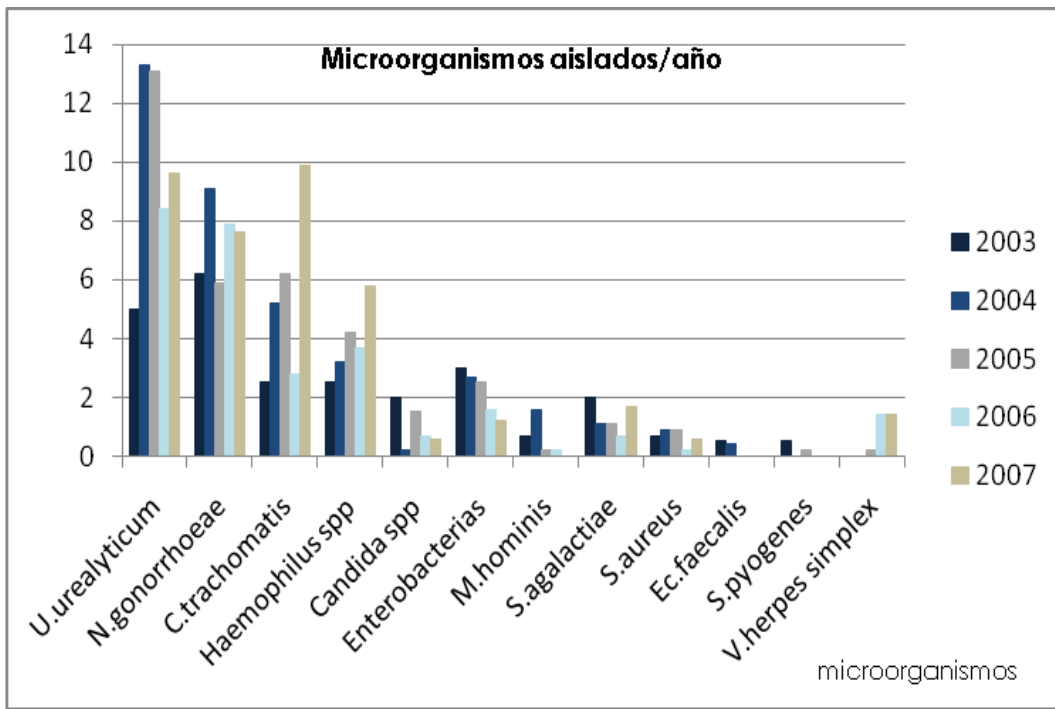
- Los microorganismos aislados fueron:

MICROORGANISMO	% TOTAL	(n)	% POSITIVOS
<i>U.urealyticum</i>	9.9%	(201)	32.5%
<i>N.gonorrhoeae</i>	7.4%	(149)	24.1%
<i>C.trachomatis</i>	5.1%	(104)	16.8%
<i>H.parainfluenzae</i>	2.2%	(45)	7.3%
Enterobacterias	2.2%	(45)	7.3%
<i>H.influenzae</i>	1.6%	(32)	5.2%
<i>S.agalactiae</i>	1.3%	(26)	4.2%
<i>Candida spp</i>	1.0%	(20)	3.2%
<i>M.hominis</i>	0.6%	(12)	1.9%
V. herpes simplex	0.6%	(12)	1.9%
<i>S.aureus</i>	0.5%	(11)	1.8%
<i>Ec.faecalis</i>	0.2%	(4)	0.6%
<i>S.pyogenes</i>	0.1%	(3)	0.5%



- El porcentaje de muestras positivas y microorganismos aislados/año fueron:

Microorganismo	2003	2004	2005	2006	2007
% muestras positivas	24.6% (99)	34.6% (153)	32.9% (133)	26.3% (113)	35.0% (120)
<i>U.urealyticum</i>	5.0% (20)	13.3% (59)	13.1% (53)	8.4% (36)	9.6% (33)
<i>N.gonorrhoeae</i>	6.2% (25)	9.1% (40)	5.9% (24)	7.9% (34)	7.6% (26)
<i>C.trachomatis</i>	2.5% (10)	5.2% (23)	6.2% (25)	2.8% (12)	9.9% (34)
<i>Haemophilus spp</i>	2.5% (10)	3.2% (14)	4.2% (17)	3.7% (16)	5.8% (20)
<i>Candida spp</i>	2.0% (8)	0.2% (1)	1.5% (6)	0.7% (3)	0.6% (2)
Enterobacterias	3.0% (12)	2.7% (12)	2.5% (10)	1.6% (7)	1.2% (4)
<i>M.hominis</i>	0.7% (3)	1.6% (7)	0.2% (1)	0.2% (1)	-
<i>S.agalactiae</i>	2.0% (8)	1.1% (5)	1.1% (4)	0.7% (3)	1.7% (6)
<i>S.aureus</i>	0.7% (3)	0.9% (4)	0.9% (1)	0.2% (1)	0.6% (2)
<i>Ec.faecalis</i>	0.5% (2)	0.4% (2)	-	-	-
<i>S.pyogenes</i>	0.5% (2)	-	0.2% (1)	-	-
V. herpes simplex	-	-	0.2% (1)	1.4% (6)	1.4% (5)



- Se aislaron  $\geq 2$  microorganismos/muestra en 42 ocasiones representando el 2.1% del total de las muestras y 6.8% de las muestras positivas.

El microorganismo más frecuentemente asociado fue *U.urealyticum* en 28 ocasiones (66.6%).

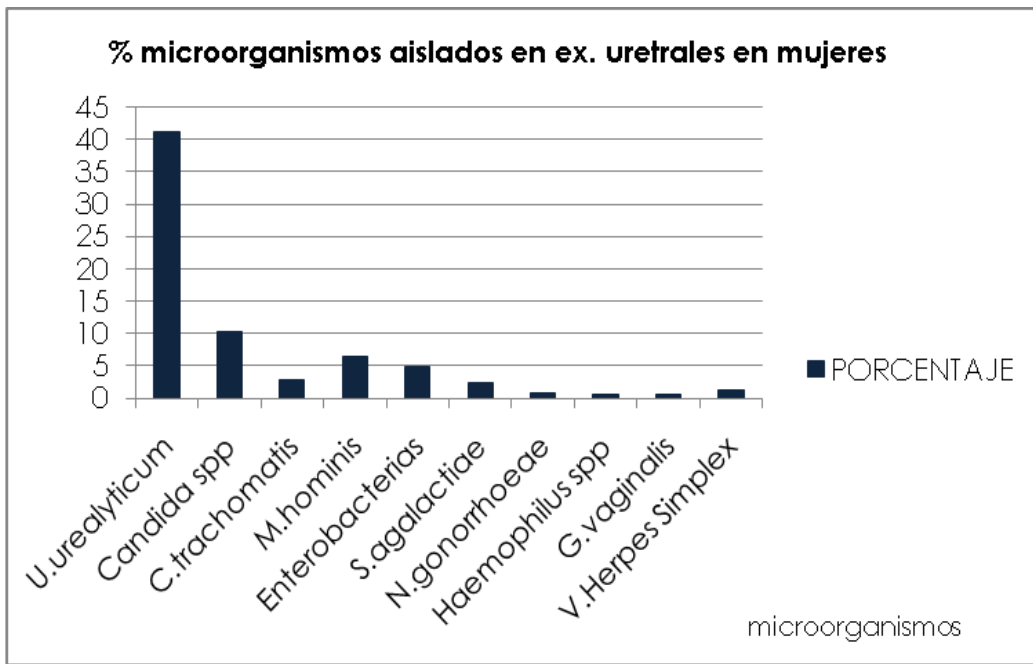
Las asociaciones más frecuentes fueron:

- *U.urealyticum* + *C.trachomatis*            9    (21.4%)
- *U.urealyticum* + *N.gonorrhoeae*            8    (19.0%)
- *U.urealyticum* + *M.hominis*                4    (9.5%)
- *C.trachomatis* + *Haemophilus spp*        4    (9.5%)
- *N.gonorrhoeae* + *C.trachomatis*        2    (4.8%)
- *U.urealyticum* + *Haemophilus spp*        2    (4.8%)

## 2.2.- MICROORGANISMOS AISLADOS EN EXUDADOS URETRALES EN MUJERES

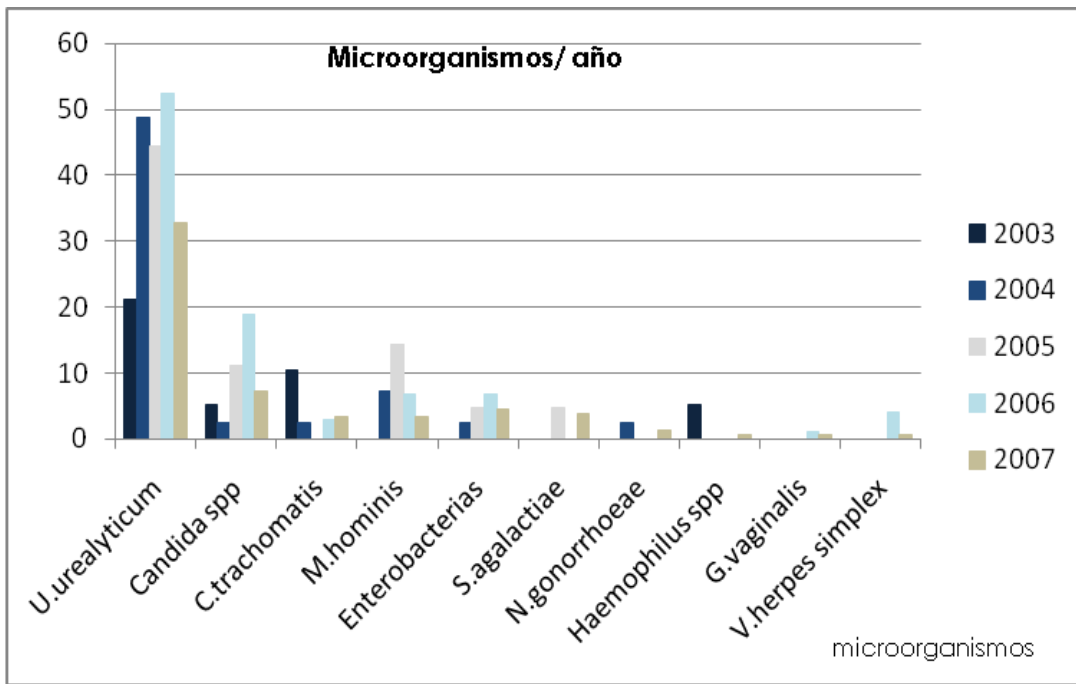
- El número de muestras estudiadas por año fue: 19 en 2003, 41 en 2004, 63 en 2005, 101 en 2006 y 153 en 2007.
- El porcentaje de muestras positivas fue del 54.4% (205)
- Los microorganismos aislados fueron:

MICROORGANISMO	%	
<i>U.urealyticum</i>	41.1%	(155)
<i>Candida spp</i>	10.3%	(39)
<i>C.trachomatis</i>	2.9%	(11)
<i>M.hominis</i>	6.4%	(24)
Enterobacterias	4.8%	(18)
<i>S.agalactiae</i>	2.4%	(9)
<i>N.gonorrhoeae</i>	0.8%	(3)
<i>Haemophilus sp</i>	0.5%	(2)
<i>G.vaginalis</i>	0.5%	(2)
Herpes simplex virus	1.3%	(5)



- El porcentaje de muestras positivas y microorganismos aislados por año fue:

Microorganismo	2003 (19)	2004 (41)	2005 (63)	2006 (101)	2007 (153)
% muestras positivas	36.8% (7)	56.1% (23)	58.7% (37)	66.3% (67)	46.4% (71)
<i>U. urealyticum</i>	21.1% (4)	48.8% (20)	44.4% (28)	52.5% (53)	32.7% (50)
<i>Candida sp</i>	5.3% (1)	2.4% (1)	11.1% (7)	18.8% (19)	7.2% (11)
<i>C. trachomatis</i>	10.5% (2)	2.4% (1)	-	3.0% (3)	3.3% (5)
<i>M. hominis</i>	-	7.3% (3)	14.3% (9)	6.9% (7)	3.3% (5)
Enterobacterias	-	2.4% (1)	4.8% (3)	6.9% (7)	4.6% (7)
<i>S. agalactiae</i>	-	-	4.8% (3)	-	3.9% (6)
<i>N. gonorrhoeae</i>	-	2.4% (1)	-	-	1.3% (2)
<i>Haemophilus sp</i>	5.3% (1)	-	-	-	0.6% (1)
<i>G. vaginalis</i>	-	-	-	1.0% (1)	0.6% (1)
Herpes simplex virus	-	-	-	4.0% (4)	0.6% (1)



- Se aisló  $\geq 2$  microorganismos/muestra en 57 ocasiones, 15.1% del total de muestras y 27.8% de las muestras positivas.

Las asociaciones más frecuentes fueron:

- *U.urealyticum* + *M.hominis*      42.1%    (24)
- *U.urealyticum* + *Candida* sp      28.1%    (16)
- *U.urealyticum* + *E.coli*            8.8%     (5)
- *U.urealyticum* + *C.trachomatis*    7.0%     (4)
- *U.urealyticum* + *S.agalactiae*      5.3%     (3)

## 2.3.- RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE URETRITIS REALIZADO EN HOMBRES DURANTE LOS AÑOS 2006 - 2007.

### 2.3.1.- Epidemiología y factores de riesgo

- Se realiza encuesta epidemiológica a 270 pacientes con petición de exudado uretral durante los años 2006 y 2007, analizándose las siguientes variables: edad, nacionalidad, mantener relaciones sexuales con personas del mismo sexo (HSH), haber tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses, referir ITS previa, sintomatología (dolor, supuración, picor, disuria), tinción de Gram y microorganismos aislados.

### 2.3.2.- Descripción de las variables analizadas:

- La edad media de los pacientes encuestados fue  $33.13 \pm 10.07$  años (rango entre 16 y 73 años), siendo el 18.5% (50) menores de 25 años, el 74.4% (201) entre 25-50 años y el 7% (19) más de 50 años.

- La nacionalidad de los pacientes fue:

- España: 142 (52.6%)
- Sudamérica: 79 (29.3%)
- Europa: 27 (10%)
- África: 13 (4.8%)
- Asia: 9 (3.3%)

- Factores de riesgo:

- El porcentaje de HSH fue del 29.3% (79)

- El 61.8% (167) manifestó haber tenido más de una pareja sexual en los últimos 6 meses.

- El 31.8% refirió haber padecido alguna ITS previa.

- La sintomatología referida fue:

- Dolor: 17% (46)

- Secreción: 40% (108)

- Picor: 21.5% (58)

- Disuria: 39.3% (106)

- En la visualización de la tinción de Gram el 69.6% (188) fue de categoría G0, el 11.5% (31) de categoría G1 y el 18.9% (51) de categoría G2.

- El porcentaje de muestras positivas fue del 39.3% (106).

- Los microorganismos aislados fueron:

MICROORGANISMO	%
<i>U.urealyticum</i>	27 (10%)
<i>C.trachomatis</i>	35 (13%)
<i>N.gonorrhoeae</i>	30 (11.1%)
<i>Haemophilus sp</i>	13 (4.8%)
<i>S.agalactiae</i>	4 (1.5%)
VHS tipo 2	4 (1.5%)
<i>M.hominis</i>	2 (0.7%)
<i>Candida sp</i>	2 (0.7%)
<i>S.aureus</i>	1 (0.4%)

### 2.3.3.- Comparación de las variables de estudio

#### 2.3.3.1.- Uretritis

- La edad media de los pacientes sin uretritis fue de  $34.25 \pm 10.81$  y de los pacientes con uretritis  $31.40 \pm 8.58$ , siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ ).
- Al analizar la presencia de uretritis por país de procedencia se obtiene:

PROCEDENCIA	URETRITIS
ESPAÑA	55.66%
SUDAMERICA	32.08%
AFRICA	4.72%
ASIA	1.89%
EUROPA	5.66%
<b>P= 0.2702 n.s.</b>	

- Al comparar la existencia de uretritis y el ser español o extranjero, se obtiene que el porcentaje de uretritis en españoles fue del 55.66% y en extranjeros del 44.34%, siendo esta diferencia no significativa ( $p=0.4170$ )

Entre los factores de riesgo:

- En el grupo de pacientes HSH, el porcentaje de uretritis fue del 49.37% y en el grupo no HSH del 35.08%, siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ )

Tabla de uretritis y HSH			
uretritis	HSH		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	124 45.93 75.61 64.92	40 14.81 24.39 50.63	164 60.74
1	67 24.81 63.21 35.08	39 14.44 36.79 49.37	106 39.26
Total	191 70.74	79 29.26	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4.7847	0.0287

- Al comparar el tener más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, con la existencia de uretritis, se obtuvo que entre los pacientes con uretritis, el 45.51% tuvo más de una pareja, frente al 29.13% que no la tuvo, siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.01$ ).

Tabla uretritis y >1 pareja			
uretritis	≥1 pareja		
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	Total
0	73 27.04 44.51 70.87	91 33.70 55.49 54.49	164 60.74
1	30 11.11 28.30 29.13	76 28.15 71.70 45.51	106 39.26
Total	103 38.15	167 61.85	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	7.1704	0.0074

- Entre los paciente que refieren haber padecido una ITS previa el porcentaje de uretritis fue del 41.86% y entre los que no la refieren 38.04%, siendo esta diferencia no significativa ( $p= 0.5496$ ).

Tabla de uretritis e ITS previa			
uretritis	ITS previa		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	114 42.22 69.51 61.96	50 18.52 30.49 58.14	164 60.74
1	70 25.93 66.04 38.04	36 13.33 33.96 41.86	106 39.26
Total	184 68.15	86 31.85	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.3581	0.5496

Sintomatología:

- El porcentaje de pacientes con uretritis que no tenían dolor fue del 38.84% y si lo tenían el 41.30% (p= 0.7552 n.s.)

Tabla de uretritis y dolor			
uretritis	dolor		Total
	0	1	
Frecuencia			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
0	137 50.74 83.54 61.16	27 10.00 16.46 58.70	164 60.74
1	87 32.22 82.08 38.84	19 7.04 17.92 41.30	106 39.26
Total	224 82.96	46 17.04	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0972	0.7552

- El 30.25% de los pacientes con uretritis no presentaban leucorrea mientras que el 52.78% si, siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.001$ )

Tabla de uretritis y leucorrea			
uretritis	leucorrea		Total
	0	1	
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct			
0	113 41.85 68.90 69.75	51 18.89 31.10 47.22	164 60.74
1	49 18.15 46.23 30.25	57 21.11 53.77 52.78	106 39.26
Total	162 60.00	108 40.00	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	13.7946	0.0002

- Entre los pacientes que referían picor el 27.59% tenían uretritis y entre los que no referían picor el 42.45% ( $p < 0.05$ ).

Tabla de uretritis y picor			
uretritis	picor		Total
	0	1	
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct			
0	122 45.19 74.39 57.55	42 15.56 25.61 72.41	164 60.74
1	90 33.33 84.91 42.45	16 5.93 15.09 27.59	106 39.26
Total	212 78.52	58 21.48	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4.2209	0.0399

- El 45.28% de los pacientes con uretritis referían disuria y el 35.37% no, siendo esta diferencia no significativa ( $p= 0.1032$ ).

Tabla de uretritis y disuria			
uretritis	disuria		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	106 39.26 64.63 64.63	58 21.48 35.37 54.72	164 60.74
1	58 21.48 54.72 35.37	48 17.78 45.28 45.28	106 39.26
Total	164 60.74	106 39.26	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2.6555	0.1032

Al relacionar la presencia de leucocitos en la tinción de Gram, con la existencia de uretritis, encontramos que, entre los pacientes con uretritis la tinción de Gram fue:

- Categoría G0: 28.72%
- Categoría G1: 41.94%
- Categoría G2: 76.47%.

Siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.0001$ ).

Tabla de uretritis y GRAM				
Uretritis	GRAM			Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	2	
0	134 49.63 81.71 71.28	18 6.67 10.98 58.06	12 4.44 7.32 23.53	164 60.74
1	54 20.00 50.94 28.72	13 4.81 12.26 41.94	39 14.44 36.79 76.47	106 39.26
Total	188 69.63	31 11.48	51 18.89	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	37.0823	<.0001

**a.- *U.urealyticum***

- La edad media de los pacientes con aislamiento de *U.urealyticum* fue de 28.59±7.63 años y sin aislamiento 33.63±10.20, siendo esta diferencia significativa (p<0.05).

- Por origen, el porcentaje de aislamiento de *U.urealyticum* fue:

- España: 40.74%
- Sudamérica: 40.74%
- África: 11.11%
- Asia: 3.70%
- Europa: 3.70%

No observándose diferencias significativas (p=0.1663).

Factores de riesgo:

- El porcentaje de aislamiento de *U.urealyticum* en HSH fue del 7.59% y en no HSH 10.99% (p= 0.3969 n.s.)

Tabla de <i>U.urealyticum</i> y HSH			
U.U	HSH		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	170 62.96 69.96 89.01	73 27.04 30.04 92.41	243 90.00
1	21 7.78 77.78 10.99	6 2.22 22.22 7.59	27 10.00
Total	191 70.74	79 29.26	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.7177	0.3969

- El 10.68% de los pacientes con *U.urealyticum* no refieren haber tenido más de 1 pareja sexual en menos de 6 meses y el 9.58% si (p= 0.7700 n.s.)

Tabla de U.U y >1 pareja			
U.U	>1 pareja		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	92 34.07 37.86 89.32	151 55.93 62.14 90.42	243 90.00
1	11 4.07 40.74 10.68	16 5.93 59.26 9.58	27 10.00
Total	103 38.15	167 61.85	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0855	0.7700

- Entre los pacientes que refieren una ITS previa se detecta *U.urealyticum* en el 10.47% y entre los que no la refieren en el 9.78% (p= 0.8617 n.s.)

Tabla de U.U e ITS previa			
U.U	ITS previa		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	166 61.48 68.31 90.22	77 28.52 31.69 89.53	243 90.00
1	18 6.67 66.67 9.78	9 3.33 33.33 10.47	27 10.00
Total	184 68.15	86 31.85	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0303	0.8617

Sintomatología:

- Entre los pacientes que referían dolor, se detectó *U.urealyticum* en el 4.35% y entre los que no lo referían en el 11.16% (p= 0.2768 n.s.)

Tabla de U.U y dolor			
U.U	dolor		Total
	0	1	
0	199 73.70 81.89 88.84	44 16.30 18.11 95.65	243 90.00
1	25 9.26 92.59 11.16	2 0.74 7.41 4.35	27 10.00
Total	224 82.96	46 17.04	270 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.2768

- La presencia de leucorrea se observó en el 8.33% de los pacientes con *U.urealyticum*, mientras que en el 11.11% no se observó (p= 0.4561 n.s.)

Tabla de U.U yleucorrea			
U.U	leucorrea		Total
Frequenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	144 53.33 59.26 88.89	99 36.67 40.74 91.67	243 90.00
1	18 6.67 66.67 11.11	9 3.33 33.33 8.33	27 10.00
Total	162 60.00	108 40.00	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.5556	0.4561

- El picor estuvo presente en el 8.62% de los pacientes con *U.urealyticum* y no estuvo presente en el 10.38%. (p= 0.6927 n.s.)

Tabla de U.U y picor			
U.U	picor		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	190 70.37 78.19 89.62	53 19.63 21.81 91.38	243 90.00
1	22 8.15 81.48 10.38	5 1.85 18.52 8.62	27 10.00
Total	212 78.52	58 21.48	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.1561	0.6927

- El 10.37% de los pacientes con *U.urealyticum* no tenían disuria y el 9.43% si ( $p=0.8032$  n.s.)

Tabla de U.U y disuria			
U.U	disuria		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	147 54.44 60.49 89.63	96 35.56 39.51 90.57	243 90.00
1	17 6.30 62.96 10.37	10 3.70 37.04 9.43	27 10.00
Total	164 60.74	106 39.26	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0621	0.8032

- La categoría de la tinción de Gram en las muestras donde se detectó *U.urealyticum* fue: G0: 7.98%, G1: 12.90% y G2: 15.69% (p= 0.2258 n.s.)

Tabla de U.U y GRAM				
U.U	GRAM			Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	2	
0	173 64.07 71.19 92.02	27 10.00 11.11 87.10	43 15.93 17.70 84.31	243 90.00
1	15 5.56 55.56 7.98	4 1.48 14.81 12.90	8 2.96 29.63 15.69	27 10.00
Total	188 69.63	31 11.48	51 18.89	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	2	2.9760	0.2258

## b.- *C.trachomatis*

- La edad media de los pacientes con uretritis por *C.trachomatis* fue de 31.26±8.78 años y sin *C.trachomatis* 33.41±10.24 años (p= 0.2391 n.s.)

- Por origen, el porcentaje de aislamiento de *C.trachomatis* fue:

- España: 54.29%

- Sudamérica: 37.14%

- África: 2.86%

- Asia: 2.86%

- Europa: 2.86%

No observándose diferencias significativas (p=0.5449).

Factores de riesgo:

- El porcentaje de aislamiento de *C.trachomatis* en paciente HSH fue del 8.86%

y en no HSH 14.66% (p= 0.1968 n.s.)

Tabla de C.T. y HSH			
CT	HSH		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	163 60.37 69.36 85.34	72 26.67 30.64 91.14	235 87.04
1	28 10.37 80.00 14.66	7 2.59 20.00 8.86	35 12.96
Total	191 70.74	79 29.26	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.6656	0.1968

- *C.trachomatis* se detecta en el 17.37% de los pacientes que refieren haber tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y en el 5.83% que no lo refieren, siendo esta diferencia significativa ( $p<0.01$ )

Tabla de C.T. y >1 pareja			
C.T	>1 pareja		Total
Frequenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	97 35.93 41.28 94.17	138 51.11 58.72 82.63	235 87.04
1	6 2.22 17.14 5.83	29 10.74 82.86 17.37	35 12.96
Total	103 38.15	167 61.85	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	7.5196	0.0061

- Entre los pacientes que han tenido una ITS previa, en el 13.95% se detecta *C.trachomatis* y entre los que no han tenido, en el 12.50% (p= 0.7404 n.s.)

Tabla de C.T. e ITS previa			
C.T	ITS previa		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	161 59.63 68.51 87.50	74 27.41 31.49 86.05	235 87.04
1	23 8.52 65.71 12.50	12 4.44 34.29 13.95	35 12.96
Total	184 68.15	86 31.85	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.1097	0.7404

Sintomatología:

- El dolor está presente en el 6.52% de los pacientes con *C.trachomatis* y no está presente en el 14.29% no (p= 0.1533 n.s.)

Tabla de CT y dolor			
F14(F14)	F6(F6)		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	192 71.11 81.70 85.71	43 15.93 18.30 93.48	235 87.04
1	32 11.85 91.43 14.29	3 1.11 8.57 6.52	35 12.96
Total	224 82.96	46 17.04	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2.0389	0.1533

- La leucorrea estuvo presente en el 18.52% de los pacientes con *C.trachomatis* y no estuvo presente en el 9.26% ( $p < 0.05$ )

Tabla de C.T. y leucorrea			
C.T.	leucorrea		
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	Total
0	147 54.44 62.55 90.74	88 32.59 37.45 81.48	235 87.04
1	15 5.56 42.86 9.26	20 7.41 57.14 18.52	35 12.96
Total	162 60.00	108 40.00	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4.9240	0.0265

- *C.trachomatis* se detectó en el 12.07% de los pacientes con picor y en el 13.21% de los pacientes sin picor (p= 0.8191 n.s.)

Tabla de C.T. y picor			
C.T.	picor		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	184 68.15 78.30 86.79	51 18.89 21.70 87.93	235 87.04
1	28 10.37 80.00 13.21	7 2.59 20.00 12.07	35 12.96
Total	212 78.52	58 21.48	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0523	0.8191

- En el 18.87% de los pacientes con disuria y el 9.15% sin disuria se detectó *C.trachomatis* ( $p < 0.05$ )

Tabla de C.T. y disuria			
C.T.	disuria		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	149 55.19 63.40 90.85	86 31.85 36.60 81.13	235 87.04
1	15 5.56 42.86 9.15	20 7.41 57.14 18.87	35 12.96
Total	164 60.74	106 39.26	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	5.3933	0.0202

- Entre los pacientes con aislamiento de *C.trachomatis*, la categoría de la tinción de Gram fue: G0: 10.11%, G1: 16.13% y G2: 21.57% (p<0.05).

Tabla de C.T. y GRAM				
C.T.	GRAM			Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	2	
0	169 62.59 71.91 89.89	26 9.63 11.06 83.87	40 14.81 17.02 78.43	235 87.04
1	19 7.04 54.29 10.11	5 1.85 14.29 16.13	11 4.07 31.43 21.57	35 12.96
Total	188 69.63	31 11.48	51 18.89	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	4.9623	0.0259

**c.- *N.gonorrhoeae***

- La edad media de los pacientes con uretritis por *N.gonorrhoeae* fue de 31.90±9.17 años y sin este microorganismo 33.28±10.19 años (p= 0.4792 n.s.)

- Por origen, el porcentaje de aislamiento de *N.gonorrhoeae* fue:

- España: 66.67%
- Sudamérica: 30%
- África: 3.33%
- Asia: 0
- Europa: 0

No observándose diferencias significativas (p=0.2050).

Factores de riesgo:

- Entre los pacientes con aislamiento de *N.gonorrhoeae* el 27.85% fueron HSH y el 4.19% no HSH (p<0.0001)

Tabla de N.G. y HSH			
N.G.	HSH		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	183 67.78 76.25 95.81	57 21.11 23.75 72.15	240 88.89
1	8 2.96 26.67 4.19	22 8.15 73.33 27.85	30 11.11
Total	191 70.74	79 29.26	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	31.6743	<.0001

- Entre los pacientes con aislamiento de *N.gonorrhoeae* el 16.17% ha tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y el 2.91% no ( $p < 0.001$ ).

Tabla de N.G. y >1 pareja			
N.G.	>1 pareja		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	100 37.04 41.67 97.09	140 51.85 58.33 83.83	240 88.89
1	3 1.11 10.00 2.91	27 10.00 90.00 16.17	30 11.11
Total	103 38.15	167 61.85	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	11.3331	0.0008

- El 13.95% de los pacientes con uretritis por *N.gonorrhoeae* refiere haber tenido alguna ITS previa y el 9.78% no (p= 0.3096 n.s.)

Tabla de N.G. e ITS previa			
N.G.	ITS previa		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	166 61.48 69.17 90.22	74 27.41 30.83 86.05	240 88.89
1	18 6.67 60.00 9.78	12 4.44 40.00 13.95	30 11.11
Total	184 68.15	86 31.85	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.0323	0.3096

Sintomatología:

- Entre los pacientes que tenían dolor, en el 23.91% se aisló *N.gonorrhoeae* y entre los que no tenían dolor se aisló en el 8.48% ( $p < 0.01$ )

Tabla de N.G. y dolor			
N.G.	dolor		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	205 75.93 85.42 91.52	35 12.96 14.58 76.09	240 88.89
1	19 7.04 63.33 8.48	11 4.07 36.67 23.91	30 11.11
Total	224 82.96	46 17.04	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	9.2007	0.0024

- La leucorrea estuvo presente en el 27.78% de los pacientes con *N.gonorrhoeae*, no aislándose este microorganismo en los pacientes sin leucorrea ( $p < 0.0001$ )

Tabla de N.G. y leucorrea			
N.G.	leucorrea		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	162 60.00 67.50 100.00	78 28.89 32.50 72.22	240 88.89
1	0 0.00 0.00 0.00	30 11.11 100.00 27.78	30 11.11
Total	162 60.00	108 40.00	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	50.6250	<.0001

- En el 5.17% de los pacientes con picor se aisló *N.gonorrhoeae* y en el 12.74% de los pacientes sin picor (p= 0.1044 n.s.)

Tabla de N.G. y picor			
N.G.	picor		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	185 68.52 77.08 87.26	55 20.37 22.92 94.83	240 88.89
1	27 10.00 90.00 12.74	3 1.11 10.00 5.17	30 11.11
Total	212 78.52	58 21.48	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2.6377	0.1044

- Entre los pacientes con disuria se aisló *N.gonorrhoeae* en el 14.15% y entre los que no tenían disuria se aisló en el 9.15% (p=0.2013 n.s.)

Tabla de N.G. y disuria			
N.G	disuria		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	149 55.19 62.08 90.85	91 33.70 37.92 85.85	240 88.89
1	15 5.56 50.00 9.15	15 5.56 50.00 14.15	30 11.11
Total	164 60.74	106 39.26	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.6328	0.2013

- En los pacientes con *N.gonorrhoeae* la categoría de la tinción de GRAM fue:  
 G0 1.06%, G1 9.68% y G2 49.02% ( $p < 0.0001$ )

Tabla de N.G. y tinción de Gram				
N.G	Tinción de GRAM			Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	2	
0	186 68.89 77.50 98.94	28 10.37 11.67 90.32	26 9.63 10.83 50.98	240 88.89
1	2 0.74 6.67 1.06	3 1.11 10.00 9.68	25 9.26 83.33 49.02	30 11.11
Total	188 69.63	31 11.48	51 18.89	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	86.9528	<.0001

#### d.- *Haemophilus spp*

- La edad media de los pacientes con aislamiento de *Haemophilus spp* en el exudado uretral fue de  $31.62 \pm 6.56$  y sin aislamiento  $33.22 \pm 10.24$  ( $p = 0.5762$  n.s.)

- Por origen, el porcentaje de aislamiento de *Haemophilus spp* fue:

- España: 53.85%

- Sudamérica: 23.08%

- África: 0

- Asia: 0

- Europa: 23.08%

No existiendo diferencias significativa ( $p = 0.5448$ )

Factores de riesgo:

- Entre los pacientes HSH, en el 7.69% se aisló *Haemophilus spp* y entre no HSH, se aisló en el 3.66% ( $p = 0.2085$  n.s.)

Tabla de H y HSH			
H	HSH		Total
	0	1	
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
0	184 68.40 71.88 96.34	72 26.77 28.13 92.31	256 95.17
1	7 2.60 53.85 3.66	6 2.23 46.15 7.69	13 4.83
Total	191 71.00	78 29.00	269 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.2085

- En el 4.82% de los pacientes que refieren más de una pareja sexual en los últimos 6 meses y el 4.85% que no lo refieren, se aísla *Haemophilus spp* ( $p=1.0000$  n.s.)

Tabla de H y >1 pareja			
H	>1 pareja		Total
	0	1	
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct			
0	98 36.43 38.28 95.15	158 58.74 61.72 95.18	256 95.17
1	5 1.86 38.46 4.85	8 2.97 61.54 4.82	13 4.83
Total	103 38.29	166 61.71	269 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	1.0000

- En el 7.06% de los pacientes con ITS previa y 3.80% sin ITS previa, se aisló *Haemophilus spp* (p= 0.3580 n.s.)

Tabla de H e ITS previa			
H	ITS previa		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	177 65.80 69.14 96.20	79 29.37 30.86 92.94	256 95.17
1	7 2.60 53.85 3.80	6 2.23 46.15 7.06	13 4.83
Total	184 68.40	85 31.60	269 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.3580

- En el 2.17% de los pacientes con dolor y 5.38% sin dolor, se cultivó *Haemophilus spp* (p= 0.7037 n.s.)

Tabla de H y dolor			
H	dolor		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	211 78.44 82.42 94.62	45 16.73 17.58 97.83	256 95.17
1	12 4.46 92.31 5.38	1 0.37 7.69 2.17	13 4.83
Total	223 82.90	46 17.10	269 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.7037

- En el 4.67% de los pacientes con leucorrea y 4.97% sin leucorrea, se cultivó *Haemophilus spp* (p=0.9209 n.s.)

Tabla de H y leucorrea			
H	leucorrea		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	154 57.25 60.16 95.06	102 37.92 39.84 95.33	256 95.17
1	8 2.97 61.54 4.94	5 1.86 38.46 4.67	13 4.83
Total	162 60.22	107 39.78	269 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0099	0.9209

- En el 3.45% de los pacientes con picor y 5.21% de los pacientes sin picor, se cultivó *Haemophilus spp* (p= 0.7407 n.s.)

Tabla de H y picor			
H	picor		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	200 74.35 78.13 94.79	56 20.82 21.88 96.55	256 95.17
1	11 4.09 84.62 5.21	2 0.74 15.38 3.45	13 4.83
Total	211 78.44	58 21.56	269 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.7407

- En el 4.76% de los pacientes con disuria y 4.88% de los pacientes sin disuria, se cultivó *Haemophilus spp* (p= 0.9654 n.s.)

Tabla de H y disuria			
H	disuria		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	156 57.99 60.94 95.12	100 37.17 39.06 95.24	256 95.17
1	8 2.97 61.54 4.88	5 1.86 38.46 4.76	13 4.83
Total	164 60.97	105 39.03	269 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0019	0.9654

- La tinción de Gram de los pacientes con aislamiento de *Haemophilus* spp fue: 6.42% G0, 0% G1 y 1.96% G3 (p= 0.1132 n.s.)

Tabla de H y tinción de GRAM				
H	Tinción de GRAM			Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	2	
0	175 65.06 68.36 93.58	31 11.52 12.11 100.00	50 18.59 19.53 98.04	256 95.17
1	12 4.46 92.31 6.42	0 0.00 0.00 0.00	1 0.37 7.69 1.96	13 4.83
Total	187 69.52	31 11.52	51 18.96	269 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	2.5091	0.1132

### e.- Otros microorganismos

En este grupo se engloban microorganismos que por su baja frecuencia no pueden formar grupo propio. Este grupo está formado por 4 HVS tipo 2, 4 *S.galactiae*, 2 *M.hominis*, 1 *S.aureus* y 2 *Candida* spp.

- La edad media de los pacientes de este grupo fue de  $31.38 \pm 10.13$  años y la de los pacientes sin estos microorganismos de  $33.22 \pm 10.08$  años ( $p = 0.5230$  n.s.)

- Por origen, el porcentaje de aislamientos de microorganismos de este grupo fue:

- España: 53.85%
- Sudamérica: 32.08%
- África: 7.63%
- Asia: 0
- Europa: 15.38%

No existiendo diferencias significativas ( $p = 0.7483$ )

- El porcentaje de HSH en este grupo fue 2.53% y no HSH 5.76% (p= 0.3575 n.s.)

Tabla de Otros y HSH			
Otros	HSH		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	180 66.67 70.04 94.24	77 28.52 29.96 97.47	257 95.19
1	11 4.07 84.62 5.76	2 0.74 15.38 2.53	13 4.81
Total	191 70.74	79 29.26	270 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.3575

- El 2.99% de los pacientes con aislamiento de algún microorganismo de este grupo tuvieron más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y el 7.77% no ( $p=0.0859$  n.s.)

Tabla de Otros y >1 pareja			
Otros	>1 pareja		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	95 35.19 36.96 92.23	162 60.00 63.04 97.01	257 95.19
1	8 2.96 61.54 7.77	5 1.85 38.46 2.99	13 4.81
Total	103 38.15	167 61.85	270 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.0859

- El 2.33% de los pacientes de este grupo manifestó haber tenido una ITS previa y el 5.98% no (p= 0.2368 n.s.)

Tabla de Otros e ITS previa			
Otros	ITS previa		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	173 64.07 67.32 94.02	84 31.11 32.68 97.67	257 95.19
1	11 4.07 84.62 5.98	2 0.74 15.38 2.33	13 4.81
Total	184 68.15	86 31.85	270 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.2368

- El dolor estuvo presente en el 8.70% de los pacientes con aislamiento positivo en este grupo y no estuvo presente en el 4.02% (p= 0.2458 n.s.)

Tabla de Otros y dolor			
Otros	Dolor		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	215 79.63 83.66 95.98	42 15.56 16.34 91.30	257 95.19
1	9 3.33 69.23 4.02	4 1.48 30.77 8.70	13 4.81
Total	224 82.96	46 17.04	270 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.2458

- El 2.78% de pacientes con cultivo positivo en este grupo tenían leucorrea y el 6.17% no (p= 0.2017 n.s.)

Tabla de Otros y leucorrea			
Otros	leucorrea		
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	Total
0	152 56.30 59.14 93.83	105 38.89 40.86 97.22	257 95.19
1	10 3.70 76.92 6.17	3 1.11 23.08 2.78	13 4.81
Total	162 60.00	108 40.00	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.6298	0.2017

- El 6.90% referían picor y el 4.25% no (p= 0.4862 n.s.)

Tabla de otros y picor			
Otros	picor		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	203 75.19 78.99 95.75	54 20.00 21.01 93.10	257 95.19
1	9 3.33 69.23 4.25	4 1.48 30.77 6.90	13 4.81
Total	212 78.52	58 21.48	270 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.4862

- El 4.72% presentaban disuria y el 4.88% no (p= 0.9519 n.s.)

Tabla de Otros y disuria			
Otros	disuria		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	156 57.78 60.70 95.12	101 37.41 39.30 95.28	257 95.19
1	8 2.96 61.54 4.88	5 1.85 38.46 4.72	13 4.81
Total	164 60.74	106 39.26	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0036	0.9519

- En la tinción de Gram el 5.85% de los pacientes de este grupo fueron de categoría G0, el 6.45% G1 y 0% G2. (p= 0.1148 n.s.)

Tabla de otros y tinción de GRAM				
Otros	Tinción de GRAM			Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	0	1	2	
0	177 65.56 68.87 94.15	29 10.74 11.28 93.55	51 18.89 19.84 100.00	257 95.19
1	11 4.07 84.62 5.85	2 0.74 15.38 6.45	0 0.00 0.00 0.00	13 4.81
Total	188 69.63	31 11.48	51 18.89	270 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	2.4874	0.1148

#### **2.3.4.- Estudio de Sensibilidad y Especificidad de la tinción de Gram en este grupo de pacientes.**

- La Sensibilidad y Especificidad de la tinción de Gram en este grupo, considerando positivo el observar  $\geq 2$  LPMN/campo fue del 49.06% y 81.71% respectivamente, siendo el cociente de probabilidad positiva (LR (+)) de 2.68, el cociente de probabilidad negativa (LR (-)) de 0.6235 y un área ROC 0.6538 con el 95% de intervalo de confianza (0.585-0.722).
- La Sensibilidad y Especificidad cuando se consideró positiva la observación de  $\geq 5$  LPMN/campo fue de 36.79% y 92.68% respectivamente, siendo el LR (+) 5.02, el LR (-) 0.6820 y el ROC área 0.6695 (0.6006-0.7380).

## 2.4.- RESULTADOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON ESTUDIO SEROLÓGICO DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

A un subgrupo de 207 pacientes se realiza, además de la encuesta epidemiológica y previo consentimiento, estudio serológico de sífilis, virus herpes simplex 1 y 2 (VHS), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y citomegalovirus (CMV).

Las características epidemiológicas de este subgrupo fueron:

- Edad media de los pacientes:  $32.18 \pm 9.62$  años.
- Procedencia: 52.17% de España, 28.99% de Sudamérica, 6.28% de África, 3.38% de Asia y 9.18% de Europa.
- El 33.82% (70) fueron HSH.
- El 64.73% han tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses.
- El 32.37% referían una ITS previa.
- Sintomatología: el 17.39% referían dolor, el 39.61% leucorrea, el 18.84% picor, el 12.08% molestias y el 38.65% disuria.

El porcentaje de muestras positivas fue del 38.2% (79) y los microorganismos aislados fueron: *U.urealyticum* 10.6% (22), *C.trachomatis* 11.6% (24), *N.gonorrhoeaea* 11.6% (24), *Haemophilus spp* 3.4% (7) y otros 5.8% (12).

- La seroprevalencia de los pacientes de este grupo fue:

- Sífilis: Ac IgG <i>treponema pallidum</i> :	5.8% (12)
- VHS: Ac IgG VHS 1+2:	82.6% (166)
Ac IgG 2:	18.9% (38)
Ac IgM VHS 1+2:	5.5% (11)
- VHB: Ag HBs:	1.9% (4)
Ac HBc:	16.4% (34)
- VHC: Ac VHC:	1.9% (4)
- CMV: Ac IgG CMV:	78.9% (161)
Ac IgM CMV:	0.5% (1)
- VIH: Ac VIH:	7.7% (16)

- La seroprevalencia de los pacientes HSH de este grupo fue:

- Sífilis: Ac IgG <i>treponema pallidum</i>	14.3% (10)
- VHS: Ac IgG VHS 1+2:	91% (61)
Ac IgG 2:	25.4% (17)
Ac IgM VHS 1+2:	10.4% (7)
- VHB: Ag HBs:	1.4% (1)
Ac HBc:	25.7% (18)
- VHC: Ac VHC:	1.4% (1)
- CMV: Ac IgG CMV:	82.6% (57)
Ac IgM CMV:	1.4% (1)
- VIH: Ac VIH:	17.1% (12)

- La seroprevalencia de los pacientes no-HSH del grupo fueron:

- Sífilis: Ac IgG <i>treponema pallidum</i>	1.5% (2)
- VHS: Ac IgG VHS 1+2:	78.4% (105)

Ac IgG 2:	15.7% (21)
Ac IgM VHS 1+2:	3.0% (4)
- VHB: Ag HBs:	2.2% (3)
Ac HBc:	11.7% (16)
- VHC: Ac VHC:	2.2% (3)
- CMV: Ac IgG CMV:	77% (104)
Ac IgM CMV:	0
- VIH: Ac VIH:	2.9% (4)

### **SEROPREVALENCIA DE LOS 3 GRUPOS ANALIZADOS**

MARCADOR SEROLOGICO	GLOBAL (%)	NO-HSH (%)	HSH (%)	P valor
Ac. antitreponema	5.8	1.5	14.3	<0.0001*
Ac VHS 1+2 IgG	82.6	78.4	91	0.0254*
Ac VHS 2 IgG	18.9	15.7	25.4	0.0977
Ac VHS 1+2 IgM	5.5	3.0	10.4	0.0445*
Ag HBs	1.9	2.2	1.4	1.0000
Ac HBc	16.4	11.7	25.7	0.0099*
Ac VHC	1.9	2.2	1.4	1.0000
Ac CMV IgG	78.9	77	82.6	0.3560
Ac CMV IgM	0.5	0	1.4	0.3382
Ac VIH	7.7	2.9	17.1	0.0003*

\* Diferencia significativa

- Al comparar la seroprevalencia de los pacientes con aislamiento de algún microorganismo en el exudado uretral, con aquellos en los que no se aísla ninguno, no se obtienen diferencias significativas entre los dos grupos.

MARCADOR	GLOBAL (%)	URETRITIS	NO URETRITIS	P valor
<b>SEROLOGICO</b>				
Ac.antitreponema	5.8	3.8	7.0	0.542
Ac VHS 1+2 IgG	82.6	81.6	83.3	0.750
Ac VHS 2 IgG	18.9	18.4	19.0	0.912
Ac VHS 1+2 IgM	5.5	6.6	4.8	0.750
Ag HBs	1.9	2.5	1.6	0.636
Ac HBc	16.4	15.2	17.1	0.724
Ac VHC	1.9	1.3	2.3	1.000
Ac CMV IgG	78.9	83.3	75.6	0.190
Ac CMV IgM	0.5	1.3	0	0.380
Ac VIH	7.7	8.9	7.0	0.621

## 2.5.- RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE URETRITIS REALIZADO EN MUJERES DURANTE LOS AÑOS 2006 - 2007.

### 2.5.1.- Epidemiología y factores de riesgo

- Se realiza encuesta epidemiológica a 90 mujeres con petición de exudado uretral durante los años 2006 - 2007, previo consentimiento, donde se analizan las siguientes variables: edad, nacionalidad, tener más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses, referir ITS previa, sintomatología (dolor, flujo, picor, disuria) y microorganismos aislados.

### 2.5.2.- Descripción de las variables analizadas:

- La edad media de las pacientes fue  $36.41 \pm 14.91$  años (14- 86 a).
- La procedencia de las pacientes fue:

España	47 (52.22%)
Sudamérica	32 (35.56%)
Europa	8 (8.89%)
Asia	1 (1.11%)
África	1 (1.11%)
USA	1 (1.11%)
- La sintomatología referida fue:
  - Dolor: 18 (20%)
  - Flujo: 34 (37.78%)
  - Picor: 31 (34.44%)
  - Disuria: 23 (25.56%)
- El 33.33% (30) referían infecciones urinarias de repetición.

- Factores de riesgo:
- ITS previa: 14 (15.56%)
- >1 pareja sexual en los últimos 6 meses: 23 (25.56%)
- Se aisló algún microorganismo en 54 pacientes (60%).
- Los microorganismos aislados en este grupo de pacientes fueron:
  - *U.urealyticum*: 40 (44.44%)
  - *C.trachomatis*:: 6 (6.67%)
  - Enterobacterias: 7 (7.78%)
  - *Candida* spp: 8 (8.89%)
  - *G.vaginalis*: 6 (6.67%)
  - *S.agalactiae*: 2 (2.22%)
  - Virus herpes simplex: 1 (1.11%)

### 2.5.3.- Comparación de las variables de estudio

- La procedencia de las pacientes con aislamiento de algún microorganismo en las muestras de exudado uretral fue:

- España: 27.78% (25)
- Sudamérica: 24.44% (22)
- Europa: 5.56% (5)
- Asia: 1.11% (1)
- África: 1.11% (1)

P= 0.4786 n.s.

Entre las mujeres con aislamiento de algún microorganismo se observó:

- El 61.11% de las pacientes tenían dolor, frente al 59.72% sin dolor (p= 0.9143 n.s.)

Tabla de uretritis y dolor			
uretritis	dolor		Total
	0	1	
Frecuencia			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
0	29 32.22 80.56 40.28	7 7.78 19.44 38.89	36 40.00
1	43 47.78 79.63 59.72	11 12.22 20.37 61.11	54 60.00
Total	72 80.00	18 20.00	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0116	0.9143

- El 79.41% de las pacientes tenía flujo y el 48.21% no ( $p < 0.01$ )

Tabla de uretritis y flujo			
uretritis	flujo		
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	Total
0	29 32.22 80.56 51.79	7 7.78 19.44 20.59	36 40.00
1	27 30.00 50.00 48.21	27 30.00 50.00 79.41	54 60.00
Total	56 62.22	34 37.78	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	8.5793	0.0034

- Entre las pacientes con muestras positivas, el 77.42% presentaba picor, frente al 50.85% que no lo presentaban ( $p < 0.05$ )

Tabla de uretritis y picor			
uretritis	picor		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	29 32.22 80.56 49.15	7 7.78 19.44 22.58	36 40.00
1	30 33.33 55.56 50.85	24 26.67 44.44 77.42	54 60.00
Total	59 65.56	31 34.44	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	5.9787	0.0145

- El 69.57% de las pacientes refería disuria y el 56.72% no (p= 0.2778 n.s.)

Tabla de uretritis y disuria			
uretritis	disuria		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	29 32.22 80.56 43.28	7 7.78 19.44 30.43	36 40.00
1	38 42.22 70.37 56.72	16 17.78 29.63 69.57	54 60.00
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.1778	0.2778

- El 71.43% de las pacientes habían padecido alguna ITS previa y el 57.89% no  
(p= 0.3422 n.s.)

Tabla de uretritis e ITS previa			
uretritis	ITS previa		
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	Total
0	32 35.56 88.89 42.11	4 4.44 11.11 28.57	36 40.00
1	44 48.89 81.48 57.89	10 11.11 18.52 71.43	54 60.00
Total	76 84.44	14 15.56	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.9023	0.3422

- El 73.91% refirió haber tenido más de una pareja sexual en los últimos 6 meses y el 55.22% no (p= 0.1144 n.s.)

Tabla de uretritis y >1 pareja			
uretritis	>1 pareja		
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	Total
0	30 33.33 83.33 44.78	6 6.67 16.67 26.09	36 40.00
1	37 41.11 68.52 55.22	17 18.89 31.48 73.91	54 60.00
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2.4919	0.1144

Dependiendo del microorganismo aislado se obtiene que para:

**a.-*U.urealyticum***

- Entre las pacientes con aislamiento de *U.urealyticum*, el 44.44% tenían dolor y el 44.44% no ( $p= 1.0000$  n.s.)

Tabla de U.U y dolor			
U.U	dolor		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	40 44.44 80.00 55.56	10 11.11 20.00 55.56	50 55.56
1	32 35.56 80.00 44.44	8 8.89 20.00 44.44	40 44.44
Total	72 80.00	18 20.00	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.0000	1.0000

- El 58.82% de las pacientes con *U.urealyticum* tenían flujo y el 35.71% no (p<0.05).

Tabla de U.U y flujo			
U.U	flujo		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	36 40.00 72.00 64.29	14 15.56 28.00 41.18	50 55.56
1	20 22.22 50.00 35.71	20 22.22 50.00 58.82	40 44.44
Total	56 62.22	34 37.78	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4.5756	0.0324

- El 58.06% de las pacientes con *U.urealyticum* tenían picor y el 37.29% no ( $p=0.0594$  n.s.)

Tabla de U.U y picor			
U.U	picor		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	37 41.11 74.00 62.71	13 14.44 26.00 41.94	50 55.56
1	22 24.44 55.00 37.29	18 20.00 45.00 58.06	40 44.44
Total	59 65.56	31 34.44	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	3.5528	0.0594

- El 47.83% de las pacientes con *U.urealyticum* tenían disuria y el 43.28% no ( $p=0.7052$  n.s.)

Tabla de U.U y disuria			
U.U	disuria		Total
	0	1	
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct			
0	38 42.22 76.00 56.72	12 13.33 24.00 52.17	50 55.56
1	29 32.22 72.50 43.28	11 12.22 27.50 47.83	40 44.44
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.1431	0.7052

- El 64.29% de las pacientes con *U.urealyticum* habían tenido una ITS previa y el 40.79% no (p= 0.1040 n.s.)

Tabla de U.U e ITS previa			
U.U	ITS previa		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	45 50.00 90.00 59.21	5 5.56 10.00 35.71	50 55.56
1	31 34.44 77.50 40.79	9 10.00 22.50 64.29	40 44.44
Total	76 84.44	14 15.56	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2.6433	0.1040

- El 65.22% de las pacientes con *U.urealyticum* tuvo más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y el 37.31% no ( $p < 0.05$ )

Tabla de U.U y >1 pareja			
U.U	>1 pareja		
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	Total
0	42 46.67 84.00 62.69	8 8.89 16.00 34.78	50 55.56
1	25 27.78 62.50 37.31	15 16.67 37.50 65.22	40 44.44
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	5.3994	0.0201

**b.- C.trachomatis**

- Ninguna paciente con *C.trachomatis* tuvo dolor como sintomatología (p= 0.3427 n.s.)

Tabla de C.T. y dolor			
C.T.	dolor		Total
	0	1	
Frecuencia			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
0	66 73.33 78.57 91.67	18 20.00 21.43 100.00	84 93.33
1	6 6.67 100.00 8.33	0 0.00 0.00 0.00	6 6.67
Total	72 80.00	18 20.00	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.3427

- El 14.71% de las pacientes con *C.trachomatis* referían flujo y el 1.79% no  
( $p < 0.05$ )

Tabla de C.T. y flujo			
C.T.	flujo		Total
	0	1	
0	55 61.11 65.48 98.21	29 32.22 34.52 85.29	84 93.33
1	1 1.11 16.67 1.79	5 5.56 83.33 14.71	6 6.67
Total	56 62.22	34 37.78	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.0272

- El 16.13% de las pacientes con *C.trachomatis* tenían picor y el 1.69% no  
( $p < 0.05$ )

Tabla de C.T. y picor			
C.T.	picor		Total
	0	1	
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct			
0	58 64.44 69.05 98.31	26 28.89 30.95 83.87	84 93.33
1	1 1.11 16.67 1.69	5 5.56 83.33 16.13	6 6.67
Total	59 65.56	31 34.44	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.0173

- El 17.39% de las pacientes con *C.trachomatis* tenían disuria y el 2.99% no  
( $p < 0.05$ )

Tabla de C.T. y disuria			
C.T.	disuria		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	65 72.22 77.38 97.01	19 21.11 22.62 82.61	84 93.33
1	2 2.22 33.33 2.99	4 4.44 66.67 17.39	6 6.67
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.0352

- El 14.29% de las pacientes con *C.trachomatis* refería haber padecido alguna ITS previa y el 5.26% no (p= 0.2334 n.s.)

Tabla de C.T. e ITS previa			
C.T.	ITS previa		Total
	0	1	
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct			
0	72 80.00 85.71 94.74	12 13.33 14.29 85.71	84 93.33
1	4 4.44 66.67 5.26	2 2.22 33.33 14.29	6 6.67
Total	76 84.44	14 15.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.2334

- El 17.39% de las pacientes con *C.trachomatis* tuvo más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y el 2.99% no ( $p < 0.05$ )

Tabla de C.T. y >1 pareja			
C.T.	>1 pareja		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	65 72.22 77.38 97.01	19 21.11 22.62 82.61	84 93.33
1	2 2.22 33.33 2.99	4 4.44 66.67 17.39	6 6.67
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.0352

### c.- Enterobacterias

- El 5.56% de las pacientes con aislamiento de enterobacterias tuvieron dolor y el 8.33% no ( $p= 1.0000$  n.s.)

Tabla de enterobacterias y dolor			
Enterob.	dolor		Total
	0	1	
0	66 73.33 79.52 91.67	17 18.89 20.48 94.44	83 92.22
1	6 6.67 85.71 8.33	1 1.11 14.29 5.56	7 7.78
Total	72 80.00	18 20.00	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	1.0000

- El 9.68% de las pacientes con enterobacterias refirieron flujo y el 8.93% no ( $p=0.7058$  n.s.)

Tabla de enterobacterias y flujo			
Enterob.	flujo		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	51 56.67 61.45 91.07	32 35.56 38.55 94.12	83 92.22
1	5 5.56 71.43 8.93	2 2.22 28.57 5.88	7 7.78
Total	56 62.22	34 37.78	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.7058

- El 9.68% de las pacientes con enterobacterias tuvieron picor y el 6.78% no ( $p=0.6884$  n.s.)

Tabla de Enterobacterias y picor			
Enterob.	picor		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	55 61.11 66.27 93.22	28 31.11 33.73 90.32	83 92.22
1	4 4.44 57.14 6.78	3 3.33 42.86 9.68	7 7.78
Total	59 65.56	31 34.44	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.6884

- El 21.78% de las pacientes con enterobacterias tuvieron disuria y el 2.99% no (p<0.05).

Tabla de Enterobacterias y disuria			
Enterob.	disuria		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	65 72.22 78.31 97.01	18 20.00 21.69 78.26	83 92.22
1	2 2.22 28.57 2.99	5 5.56 71.43 21.74	7 7.78
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.0109

- El 7.14% de las pacientes con enterobacterias manifestaron haber tenido una ITS previa y el 7.89% no ( $p=1.0000$ ).

Tabla de Enterobacterias e ITS previa			
Enterob.	ITS previa		Total
Frecuencia y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	70 77.78 84.34 92.11	13 14.44 15.66 92.86	83 92.22
1	6 6.67 85.71 7.89	1 1.11 14.29 7.14	7 7.78
Total	76 84.44	14 15.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	1.0000

- Ninguna paciente con enterobacterias refirió haber tenido >1 pareja sexual en los últimos 6 meses (p= 0.1841 n.s.)

Tabla de Enterobacterias y >1 pareja			
Enterob.	>1 pareja		Total
	0	1	
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct			
0	60 66.67 72.29 89.55	23 25.56 27.71 100.00	83 92.22
1	7 7.78 100.00 10.45	0 0.00 0.00 0.00	7 7.78
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.1841

**d.- Candida spp**

- El 5.56% de las pacientes con *Candida* spp presentaron dolor como sintomatología y el 9.72% no (p= 1.0000 n.s.)

Tabla de <i>Candida</i> spp y dolor			
Candida spp	dolor		Total
	0	1	
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
0	65 72.22 79.27 90.28	17 18.89 20.73 94.44	82 91.11
1	7 7.78 87.50 9.72	1 1.11 12.50 5.56	8 8.89
Total	72 80.00	18 20.00	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	1.0000

- El 14.71% de las pacientes con *Candida* spp tuvieron flujo y el 5.36% no ( $p=0.1487$  n.s.)

Tabla de <i>Candida</i> spp y flujo			
Candida spp	flujo		Total
	0	1	
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
0	53 58.89 64.63 94.64	29 32.22 35.37 85.29	82 91.11
1	3 3.33 37.50 5.36	5 5.56 62.50 14.71	8 8.89
Total	56 62.22	34 37.78	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.1487

- El 16.13% de las pacientes con *Candida* spp tuvieron picor y el 5.08% no ( $p=0.1182$  n.s.)

Tabla de <i>Candida</i> spp y picor			
Candida spp	picor		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	56 62.22 68.29 94.92	26 28.89 31.71 83.87	82 91.11
1	3 3.33 37.50 5.08	5 5.56 62.50 16.13	8 8.89
Total	59 65.56	31 34.44	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.1182

- El 17.39% de las pacientes con *Candida* spp refirieron disuria y el 9.21% no ( $p=0.1956$  n.s.)

Tabla de <i>Candida</i> spp y disuria			
Candida spp	disuria		Total
	0	1	
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
0	63 70.00 76.83 94.03	19 21.11 23.17 82.61	82 91.11
1	4 4.44 50.00 5.97	4 4.44 50.00 17.39	8 8.89
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.1956

- El 7.14% de las pacientes con *Candida* spp tuvo una ITS previa y el 9.21% no  
(p= 1.0000 n.s.)

Tabla de <i>Candida</i> spp e ITS previa			
Candida spp	ITS previa		Total
Frequency Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	69 76.67 84.15 90.79	13 14.44 15.85 92.86	82 91.11
1	7 7.78 87.50 9.21	1 1.11 12.50 7.14	8 8.89
Total	76 84.44	14 15.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	1.0000

- El 4.35% de las pacientes con *Candida* spp tuvo más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y el 10.45% no ( $p= 0.6743$  n.s.)

Tabla de <i>Candida</i> spp y >1 pareja			
Candida spp	>1 pareja		Total
	0	1	
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
0	60 66.67 73.17 89.55	22 24.44 26.83 95.65	82 91.11
1	7 7.78 87.50 10.45	1 1.11 12.50 4.35	8 8.89
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.6743

**e.- Gardnerella vaginalis**

- El 5.56% de las pacientes con *G.vaginalis* tuvieron dolor y el 6.94% no ( $p=1.0000$  n.s.)

Tabla de G.V. y dolor			
G.V.	dolor		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	67 74.44 79.76 93.06	17 18.89 20.24 94.44	84 93.33
1	5 5.56 83.33 6.94	1 1.11 16.67 5.56	6 6.67
Total	72 80.00	18 20.00	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	1.0000

- El 8.82% de las pacientes con *G.vaginalis* tuvieron flujo y el 5.36% no ( $p=0.6691$  n.s.)

Tabla de G.V. y flujo			
G.V.	flujo		Total
	0	1	
Frecuencia			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
0	53	31	84
	58.89	34.44	93.33
	63.10	36.90	
	94.64	91.18	
1	3	3	6
	3.33	3.33	6.67
	50.00	50.00	
	5.36	8.82	
Total	56	34	90
	62.22	37.78	100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.6691

- El 9.68% de las pacientes con *G.vaginalis* tuvieron picor y el 5.08% no ( $p=0.4108$  n.s.)

Tabla de G.V. y picor			
G.V.	picor		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	56 62.22 66.67 94.92	28 31.11 33.33 90.32	84 93.33
1	3 3.33 50.00 5.08	3 3.33 50.00 9.68	6 6.67
Total	59 65.56	31 34.44	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.4108

- El 4.35% de las pacientes con *G.vaginalis* tuvieron disuria y el 7.46% no ( $p=1.0000$  n.s.)

Tabla de G.V. y disuria			
G.V.	disuria		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	62 68.89 73.81 92.54	22 24.44 26.19 95.65	84 93.33
1	5 5.56 83.33 7.46	1 1.11 16.67 4.35	6 6.67
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	1.0000

- El 14.29% de las pacientes con *G.vaginalis* tuvieron una ITS previa y el 5.26% no  
(p= 0.2334 n.s.)

Tabla de G.V. e ITS previa			
G.V.	ITS previa		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	72 80.00 85.71 94.74	12 13.33 14.29 85.71	84 93.33
1	4 4.44 66.67 5.26	2 2.22 33.33 14.29	6 6.67
Total	76 84.44	14 15.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.2334

- El 8.70% de las pacientes con *G.vaginalis* tuvieron más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y el 5.97% no ( $p= 0.6432$  n.s.)

Tabla de G.V. y >1 pareja			
G.V.	>1 pareja		Total
	0	1	
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct			
0	63 70.00 75.00 94.03	21 23.33 25.00 91.30	84 93.33
1	4 4.44 66.67 5.97	2 2.22 33.33 8.70	6 6.67
Total	67 74.44	23 25.56	90 100.00

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr <= P	0.6432

- Debido al elevado porcentaje de pacientes con infecciones urinarias de repetición (ITUs repetición), se analizó si este grupo de pacientes tenía mayor número de aislamientos positivos que el que no tenía ITUs de repetición, no encontrándose diferencias significativas entre los 2 grupos (p= 0.3613 n.s.)

Tabla de ITUs y uretritis			
ITUs	uretritis		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	22 24.44 36.67 61.11	38 42.22 63.33 70.37	60 66.67
1	14 15.56 46.67 38.89	16 17.78 53.33 29.63	30 33.33
Total	36 40.00	54 60.00	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	0.8333	0.3613

- Ante la hipótesis de que en las pacientes con ITUs de repetición se detectaba frecuentemente *U.urealyticum* se realizó estudio comparativo entre estas 2 variables, no encontrándose diferencias significativas ( $p= 0.2937$  n.s.)

Tabla de ITUs y U.U.			
ITUs	U.U.		Total
Frecuenc y Percent Row Pct Col Pct	0	1	
0	31 34.44 51.67 62.00	29 32.22 48.33 72.50	60 66.67
1	19 21.11 63.33 38.00	11 12.22 36.67 27.50	30 33.33
Total	50 55.56	40 44.44	90 100.00

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.1025	0.2937

## 2.6.- VALOR PREDICTIVO DE LA TINCIÓN DE GRAM

Durante los años 2006 y 2007 se realizó tinción de Gram a 484 muestras de exudado uretral, las cuales se dividieron en 3 categorías: G0 cuando se observaba  $\leq 2$  LPMN/campo, G1 cuando se observaba de 3 a 4 LPMN/campo y G2 cuando se observaba  $\geq 5$  LPMN/campo.

- 357 muestras fueron G0, aislándose algún microorganismo en 85 ocasiones (23.8%) y negativas 272 (76.2%).

- Se observaron 57 muestras G1, aislándose algún microorganismo en 18 ocasiones (31.6%) y negativas 39 (68.4%).

- Con categoría G2 se observaron 70 muestras, aislándose algún microorganismo en 38 ocasiones (54.3%) y negativas 32 (45.7%).

- Los microorganismos aislados, teniendo en cuenta la categoría de la tinción de GRAM fueron:

MICROORGANISMO	G0	G1	G2
<i>U.urealyticum</i>	46 (46%)	3 (15%)	6 (15%)
<i>C.trachomatis</i>	20 (20%)	6 (30%)	8 (20%)
<i>N.gonorrhoeae</i>	3 (3%)	3 (15%)	24 (60%)
<i>H.parainfluenzae</i>	10 (10%)	3 (15%)	-
<i>H.influenzae</i>	7 (7%)	-	-
<i>Candida sp</i>	2 (2%)	1 (5%)	-
<i>S.aureus</i>	1 (1%)	2 (10%)	-
<i>S.agalactiae</i>	5 (5%)	-	1 (2.5%)
<i>E.coli</i>	4 (4%)	1 (5%)	1 (2.5%)
Herpes virus tipo 2	1 (1%)	-	-
<i>M.hominis</i>	1 (1%)	1 (5%)	-

- Si se considera positiva la tinción de Gram cuando se observa  $\geq 2$  LPMN/campo, y uretritis cuando se aísla algún microorganismo productor de uretritis o cultivo puro de un microorganismo probable productor de uretritis, la Sensibilidad de esta tinción fue del 39.7% y la Especificidad del 79.3%.

- Si se considera positiva la tinción de Gram cuando se observa  $\geq 5$  LPMN/campo, la Sensibilidad de la tinción fue del 26.9% y la Especificidad del 90.6%.

- Al analizar que microorganismos se aíslan, teniendo en cuenta la positividad de la tinción de Gram, considerando positivo el observar  $\geq 2$  LPMN/campo se obtiene que:

MICROORGANISMO	N	Gram	
		( $\geq 2$ LPMN/C)	(<2LPMN/C)
<i>U.urealyticum</i>	55	9 (19.6%)	46 (83.6%)
<i>C.trachomatis</i>	34	14 (41.2%)	20 (58.8%)
<i>N.gonorrhoeae</i>	30	27 (90%)	3 (10%)
<i>H.parainfluenzae</i>	13	3 (23.1%)	10 (76.9%)
<i>H.influenzae</i>	7		7 (100%)
<i>Candida spp</i>	3	1 (33.3%)	2 (66.6%)
<i>S.aureus</i>	3	2 (66.6%)	1 (33.3%)
<i>E.coli</i>	6	2 (33.3%)	4 (66.6%)
<i>S.agalactiae</i>	6	1 (16.6%)	5 (83.3%)
<i>M.hominis</i>	2	1 (50%)	1 (50%)

- De los 9 *U.urealyticum* con tinción de GRAM (+), 1 se aisló asociado a *C.trachomatis*, 1 a *S.agalactiae* y 1 a *S.aureus*.

- Cuando se consideró positivo el observar  $\geq 5$  LPMN/campo se obtiene:

MICROORGANISMO	N	Gram ( $\geq 5$ LPMN/C)	Gram ( $< 5$ LPMN/C)
<i>U.urealyticum</i>	55	6 (10.9%)	49 (89.1%)
<i>C.trachomatis</i>	34	8 (23.5%)	26 (76.5%)
<i>N.gonorrhoeae</i>	30	24 (80%)	6 (20%)
<i>H.parainfluenzae</i>	13	-	13 (100%)
<i>H.influenzae</i>	7	-	7 (100%)
<i>Candida sp</i>	3	-	3 (100%)
<i>S.aureus</i>	3	-	3 (100%)
<i>E.coli</i>	6	1 (16.6%)	5 (83.3%)
<i>S.agalactiae</i>	6	1 (16.6%)	5 (83.3%)
<i>M.hominis</i>	2	-	2 (100%)

- La Sensibilidad y Especificidad de la tinción de Gram para los 3 microorganismos más frecuentes fue:

- *N.gonorrhoeae*      80% y 96.4%
- *C.trachomatis*      23.5% y 92.8%
- *U.urealyticum*      10.9% y 92.0%

## 2.7.- PREVALENCIA DE *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* SEGÚN EL MÉTODO UTILIZADO

La prevalencia de *C.trachomatis* utilizando inmunocromatografía (ICT) como método diagnóstico fue: 2.5% en 2003, 5.2% en 2004, 6.2% en 2005, 2.8% en 2006.

Entre Enero y Mayo del 2007 se analizaron 120 muestras mediante ICT, obteniendo un porcentaje de positividad del 1.7% (2 muestras); y entre Junio y Diciembre, 223 muestras mediante amplificación de ácidos nucleicos (PCR) con un 14.4% (32 muestras) de positividad, siendo esta diferencia de porcentajes significativa ( $p<0.001$ ).

A 110 muestras se realiza detección de *C.trachomatis* mediante inmunocromatografía y PCR en paralelo, obteniendo por ICT 1 muestra positiva y 109 negativas; y por PCR 14 positivas y 96 negativas. Siendo el porcentaje de positividad mediante ICT del 0.90% y mediante PCR del 12.72% y obteniéndose una Sensibilidad del método de ICT del 7.14%, utilizando como método de referencia la PCR.

## 2.8.- ESTUDIO DE RESISTENCIA DE LAS CEPAS DE *N.GONORRHOEAE* AISLADAS.

- Durante el periodo 2003-2005 se recuperaron 34 cepas. De ellas el 79.4% fueron sensibles a todos los antibióticos testados (penicilina, amoxicilina/ac.clavulánico, ceftriaxona, tetraciclina, ciprofloxacino y claritromicina.). Los porcentajes de resistencia obtenidos fueron: penicilina 11.8%, tetraciclina 5.9% y ciprofloxacino 8.8%. No se encontraron resistencias a ceftriaxona, claritromicina ni amoxicilina/ac.clavulánico. Se detectó producción de betalactamasa en el 11.8%.

- Durante los años 2006 y 2007 se realizó estudio de sensibilidad a 72 cepas, de las cuales el 10.5% fueron productoras de betalactamasa. El 58.3% de las cepas fueron sensibles a todos los antibióticos testados. Los porcentajes de resistencia obtenidos fueron: penicilina 9.7%, amoxicilina/ac.clavulánico 1.4%, tetraciclina 8.3% y ciprofloxacino 23.6%. Todas las cepas fueron sensibles a ceftriaxona y claritromicina.

- No se obtuvo diferencia significativa en el porcentaje de cepas productoras de betalactamasa ni de resistencia a penicilina, amoxicilina/ac.clavulánico ni tetraciclina, entre los dos periodos de tiempo estudiado, pero si se obtuvo diferencia significativa para ciprofloxacino ( $p < 0.05$ ).

- Durante el año 2007 se enviaron 22 cepas al Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid), donde se realizó estudio de sensibilidad (CMI), mediante dilución en agar. Los antibióticos testados fueron: penicilina, tetraciclina, cefoxitina, ceftriaxona, ciprofloxacino y espectinomicina. El 13.6%

fueron productoras de betalactamasa. El 4.5% fueron sensibles a todos los antibióticos testados. La sensibilidad intermedia (I) a penicilina, tetraciclina y cefoxitina fue: 63.6%, 63.6% y 13.6% respectivamente. La resistencia (R) a penicilina fue 18.2%, a tetraciclina 18.2% y ciprofloxacino 27.3%. El porcentaje de I+R a penicilina fue del 81.8% y a tetraciclina 81.8%. No se encontró resistencia frente a ceftriaxona ni espectinomicina.

- El porcentaje de resistencia a ciprofloxacino en el grupo de pacientes no HSH fue del 20% y en el grupo HSH 56.2%, siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ ).

## 2.9.- ESTUDIO DE SENSIBILIDAD DE HAEMOPHILUS SPP

- Durante los años 2003-2005 se realizó estudio de sensibilidad a 34 cepas de *Haemophilus spp*, obteniendo una resistencia a ampicilina del 38.2%, amoxicilina/ac.clavulánico 8.8%, claritromicina 35.3%, cotrimoxazol 64.7%, cefuroxima 5.9%, ciprofloxacino 8.8% y tetraciclina 12.1%. Todas las cepas fueron sensibles a cefotaxima. El 26.5% fueron productoras de betalactamasa.

- Durante los años 2006-2007 se analizaron 31 cepas, de las cuales 19 (61.3%) fueron *H.parainfluenzae* y 12 (39.7%) *H.influenzae*.

Los serotipos de *H.parainfluenzae* fueron: tipo II: 7 (22.6%)

tipo III: 3 (9.7%)

tipo IV: 8 (25.8%)

tipo VIII: 1 (3.2%)

Los serotipos de *H.influenzae* fueron: tipo II: 1 (3.2%)

tipo III: 6 (19.3%)

tipo IV: 4 (12.9%)

tipo VII: 1 (3.2%)

- La producción de betalactamasa fue del 41.9% (13). El porcentaje de resistencias a los antibióticos testados fue: ampicilina 53.1%, amoxicilina/ac.clavulánico 9.4%, cefuroxima 9.4%, claritromicina 18.7%, tetraciclina 34.4%, ciprofloxacino 15.6% y T/S 68.7%. Todas las cepas fueron sensibles a cefotaxima.

- Se detectaron 2 cepas (6.45%), no productoras de betalactamasa y resistentes a ampicilina (BLNAR).

- Cuando se compararon los porcentajes de resistencia, en los dos periodos de tiempo, se obtuvo diferencia significativa para tetraciclina ( $p < 0.05$ ). No se obtuvo diferencias significativas en el porcentaje de producción de betalactamasa en los 2 periodos ( $p = 0.0950$ ).

Comparación de resistencias en los dos periodos de tiempo

ANTIBIOTICO	1 <sup>er</sup> PERIODO (%)	2 <sup>o</sup> PERIODO (%)	P VALOR
Ampicilina	38.2	53.1	0.1140
Amoxi/Ac.clav	8.8	9.4	0.4665
Claritromicina	35.3	18.7	0.0669
Cefuroxima	5.9	9.4	0.2971
Cefotaxima	0	0	-
Ciprofloxacino	8.8	15.6	0.2001
T/S	64.7	68.7	0.3663
Tetraciclina	12.1	34.4	0.0161

## 2.10.- ESTUDIO DE SENSIBILIDAD DE *U.UREALYTICUM*

- Se analiza la sensibilidad de 114 *U.urealyticum* detectados durante los años 2006-2007. Los antibióticos testados fueron: doxiciclina, josamicina, ofloxacino, eritromicina, tetraciclina, ciprofloxacino, azitromicina y pristinamicina. El 16.6% (19) fueron sensibles a todos los antibióticos testados. Si consideramos R tanto las cepas intermedias (I) como las resistentes (R), obtenemos una resistencia del 80.7% a ciprofloxacino, 32.4% a ofloxacino, 17.5% a eritromicina, 9.6% a azitromicina, 3.5% a tetraciclina y 0.8% a doxiciclina. No se detectó resistencia a josamicina ni pristinamicina.

- Los patrones de resistencia más frecuentes fueron:

- I ciprofloxacino, S resto: 24.6% (28)
- R ciprofloxacino, I ofloxacino, S resto: 15.8% (18)
- R ciprofloxacino, S resto: 10.5% (12)
- R ciprofloxacino, R ofloxacino, S resto: 4.4% (5).

## 2.11.- CONOCIMIENTO Y ACTITUD DEL PACIENTE ANTE LAS ITS EN HOMBRES

- El 61.8% de los 270 pacientes encuestados mantuvieron relaciones sexuales de riesgo, entendiendo como tal, el haber tenido más de una pareja sexual en los últimos 6 meses y/o mantener relaciones sexuales con personas del mismo sexo sin preservativo.

- El 67.4% de los pacientes que han padecido alguna ITS previa, continuaron teniendo relaciones sexuales de riesgo. Al agrupar a estos pacientes en HSH y no-HSH observamos que:

- Entre los pacientes HSH, el 79.8% han tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y el 44.3% refiere una ITS previa.

- Entre los pacientes no HSH, el 55.4% ha tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y el 26.2% refiere una ITS previa.

Siendo estas diferencias entre los 2 grupos significativas ( $p < 0.01$ )



La mayor actividad asistencial del Laboratorio de Microbiología en Atención Primaria es debida, sobre todo, a la petición de estudio microbiológico de orina (urocultivo), heces (coprocultivo, estudio de parásitos) y muestras genitales (exudado vaginal, exudado uretral).

El urocultivo fue la prueba más solicitada, con cerca de 50.000 determinaciones entre los años 2006 y 2007, siendo el 15% de ellos positivos y los microorganismos más prevalentes *E. coli* (63%), *K.pneumoniae* (8%) y *Proteus spp* (3%) entre los bacilos Gram (-) (BGN); y *Ec.faecalis* (7%) y *S.agalactiae* (7%) entre cocos Gram (+) (CGP). Este porcentaje es ligeramente superior al obtenido por Rodríguez y cols (106) en Córdoba (12%), en un estudio realizado durante 12 años (1992-2003), en el que analizan 112.996 muestras procedentes de pacientes de la comunidad, encontrando como microorganismos más prevalentes *E.coli* (64%), *Proteus spp* (7%) y *K.pneumoniae* (5%) entre BGN y *Ec.faecalis* (6.9%) y *S.agalactiae* (2.4%) entre CGP. Andreu y el Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinario (107) en el 2008 obtienen que *E.coli* fue el microorganismo más prevalente (70.8%) seguido de *Klebsiella spp* (6.8%), *Proteus spp* (6.6%) y *Enterococcus spp* (5.5%).

El porcentaje de coprocultivos con aislamiento de algún germen enteropatógeno fue del 8.1%. Este bajo porcentaje puede ser debido a que la prevalencia se analizó por número de muestras y no de pacientes y en numerosas ocasiones se enviaron 3 muestras de un solo paciente; o a que las condiciones higienico-sanitarias de la población estudiada son aceptables. El microorganismo más prevalente en estos 2 años fue *Campylobacter spp* (46.1%), seguido de *Salmonella spp* (28.6%), siendo en años anteriores más prevalente *Salmonella spp* (datos no publicados). Estos resultados coinciden

con los de Bellido-Blasco y Rodríguez (108,109) que encuentran una prevalencia de *Campylobacter spp* superior a *Salmonella spp*; mientras que Blanco y cols (110) obtienen que *Salmonella spp* es el microorganismo más prevalente.

El estudio de parásitos en heces fue la tercera prueba más demandada en nuestro Laboratorio, durante los años 2006-7. El porcentaje de muestras positivas fue del 12.4%, siendo *Blastocystis hominis* (58.6%), *Giardia lamblia* (16.9%) y *Entamoeba coli* (10.5%) los parásitos más prevalentes, observándose un bajo porcentaje de helmintos. Estos resultados son lógicos por otra parte, ya que los protozoos son más frecuentes en países desarrollados, mientras que los helmintos son más frecuentes en países en vías de desarrollo, debido a las infraestructuras higiénico-sanitarias. Según Fos y cols (111) , en las declaraciones del SIM (Sistema de Información Microbiológica) los parásitos más frecuentes declarados fueron *G.lamblia*, seguidos de *E.vermicularis*, *Criptosporidium sp* y *B.hominis*.

El exudado vaginal fue la segunda prueba en número de petición, con 10.417 determinaciones en los 2 años analizados, siendo los microorganismos más frecuentes *Candida spp* (74.5%) y *G.vaginalis* (12.4%).

## 1.- URETRITIS

La uretritis es el síndrome más frecuente dentro de las Infecciones de Transmisión Sexual y obliga a despistar otras causas de ITS (10,76).

Los pacientes con este tipo de patología acuden principalmente a los Centros de Atención Primaria (CAP), de ahí la importancia del conocimiento epidemiológico, de prevalencia y de resistencias de los microorganismos aislados; así como la capacidad por parte del Laboratorio, del acceso a las técnicas de referencia, para el diagnóstico de estas infecciones.

### 1.1.- PREVALENCIA DE URETRITIS EN HOMBRES DURANTE EL PERIODO 2003-2007.

De las 2.021 muestras uretrales analizadas en el área, durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2003 y 2007, en el 30.6% se aisló algún microorganismo posible productor de uretritis. Este porcentaje es elevado si se tiene en cuenta que es un estudio retrospectivo, de todas las peticiones de exudado uretral, sin realizar selección de las muestras con criterios de uretritis, como aumento de leucocitos polimorfonucleares en la tinción de Gram, leucorrea, etc.

Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron: *U.urealyticum*, *N.gonorrhoeae* y *C.trachomatis*.

*N.gonorrhoeae* fue el segundo microorganismo más frecuente en nuestra serie, con una prevalencia del 7.4% del total de las muestras analizadas y 24.1% de las muestras positivas. Este porcentaje es similar al obtenido por Varela y cols (15) en Asturias durante el periodo 1989 – 1994 que fue del 7.1%, y

más elevado que el observado por este mismo grupo durante el periodo 1995-2000 que fue del 2.4%. En Barcelona, Valls y cols (6) obtienen una prevalencia del 8% entre los años 2001-2002.

En Francia Janier y cols (33) encuentran una prevalencia del 11% y Massari y cols (112) también en Francia, en un trabajo donde se estudia la tendencia en la incidencia de uretritis aguda en hombres durante 1990-2003, del 21%.

En USA *N.gonorrhoeae* es la segunda causa mas frecuente de ITS, después de *C.trachomatis*, oscilando la prevalencia entre 10.2% en Seattle, 24.9% en Indianápolis y 30.4% en New Orleans (113).

Madani (114) en un estudio sobre prevalencia de ITS realizado en Arabia Saudí y otros países Islámicos, encuentra una prevalencia de uretritis gonocócica del 14.2% y en Kuwait, Al-Matairi y cols (115) del 31.5%, cifras por otro lado sorprendentes, teniendo en cuenta la cultura islámica.

*C.trachomatis* se detectó en el 5.1% del total y 16.8% de las muestras positivas, siendo el 3<sup>er</sup> microorganismo más prevalente. Este porcentaje es superior al obtenido por Chavez y cols (116) en Sevilla, que fue del 4.3% e inferior a Nogales y cols (117) también en Sevilla con un 7.8% en hombres, utilizando PCR como método diagnóstico. Cacho y cols (36,36) en el año 2003 encuentran una prevalencia del 11% en exudados uretrales mediante PCR en Madrid.

Anagrus y cols (66) en Suecia obtiene una prevalencia del 4% en mujeres y del 5.4% en hombres. En Francia Janier (33) encuentra una prevalencia del 13%, La Montagne (118) del 10.3% y Massari (112) del 25%, siendo en este estudio el microorganismo más frecuente. En Noruega Kløvstad

(119) del Departamento de Epidemiología de Enfermedades Infecciosas en el año 2006 encuentra una prevalencia del 7.7%.

Una revisión bibliográfica realizada por Rietmeijer y cols (120) sobre la prevalencia de *C.trachomatis* en USA entre 1995 y 2007 encuentra una media de positividad del 5.1%, siendo este porcentaje superior en jóvenes (7.9%) que en adultos (6.8%).

La menor prevalencia de nuestra serie es debida a la técnica utilizada durante la mayor parte del estudio, que fue la inmunocromatografía, método poco sensible y que puede dar falsos negativos. Esto se pone de manifiesto porque, durante el periodo de tiempo que utilizamos PCR como método diagnóstico (Mayo-Diciembre 2007), la prevalencia fue del 14.35%, siendo el microorganismo más frecuente.

*U.urealyticum* fue el microorganismo más frecuente con una prevalencia del 9.9% del total de las muestras analizadas y 32.5% de las muestras positivas. Estos resultados son similares a los obtenidos por Varela y cols (15), en Asturias durante el periodo 1995 – 2000, que pasan de una prevalencia del 15.3% en el periodo 1989 – 1994 al 33.5% en el periodo 1995-2000.

En Francia Janier y cols (33) obtienen una prevalencia del 7% y Massari y cols del 5% (112). La frecuencia encontrada por Zdrowska y cols (50) en Polonia fue del 14.6%.

En Japón Maeda y cols (52) obtienen una prevalencia de *U.urealyticum* (biovar 2) del 16.3% y de *U.parvum* (biovar 1) del 7.8%, manifestando que *M.genitalium* y *U.urealyticum* (biovar 2) pueden estar asociados con uretritis persistente y recurrente. También en Japón Deguchi y cols (121) realizaron un

estudio de prevalencia de *U.parvum* (biovar 1) y *U.urealyticum* (biovar 2) en hombres con uretritis y lo comparan con un grupo de hombres sin uretritis, obteniendo una prevalencia de *U.urealyticum* (biovar 2) en los pacientes con uretritis del 15.8% y sin uretritis del 7.8% y una prevalencia de *U.parvum* (biovar 1) en pacientes con uretritis del 8.5% y sin uretritis del 13.5%. Estos autores concluyen que existe una asociación entre *U.urealyticum* (biovar 2) y UNG y que la presencia de *U.parvum* (biovar 1) en la uretra de los hombres puede ser resultado de colonización. Takahashi y cols (122) en Sapporo obtuvieron una prevalencia del 12% para *U.urealyticum* y 23% para *U.parvum* estando este porcentaje relacionado con la actividad sexual.

En China Yu P (123) encuentra un 33.5% de frecuencia de este microorganismo.

En USA Schlicht y cols (124) obtiene una prevalencia del 57% siendo el único microorganismo potencial patógeno sexualmente transmitido detectado en el 62% de estos pacientes.

En Nigeria el porcentaje detectado por Bakare y cols (49) fue del 14.3%, existiendo evidencia de uretritis, según los autores, puesta de manifiesto por un aumento de leucocitos polimorfonucleares en todos los casos.

En Teheran, un estudio realizado por Salari y cols(125) donde comparan un grupo con uretritis, con un grupo control, obtienen una prevalencia del 19.2% frente al 7.2% del grupo control, indicando que *U.urealyticum* podría jugar un papel en la UNG.

*M.hominis* fue el primer micoplasma aislado en el tracto urogenital y está fuertemente asociado con vaginosis bacteriana (56,126), no existiendo evidencia de que juegue un papel significativo en la UNG (58,127). La

prevalencia obtenida fue del 0.6% (1.9% de muestras positivas). Otros autores obtienen unas prevalencias que varían del 1% al 25.6% (50, 52, 122, 123). Salari (125) obtiene una frecuencia del 2.4% en pacientes con uretritis y un 1.6% en un grupo control, no encontrando diferencias significativas.

La prevalencia de otros microorganismos potencialmente productores de UNG y en discusión fue: *H.parainfluenzae* 2.2%, *H.influenzae* 1.6%, *Candida* spp 1.0%, enterobacterias 2.2%, *S.agalactiae* 1.3%, *S.aureus* 0.5%, *Ec.faecalis* 0.2%, *S.pyogenes* 0.1% y Herpes simplex virus 2 0.6%.

El papel de *Haemophilus* spp como causante de uretritis es controvertido. Algunos autores han encontrado asociación de este microorganismo con infecciones tales como uretritis, cervicitis y/o vaginitis (128,129). El porcentaje de aislamiento de *Haemophilus* spp 3.8% es ligeramente superior al obtenido por Vazquez y cols (72) que fue del 2.8%, aislando más frecuentemente *H.parainfluenzae*. Varela y cols (130) obtienen una prevalencia del 6.6% en pacientes cuya pareja presentaba neoplasia cervical intraepitelial, hallazgo que han relacionado con prácticas de sexo oral-genital y encontrando estos autores en la población, durante un periodo de 12 años una prevalencia del 3.2% (15).

Weidner y cols (131) estudiando la secreción uretral y orina de primera hora de la mañana encuentran que el 11% de las UNG eran debidas a *M.hominis*, enterococos, *Streptococcus* grupo A y B, enterobacterias y *T.vaginalis*. Ivanov (132) estudiando los cambios en la microflora de la uretra en uretritis no específica persistente en hombres encuentra, que enterobacterias,

enterococos, micrococos y *S.aureus* fueron aislados solo en uretritis no específica persistente en comparación con un grupo control.

*S.pyogenes* aunque muy infrecuentemente, ha sido considerado causante de uretritis y balanitis en adultos (133). Su aislamiento puede ser debido a contacto sexual urogenital, autoinoculación manual a partir de portador faríngeo, portador anal asintomático, extensión de dermatitis perianal o por contaminación a partir de las secreciones faríngeas o lesiones cutáneas de un enfermo.

Herpes simplex virus se aisló en el 0.6%. El bajo número de muestras enviadas para cultivo, así como la baja prevalencia, puede indicar que su diagnóstico es sobre todo clínico.

*T.vaginalis* no se detectó en ninguna muestra. A pesar de que algunos autores indican que este parásito es causa importante de UNG y lo detectan en >70% de hombres cuyas parejas están infectadas, utilizando múltiples muestras clínicas (semen, ex.uretral y orina) y cultivo más PCR para su detección (134,135), Maeda y cols (136) no encuentran ningún aislamiento positivo en ex.uretrales mediante cultivo. Esto indicaría que para una detección efectiva sería necesario realizar estudio de varias muestras clínicas, con métodos sensibles (PCR), en pacientes con historia de pareja con infección por este parásito.

Se aislaron  $\geq 2$  microorganismos en la misma muestra, en el 2.1% del total y 6.8% de las muestras positivas. Porcentaje inferior al obtenido por

LaMontagne y cols (118) que fue del 10.3% y Yu y cols (123) del 19.8%. Massari y cols (112) obtienen un 8.3% de coinfección y en España Varela y cols (15) un 3.9%. El microorganismo implicado más frecuentemente fue *U.urealyticum* en 28 ocasiones (66.6%) y las asociaciones más frecuentes *U.urealyticum* + *C.trachomatis* y *U.urealyticum* + *N.gonorrhoeae*.

Al analizar la tendencia de los microorganismos aislados durante este periodo se observa que *N.gonorrhoeae* fue el microorganismo más prevalente en el 2003, *U.urealyticum* en el 2004, 2005 y 2006 y *C.trachomatis* en 2007.

*N.gonorrhoeae* aunque en el 2003 fue el microorganismo más prevalente, es en el 2004 cuando se obtiene el mayor número de aislamientos. Según el estudio de vigilancia europeo ESSTI 2006 (European Surveillance of Sexually Transmitted Infections) (18) el número de casos reportados de gonorrea está aumentando en algunos países occidentales y en Europa Central y del Este, el número de casos ha disminuido en los últimos 10 años. Es más frecuente en hombres (72% de los casos reportados en Europa durante el 2005 fueron hombres) y mayores de 25 años. Las mujeres infectadas son más jóvenes y la proporción de casos de gonorrea informados entre HSH ha aumentado paulatinamente en los últimos 10 años.

En USA la infección causada por *N.gonorrhoeae* es la segunda enfermedad más frecuente notificable reportada. Su incidencia fue disminuyendo o se mantuvo estable desde 1996 y en el 2005 esta incidencia aumentó por primera vez desde 1999. En la región del Oeste entre el 2000 y 2005 el porcentaje aumentó un 42% y disminuyó en el Sur -22%, Noreste -16% y Medio Oeste -5%. El aumento de incidencia entre el 2000 y el 2005

ocurrió en los dos sexos y en todos los grupos de edad y grupos étnicos. El CDC sugiere que este aumento puede ser debido a una combinación de aumento en el número de tests realizados, tipo de test realizado y aumento de la enfermedad (17).

Rietmeijer (137) en Denver realiza un estudio de tendencia de gonorrea y sífilis en HSH entre 1982 y 2001, agrupándolos en 2 periodos, uno pre HAART (terapia antirretroviral altamente activa) (1990-1995) y el otro post HAART (1996-2001), observando que gonorrea y sífilis disminuyen en HSH en el primer periodo (8.1%), seguido de un tiempo de estabilización con un posterior aumento hasta el 2001 (12.9%).

En un estudio epidemiológico realizado en la Comunidad de Madrid, se observa un aumento de la tasa/100.000 habitantes de infección gonocócica global del 1.51 en 2005 a 2.21 en 2006; siendo la incidencia por áreas más elevada en la zona Centro (5.51) y Arganzuela (4.79), que son los distritos a los cuales damos asistencia diagnóstica (138).

C.trachomatis, se observa un incremento entre los años 2003 y 2005, existiendo un descenso en el 2006 y siendo el microorganismo más prevalente en el 2007. Estos resultados coinciden con los de Van der Bij y cols (139) que observan un aumento de *C.trachomatis* entre 1994-2005, indicando que este aumento puede ser debido al aumento en el número de pruebas realizadas, debido al aumento del número de pacientes atendidos.

En el estudio de vigilancia Europeo ESSTI 2006, la infección por *C.trachomatis*, es la ITS bacteriana más frecuente reportada en los países de Europa, con vigilancia establecida para este microorganismo. El porcentaje de infección por esta bacteria ha aumentado en todos los países de Europa en

los 10 últimos años, excepto en Estonia. Según el informe, lo complicado es saber si este aumento es debido a un aumento en su incidencia o a un aumento en el número de pruebas realizadas y/o la introducción del cribado en un mayor número de países. *C.trachomatis* se encuentra más frecuentemente en gente joven y en particular en mujeres jóvenes (18).

El resto de microorganismos aislados, al no estar incluidos en los estudios de vigilancia de ITS, existen escasas referencias de sus tendencias en el tiempo. En nuestro medio, salvo *U.urealyticum* que sufrió un aumento del 8% del año 2003 al 2004, siendo el microorganismo más prevalente en 2004, 2005 y 2006; la prevalencia del resto de microorganismo se mantiene similar durante los años de estudio.

## 1.2.-MICROORGANISMOS AISLADOS EN MUESTRAS URETRALES EN MUJERES DURANTE EL PERIODO 2003-2007.

La infección del aparato genital femenino inferior (uretritis, cervicitis y vulvovaginitis) presenta unos síntomas que pueden ser comunes como disuria, polaquiuria, prurito vulvar, dispareunía, leucorrea; por lo que resulta difícil distinguir dichas infecciones entre si, basado solo en la sintomatología.

Durante este periodo de tiempo se observa un aumento paulatino de peticiones, pasando de 19 peticiones de exudado uretral en el 2003, a 153 en el 2007.

En más de la mitad de las muestras analizadas se aisló algún microorganismo, posible productor de uretritis. Los microorganismos aislados mas frecuentemente fueron *U.urealyticum* (41.1%), *Candida* spp (10.3%), *M.hominis* (6.4%) y enterobacterias (4.8%).

La frecuencia de *U.urealyticum* es similar a la obtenida por Karabay y cols (140) en un estudio de colonización de *U.urealyticum* y *M.hominis* en mujeres con secreción anormal, obteniendo una prevalencia del 48.4% de *U.urealyticum* y 4.4% de *M.hominis*. Elias y cols (48) obtienen en muestras de exudado endocervical una prevalencia de *U.urealyticum* del 31.8% en mujeres con algún problema ginecológico, frente a un grupo control que fue del 8.8%. El 3% fue positivo para *M.hominis*. Zdrowska y cols (141) obtienen una prevalencia de *U.urealyticum* del 29.8% y de *M.hominis* del 3.7%; observando que las infecciones sexuales por micoplasmas fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que acudieron a una clínica de ITS, respecto al que fueron a una clínica ginecológica, correlacionándose con la edad y la actividad sexual. Al igual que en nuestro estudio, Koch y cols (142) aislan más

frecuentemente *U.urealyticum* y *M.hominis* en mujeres; frente a *N.gonorrhoeae* y *C.trachomatis* que se aíslan más frecuentemente en hombres.

La prevalencia de *C.trachomatis* es menor a la obtenida por Falk y cols (143) en mujeres que acuden a una clínica de ITS en Suecia (10%), similar a la obtenida por este mismo grupo entre las pacientes jóvenes que acuden a un programa de control de cancer cervical (2%) y algo inferior a la obtenida por Nogales y cols (117) que fue del 4.3% utilizando PCR como método diagnóstico. Kahn y cols (144) en USA realizaron un estudio de prevalencia de *N.gonorrhoeae* y *C.trachomatis* en adolescentes, encontrando que *C.trachomatis* se detectó en el 15.6% de las mujeres y 5.9% de los hombres; y *N.gonorrhoeae* en el 5.1% de las mujeres y 1.3% de los hombres, indicando que esta elevada prevalencia justificaría el cribado de estos dos microorganismos entre mujeres adolescentes.

Bruce y cols (145) observan que microorganismos comúnmente responsables de infecciones del tracto urinario como enterobacterias y *Ec.faecalis*, también pueden ser agentes causales de uretritis recurrente en mujeres.

Se aislaron  $\geq 2$  microorganismos/muestra en el 15.1% del total de las muestras analizadas (28.8% de muestras positivas), siendo las asociaciones más frecuentes *U.urealyticum* + *M.hominis* en casi la mitad de las ocasiones (42.1%) y *U.urealyticum* + *Candida* spp en el 28.1%.

### 1.3.- ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO EN VARONES

Entre las características epidemiológicas de los 270 pacientes encuestados destaca que son pacientes jóvenes (74.4% de los pacientes están entre 25-50 años). Aproximadamente la mitad (52.6%) son españoles, siendo de Sudamérica el grupo no español más frecuente (29.3%). Entre los factores de riesgo, el 29.3% de los pacientes fueron HSH; el 61.8% tuvo más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y el 31.8% refirió alguna ITS previa. La sintomatología más frecuente fue secreción (40%), disuria (39.3%) y picor (21.5%).

El porcentaje de muestras positivas en este grupo fue superior al porcentaje de muestras positivas global de los 5 años de estudio (39.3% versus 30.6%). Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron *C.trachomatis* (13%), seguidos de *N.gonorrhoeae* (11.1%) y *U.urealyticum* (10%). *C.trachomatis* fue el microorganismo más prevalente en el 2007, y como ya se ha comentado, el cambio en el método diagnóstico, una de las principales causas de este aumento.

Las características epidemiológicas de los pacientes con uretritis fueron: hombres jóvenes, HSH y/o pacientes que han tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses; con sintomatología de leucorrea y/o disuria. El CDC informa que el porcentaje de algunas ITS son mayores entre adolescentes, como por ejemplo la infección por *C.trachomatis* y *N.gonorrhoeae*, que son más frecuentes en mujeres entre 15-19 años y muchas personas adquieren la infección por VPH durante la adolescencia. También añade que los adolescentes tienen mayor riesgo para las ITS porque frecuentemente tienen relaciones sexuales sin protección, son biológicamente más susceptibles a la

infección, tienen pareja de limitada duración y tienen problemas para usar los cuidados sanitarios (25). Algunos autores como Bodley-Tickell y cols (146) encuentran que el porcentaje de ITS en personas mayores de 45 años atendidas en clínicas genitourinarias en UK, fueron más del doble en el 2003 comparado con 1996 ( $p < 0.0001$ ) y que el porcentaje de infecciones por *C.trachomatis*, herpes genital, úlceras genitales, *N.gonorrhoeae* y sífilis fueron significativamente más frecuentes en el 2003 comparado con 1996, observando que los hombres entre 55-59 años fueron los más frecuentemente afectados. En Singapore, Tan y cols (147) encuentran que el 56.7% de los hombres mayores de 50 años atendidos en el Departamento de Control de ITS tenían infección activa, el 15.4% UNG, el 12.5% úlceras genitales y el 10.6% gonorrea.

Aunque en nuestro grupo de estudio no se observan diferencias significativas entre la frecuencia de uretritis y el país de procedencia, otros autores como Newman (148) encuentran una carga desproporcionadamente mayor de ITS en las comunidades Afroamericanas comparadas con las comunidades blancas de USA. Kuo (149) examinando el comportamiento sexual e incidencias de ITS de blancos y chinos americanos jóvenes, no encuentra diferencias en los casos reportados de ITS entre los 2 grupos.

El CDC en su guía clínica del 2006 dice que los HSH tienen mayor riesgo de padecer infección por VIH y otras ITS víricas y bacterianas. La frecuencia de prácticas sexuales inseguras, los porcentajes de ITS bacterianas y la incidencia de infección por VIH declinó sustancialmente en HSH de los años 80 hasta mediados de los 90, sin embargo en los últimos 10 años se ha documentado un aumento significativo de sífilis, gonorrea y *C.trachomatis* y un aumento del porcentaje de comportamiento sexual inseguro en USA y virtualmente en todos

los países industrializados (25) Esta tendencia adversa, parece ser debida a cambios de actitud respecto a la infección por VIH debido a la mejor terapia de VIH/SIDA, en la calidad de vida y supervivencia, cambios en los patrones de consumo de sustancias de abuso, etc. Massari y cols (112) estudiando la tendencia de la incidencia de uretritis aguda en hombres desde 1990 a 2003 en Francia, encuentra que después de un descenso de la incidencia entre 1990-1995 de 460/100.000 a 180/100.000, cuando las drogas antirretrovirales estuvieron disponibles en Francia, la incidencia de uretritis dejó de disminuir y entre 1996-2003 volvió a aumentar de 190/100.000 a 325/100.000; siendo el porcentaje mayor en homosexuales/bisexuales que en la población general y más jóvenes que los pacientes heterosexuales.

Las características epidemiológicas dependiendo del microorganismo aislado fueron:

*U.urealyticum* se aisló significativamente más frecuentemente, en pacientes jóvenes (28.6 versus 33.6 años), no existiendo diferencias significativas en el resto de parámetros estudiados. Estos resultados coinciden con los de Bakare y cols (49) que encuentran un pico de incidencia entre los 20-29 años; y Varela y cols (15) que aíslan *U.urealyticum* mas frecuentemente en heterosexuales y menores de 30 años de edad.

La detección de *C.trachomatis* estuvo significativamente asociada con haber tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses, presencia de leucorrea, disuria y la presencia de leucocitos en la tinción de Gram, no encontrándose diferencias significativas con respecto a la edad, hecho que difiere de La Montagne y cols (118) que obtiene una mayor prevalencia en hombres entre 18-19 años y menor entre mayores de 29 años; y del CDC (25) que informa que en USA la prevalencia es mayor en personas menores de 25

años. Tampoco encontramos diferencias significativas entre pacientes homo y heterosexuales, difiriendo con los resultados obtenidos por Varela y cols (15) en el 2003, que encuentran asociación entre uretritis por *C.trachomatis* y ser homosexual/bisexual.

*N.gonorrhoeae* se aisló más frecuentemente en pacientes homosexuales, con más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses, que tenían dolor y leucorrea como sintomatología y se observaban leucocitos en la tinción de Gram. Gaydos y cols (150) realizaron un estudio de prevalencia de gonorrea en hombres, testados para infección por *N.gonorrhoeae* y *C.trachomatis*, en 4 estados de USA, observando que entre los pacientes asintomáticos, la prevalencia osciló entre el 0% y 1.5% por ciudad y entre los sintomáticos osciló entre 0% y 28.3%; concluyendo que dada la baja prevalencia de gonorrea entre pacientes asintomáticos, el cribado de rutina para esta infección no se debe recomendar, cuando se realice cribado de *C.trachomatis*. El aislamiento más frecuente en HSH difiere de lo publicado por Varela y cols (15) en el 2003 que obtuvo asociación entre uretritis por *N.gonorrhoeae* y hombres heterosexuales y coincide con otros trabajos como el de Vall y cols (6) en el 2004 en Barcelona donde el 77% de las infecciones gonocócicas las diagnosticaron en varones homosexuales; o el de Jakopanec y cols (151) en un estudio epidemiológico realizado en Noruega durante el periodo 1993-2007, donde encuentran que a pesar de la baja incidencia de gonorrea en Noruega, existe un aumento en el número de casos entre HSH. Delpech y cols (152) analizando los casos de gonorrea en Inglaterra y Wales obtenidos por el Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP), encuentran que el 73% de las mujeres, 47% de hombres heterosexuales y 22% de HSH tenían menos de 25 años; la mayoría de las

mujeres tuvieron una sola pareja sexual en los últimos 3 meses, mientras que los hombres heterosexuales y los HSH tuvieron 2 o más parejas. Observaron coinfección con VIH en el 31% de HSH. Al comparar este grupo con pacientes HSH VIH (-), el grupo coinfectado con VIH tenía más edad (35 vs 28 años), fueron atendidos más frecuentemente en Londres, tuvieron más parejas sexuales (6.8 vs 4.3) y tenían más ITS concurrentes (28% vs 20%); concluyendo que la gonorrea estaba concentrada en grupos específicos que tienen alto riesgo de infecciones de repetición y concurrentes ITS incluyendo VIH.

*Haemophilus spp* no estuvo asociado estadísticamente a ninguno de los parámetros analizados, así como el resto de microorganismos aislados.

#### 1.4.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL GRUPO DE ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE URETRITIS Y ASOCIACIÓN CON OTRAS ITS

Del subgrupo de 207 pacientes que accedieron, previo consentimiento, a estudio serológico de marcadores relacionados con ITS, el 93.7% fueron menores de 50 años, el 52.2% españoles, siendo Sudamérica el continente con mayor porcentaje de pacientes no españoles (29%). Entre los factores de riesgo, más del 30% fueron HSH o con historia de ITS previa y el 64.7% tuvieron más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses. La sintomatología más frecuente fue leucorrea (39.6%) y disuria (38.6%). Se aisló algún microorganismo posible productor de uretritis en el 38.2% de las muestras, porcentaje superior al obtenido durante los 5 años del estudio, siendo los microorganismos aislados más frecuentemente: *C.trachomatis* 11.6%, *N.gonorrhoeae* 11.6% y *U.urealyticum* 10.6%.

La prevalencia de Ac.antitreponémicos fue del 5.8%. Al diferenciar en este grupo entre pacientes HSH y no-HSH, se observa que la prevalencia en el grupo HSH fue del 14.3% y en no-HSH del 1.5%, siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.0001$ ). Esta prevalencia del 5.8% es ligeramente inferior a la obtenida por Vall y cols (6) en Barcelona que fue del 7%. Huhn y cols (153) en USA también obtienen una prevalencia del 7.5% y Madani y cols (114) del 8.7% en Arabia Saudí. Allen y cols (154) en Victoria (Australia) encuentran un aumento de la prevalencia del 0.5% en el año 2000 al 2.5% en el 2004 ( $p < 0.01$ ); y entre hombres VIH(+) obtiene una elevación del 0.0% en el año 2000 al 6.1% en el 2004 ( $p < 0.01$ ). La mayor prevalencia entre HSH coincide con otros

autores como Ruan y cols (155) en China, que obtienen un porcentaje del 19.8%, indicando que esta infección es endémica entre HSH en Beijing. Leber y cols (156) en Canadá, en un estudio retrospectivo de casos de sífilis en Ottawa entre 2001-2006, observan un incremento superior a 10 veces, ocurriendo sobre todo en HSH, mayores, más frecuentemente VIH (+) y promiscuos sexualmente. Las manifestaciones viscerales, incluyendo neurosífilis fué más frecuente en personas coinfectadas con VIH. En Irlanda Hopkins y cols (157) encuentran en el año 2000, que el 85% de los casos de sífilis analizados ocurren en HSH, en un rango de edad entre 20-44 años. Similares resultados obtienen otros autores(155, 158, 159). Middleton y cols (160) encuentran entre 1997 y 2006 un sustancial aumento en el número de diagnósticos de sífilis y gonorrea en HSH en Australia. En España Vall y cols (161) en Barcelona, han encontrado un reciente aumento de sífilis especialmente entre HSH con un alto grado de coinfección con VIH. En Madrid, Menéndez y cols (162) detectan un aumento en la incidencia de sífilis y gonorrea en hombres homo/bisexuales, sin una tendencia equivalente en la población heterosexual, confirmándose en Madrid una tendencia similar a la descrita en otras ciudades europeas, que reflejaría un aumento de las conductas de riesgo en las relaciones sexuales entre varones.

La prevalencia de Ac IgG VHS 2 fue del 18.9%, superior a la obtenida por De Ory y cols (163) en la Comunidad de Madrid que obtiene una prevalencia global del 1.3%, oscilando entre el 0% en el grupo de edad entre 15-24 años, 1.3% entre 25-34 años y 4% entre 35-45 años. Varela y cols (164) en el 2001 obtiene una seroprevalencia global del 25% para el VHS 2, siendo el 12% en hombres y 30% en mujeres y encontrando que el tener anticuerpos frente al

VHS 2 estaba asociado con ser mujer (OR 2.7  $p < 0.001$ ) y con el número de parejas sexuales (OR 4.1  $p < 0.001$ ). La prevalencia en USA variaba según la edad y la población estudiada, siendo baja en jóvenes universitarios, intermedia en clínicas de planificación familiar y mayor en clínicas de ITS. Similares seroprevalencias se obtienen en UK, con bajos porcentajes en donantes de sangre, intermedios en mujeres embarazadas y altos en clínicas de medicina genitourinaria (165). Roest y cols(166) en Rotterdam estudiando la prevalencia de VHS 2 en 1993 y 1998 obtienen en el primer periodo, una prevalencia del 30% y en el segundo del 22%, siendo esta disminución significativa ( $p < 0.001$ ) y más prevalente en mujeres con mayor número de parejas sexuales. En USA, The National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES) en el periodo de tiempo 1988-1994 revela una seroprevalencia de VHS 2 en personas mayores de 12 años del 21.9%, siendo más prevalente en mujeres (25.6%) que hombres (17.8%), observándose un incremento del 30% con respecto al estudio anterior de 1976-1980 (167). Sin embargo, estudios recientes sugieren que la trayectoria creciente en USA de VHS 2 ha revertido, siendo la prevalencia en el estudio NHANES IV del 17% entre 1999-2004, disminuyendo un 19% respecto al NHANES III (98). Cusini y cols(168) en Italia en el año 2000 obtienen una prevalencia del 24.6%, no encontrando diferencias significativas entre hombres y mujeres; aumentando esta prevalencia con la edad y el número de parejas sexuales el año anterior. Suligoi y cols (169) también en Italia en el 2002 obtienen una seroprevalencia del 29.5%, observando un aumento con la edad y no encontrando diferencias entre géneros. También encontraron que las personas con ITS tenían una prevalencia del 44.3%.

No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de prevalencia entre homo y heterosexuales, pudiendo deberse a que en la prevalencia del VHS 2 según el estudio NHANES II y III, eran predictores independientes el número de parejas sexuales, ser mujer, raza afroamericana y la edad (95).

La prevalencia de Ac VHS 1+2 IgG fue del 82.6%. Roest y cols (166) obtuvieron un prevalencia de Ac VHS 1 del 68% en 1993 y 59% en 1998, existiendo asociación aparte de con la edad y etnicidad, con un pobre nivel de educación y el género femenino en 1993; mientras que en 1998 se relacionaba con el número de parejas sexuales en los últimos 6 meses y diagnóstico presente de ITS. Estos cambios de patrón de riesgo para VHS 1, indican un aumento de la transmisión del virus. Cowan y cols (170) encuentran que el VHS 1 fue menos común en hombres heterosexuales que en mujeres y HSH, fue más frecuente en población negra y personas con bajo nivel socioeconómico. La temprana edad de la primera relación sexual estaba fuertemente asociada con la presencia de VHS 1. Jin y cols (171) en Australia en 2006 obtienen una prevalencia del 75% para HVS 1 y 23% para VHS 2 entre HSH, VIH (-); encontrando mediante análisis multivariante, que la infección por VHS 1 estaba asociada con la edad y el sexo oral con parejas casuales; y la infección por VHS 2 con prácticas de sexo anal con parejas casuales. En nuestra muestra la prevalencia de Ac antiVHS 1+2 IgG fue significativamente más elevada en HSH que en heterosexuales. Estos resultados coinciden con otros autores, como Smit y cols (172) en Holanda, que en un estudio de prevalencia durante 20 años, encontró una disminución del VHS 1 y 2 entre HSH VIH (-), pero no entre HSH VIH (+). Durante el periodo 1984-2003, encontraron

una asociación entre VHS 2 y VIH en HSH y un aumento de la prevalencia de VHS 1 en HSH VIH (-) sexualmente muy activos (>200 parejas sexuales).

La diferencia significativa entre la prevalencia de Ac VHS 1+2 IgM entre homo y heterosexuales, tendría una explicación similar a la de Ac VHS 1+2 IgG.

La prevalencia de Ag HBs fue del 1.9%, porcentaje inferior al obtenido por otros autores como Jacobs y cols (79) en Tanzania con una prevalencia en pacientes con ITS del 8.1% o Ali y cols (173) del 10.5%. Rai y cols (174) sin embargo obtiene una prevalencia similar a la nuestra del 1.7%. No encontramos diferencias significativas de este marcador entre el grupo HSH y no-HSH (1.4% versus 2.2%). Ruan y cols (155) en China encuentra una prevalencia del 6.5% entre HSH. Gilson y cols (175) en Londres obtiene una prevalencia de Ag HBs del 4.2% en HSH, 0.6% en hombres heterosexuales y 0.39% en mujeres. McMillan (176) en un estudio realizado en Edimburgo durante 15 años donde analizaba si existían cambios en la prevalencia de infección por virus de la hepatitis B entre HSH, obtiene un 1% de Ag HBs y 12% de Ac HBc, encontrando también que la prevalencia de VHB en hombres entre 25-34 años y mayores disminuía significativamente durante el periodo de estudio, no encontrando cambios significativos sin embargo, en la seropositividad de Ac HBc durante este periodo, en hombres entre 16-24 años. También encontró en los últimos 3 años del estudio un aumento significativo del número de hombres que habían sido vacunados contra la hepatitis B.

La prevalencia global de Ac HBc fue del 16.4%, existiendo diferencias significativas entre el grupo HSH (25.7%) y no-HSH (11.7%); cifra similar a la

obtenida por Rai y cols(174) en la India en el 2007 en una población VIH (+), que fue del 17.2%; y a Thomas y cols (177) en Baltimore del 15.3% en pacientes que acudieron a una clínica de ITS; aunque inferior a Ali y cols (173) con un 45.3% en Egipto, en pacientes que acudieron a una clínica de ITS en El Cairo y Gilson y cols (175) en Londres que obtiene una prevalencia de Ac HBc del 38.7% en HSH, 5.9% en hombres heterosexuales, 3.5% en mujeres y 1.1% en donantes de sangre. Algunos autores como Pando o Diamond (178,179) en Buenos Aires y Washington, obtienen unas prevalencias del 37.7% y 13.3% respectivamente, en HSH y aconsejan la vacunación en este grupo de pacientes.

La prevalencia global de Ac VHC fue del 1.9%, no existiendo diferencias significativas entre el grupo de HSH (1.4%) y no-HSH (2.2%). Otros autores obtienen resultados dispares dependiendo de la población estudiada. Así por ejemplo Larsen y cols (180) en Francia obtiene una prevalencia del 3.1% en pacientes co-infectados por VIH en HSH. Rai y cols (174) del 6.8% en pacientes con VIH infectados por transmisión sexual. Ali y cols (173) del 8.4% en Egipto. Thomas y cols (177) del 9.7% en Baltimore, entre pacientes no adictos a drogas por vía parenteral, atendidos en clínicas de ITS. La prevalencia de Ac VHC en Somalia entre prostitutas, clínicas de ITS, soldados y pacientes con tuberculosis fue del 1.8%, no encontrando asociación con ningún grupo de riesgo o serología de sífilis positiva, o el tener Ac VIH (+); indicando que la transmisión sexual de la hepatitis C en Somalia no es común (181). Sin embargo Nakashima y cols (182) en Japón, en un estudio en el que investigan la prevalencia de Ac VHC entre prostitutas, pacientes con historia de al menos 1 ITS y donantes de sangre como controles, observan que la prevalencia de Ac VHC es mayor

(8.1%), en mujeres con más de 1 año de prostitución, que las que han estado menos de 1 año (1.4%) aunque esta diferencia no fue significativa. Si encuentra un aumento significativo en la prevalencia (4.4%) entre pacientes con ITS y pacientes con historia de al menos 1 episodio de sífilis, con respecto al grupo control (1.5%); y los pacientes con uretritis aguda o cervicitis también tenían mayor prevalencia de Ac VHC (3.6% y 6.7% respectivamente); por lo que estos datos podrían indicar la posibilidad de transmisión sexual de la hepatitis C. En estudios de seroprevalencia en monógamos, con pareja heterosexual de infectado con VHC, VIH (-), la frecuencia de Ac (+) y genotipo concordante de la pareja fue del 2.8% a 11% en el Sudeste de Asia; 0% a 6.3% en el Norte de Europa y 2.7% en USA; y entre individuos con riesgo de ITS la media de Ac VHC fue del 4% (1.6-25.5%). La coinfección con VIH aumenta el grado de transmisión del VHC por contacto sexual (84). En Viena, en pacientes heterosexuales con comportamiento sexual de alto riesgo (elevado número de parejas sexuales e infecciones genitales), si se excluye el uso de drogas por vía parenteral, la prevalencia disminuye del 12.1% al 4.1%, no existiendo diferencias significativas con personas de bajo riesgo (183). En Rio de Janeiro Edelenyi-Pinto (184) obtiene una prevalencia del 2.08% entre donantes de sangre, 7.96% entre VIH infectados HSH y 8.02% en el grupo VIH infectado sexualmente, sugiriendo que la transmisión sexual puede contribuir al mantenimiento de la endemidad del VHC en la población local. Cohen y cols (185) encuentran una prevalencia del 11.5% en HSH coinfectados con VIH, con hepatitis B y con historia de gonorrea rectal o uretral; también referían el compartir cocaína en los últimos 6 meses; por lo que la prevalencia estaba asociada a un agregado de hechos que representaban un comportamiento de riesgo en los últimos 6 meses; indicando que la prevención del VHC y

cribado debería realizarse en HSH con comportamiento sexual de alto riesgo. El CDC recomienda que las personas con alto riesgo de hepatitis C sean identificadas y se ofrezca asesoramiento. Estos pacientes con alto riesgo serían personas con historia de ADVP y según el CDC, dado que los HSH sin historia de ADVP conocida, sin otros factores de riesgo para VHC, no tienen elevado este riesgo, testar Ac VHC en esta población rutinariamente no estaría recomendado (25). En este sentido Buffintong y cols (186) en un estudio realizado en HSH no-ADVP, encuentran una prevalencia del 1.5% comparado con el 47% entre ADVP y 3.6% de no-HSH y no-ADVP, concluyendo que la baja prevalencia de VHC en este grupo no apoya la práctica rutinaria de testar VHC en todos los HSH. Sin embargo, algunos estudios publicados indican el aumento de VHC entre VIH (+), no-ADVP, HSH y han introducido de nuevo la preocupación de la transmisión sexual del VHC y consecuentemente creen que todos los HSH deberían ser testados rutinariamente para estudio de infección por VHC (187-189).

La prevalencia global de Ac CMV IgG en la población de estudio fue del 78.9%, no encontrándose diferencias significativas entre el grupo de HSH (82.6%) y no-HSH (77%). Estos resultados coinciden con los de Staras y cols (190) que utilizando los datos de 7883 participantes entre 15 y 44 años del Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994), evaluaron la asociación entre la seroprevalencia de CMV y marcadores de actividad sexual, no encontrando asociación con ningún grupo racial o étnico de hombres. Sin embargo difieren de los obtenidos por otros autores que encuentran diferencias significativas entre HSH o bisexuales frente a heterosexuales (7,191-194). Mindel y cols (77) obtienen una prevalencia del 92% entre homosexuales,

80% entre bisexuales y 56% entre heterosexuales; estando asociado tanto en homosexuales como en heterosexuales a historia de gonorrea y en heterosexuales también a historia de uretritis no específica. Embil (191) obtiene una prevalencia del 77.2% entre HSH que fue significativamente superior al 32.3% en hombres heterosexuales atendidos en una clínica de ITS; fue más frecuente en mayores de 30 años y no encontró diferencias entre la prevalencia en heterosexuales y un grupo control de donantes de sangre. Ali y cols (173) encontraron una prevalencia del 86.3% en pacientes atendidos en una clínica de ITS. Algunos autores sugieren que el aumento de prevalencia en el grupo de HSH puede ser debido a que el contacto sexual anal juega un importante papel en la transmisión de este virus (195). Tal vez serían necesarios mas trabajos para confirmarr estos resultados.

La prevalencia de Ac VIH fue del 7.7%, encontrándose diferencias significativas entre los grupos HSH (17.1%) y no-HSH (2.9%). Este porcentaje en HSH es inferior al obtenido por Loveday y cols (196) en Londres entre 1982-7 donde obtiene una prevalencia del 25.6% entre HSH y bisexuales y del 1% en 1987 entre heterosexuales. Thomas y cols (177) en 1994 encuentra una seroprevalencia del 3.5% en Baltimore. Huhn y cols (153) en USA en el 2008 evaluó los factores de riesgo asociados con nuevos diagnósticos de VIH entre personas con ITS bacteriana, encontrando un 13.4% de ITS y un 0.7% de nuevos casos de VIH; de los cuales el 23.1% tenían una ITS concomitante. El tener más de 30 años, ser HSH y hombre bisexual, estaba independientemente asociado con coinfección por ITS y VIH. Entre las ITS, la sífilis fue la más frecuente (7.5%) y se observó en mayor proporción (10.1%) en las nuevas infecciones de VIH, confiriendo el mayor riesgo para un nuevo diagnóstico de VIH. Cleghorn y cols

(197) en Trinidad obtienen una prevalencia del 3.0% entre 1987-1988 que asciende al 13.6% en el periodo 1990-1991; encontrando que la exposición sexual al VIH-1 es a través de úlceras e ITS inflamatorias en hombres y/o prostitución en mujeres y en ambos acompañado de consumo de cocaína. Mmbaga y cols (198) en el 2005 en Tanzania obtiene una prevalencia del 5.6%, siendo del 8.0% en mujeres y 3.2% en hombres. En Inglaterra la prevalencia de VIH en HSH en el 2002 fue del 7%, ocurriendo el 80% de los nuevos diagnósticos de VIH en UK, en HSH. También encuentran un aumento de nuevos diagnósticos de VIH en heterosexuales, suponiendo en el 2002 el 57% de los casos reportados; de los cuales  $\frac{3}{4}$  partes fueron probablemente adquiridas en África (199). En Valencia, Hurtado y cols (200) encontraron una prevalencia global de VIH entre 1988-2003 del 15%, disminuyendo del 35% a <10% después de 1999 y al 3% en el 2003. La prevalencia fue del 26% en ADVP, 6% en HSH y 2% en heterosexuales. También encontraron entre HSH un cambio en la tendencia descendente desde 1988, detectando un aumento entre el 2002-2003. Barrasa y el grupo EPI-VIH de España (105) en un estudio de vigilancia de infección por VIH en 10 clínicas centinelas donde testaron Ac VIH entre 1992-2002, encontraron una disminución de la prevalencia del 13.6% en 1992 al 2.3% en 2002, siendo esta disminución más pronunciada en los primeros años del estudio, manteniéndose los últimos años. En el 2002 la mayor prevalencia encontrada fue en ADVP (14.2%), hombres homo/bisexuales (7.5%) e individuos heterosexuales con pareja infectada por VIH (10.2%).

## 1.5.- ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE URETRITIS EN MUJERES

La media de edad de las 90 pacientes encuestadas fue de  $36.41 \pm 14.91$  años, oscilando entre 14 y 86 años. Más de la mitad fueron españolas (52.22%), siendo Sudamérica el continente más frecuente después de España con el 35.56%. La sintomatología más frecuente referida fue flujo (37.78%), seguida de picor (34.44%) y disuria (25.56%). Un 33.33% referían infecciones urinarias de repetición. El porcentaje de factores de riesgo de haber tenido más de 1 pareja sexual en los último 6 meses y el haber tenido alguna ITS previa, fue menor que el de los hombres (61.8% versus 25.56% y 31.8% versus 15.56% respectivamente). En más de la mitad de los casos se aisló un microorganismo posible productor de uretritis.

Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron: *U.urealyticum* (44.44%), *Candida spp* (8.89%), Enterobacterias (7.78%) y *C.trachomatis* (6.67%); no encontrándose diferencias significativas entre el origen de las pacientes y el aislamiento de algún microorganismo ( $p= 0.4786$ ).

Las mujeres con aislamiento de algún microorganismo presentaban más frecuentemente flujo y picor; no encontrándose diferencias con la existencia previa de ITS ni el tener más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses.

El aislamiento de *U.urealyticum* estaba asociado a la presencia de flujo y el haber tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses. Estos resultados coinciden con los de Nunez-Troconis (201) que encuentra una mayor incidencia de micoplasmas genitales cuanto mayor es el número de parejas sexuales, sobre todo de *U.urealyticum*. También encuentra mayor probabilidad de contaminación con este microorganismo, cuanto más precoz fue la primera relación. Zdrodowska-Stefanow y cols (50) encuentra que en las

mujeres con infección por ureaplasmas, el síntoma clínico más frecuente fue flujo vaginal e irritación vulvar/vaginal, estando el 8.1% de las mujeres asintomáticas. También encontraron una correlación entre la infección por este microorganismo, la edad y la actividad sexual.

El aislamiento de *C.trachomatis* estuvo asociado con la presencia de flujo, picor y disuria como sintomatología y el haber tenido más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses como factor de riesgo. Nogales y cols (117) en Sevilla en el 2007 obtiene una prevalencia en mujeres del 4.3%, perteneciendo el 51.2% de las muestras positivas a mujeres con altos factores de riesgo y estando el 73.8% asintomáticas.

El aislamiento de Enterobacterias estuvo asociado con la presencia de disuria, por lo que sería aconsejable en estos casos la realización de urocultivo para descartar ITU (infección del tracto urinario); ya que un elevado porcentaje de las pacientes referían infecciones urinarias de repetición. No se encontró asociación entre el aislamiento de *Candida spp* y *G.vaginalis* con ninguna sintomatología ni factor de riesgo.

No se encontraron diferencias significativas entre el aislamiento de algún microorganismo y la presencia de infecciones urinarias de repetición (ITUs); ni asociación entre padecer ITUs de repetición y la detección de *U.urealyticum*.

## 1.6.- VALOR PREDICTIVO DE LA TINCIÓN DE GRAM

La tinción de Gram se utiliza para detectar inflamación uretral, sugestiva de infección en hombres y como guía de decisiones terapéuticas. Cuando existe ausencia de síntomas o leucocitos polimorfonucleares en la tinción de Gram uretral, se puede diferir tanto el tratamiento como, algunas veces el diagnóstico (202).

En nuestro estudio, cuando la tinción de Gram fue de categoría GO ( $\leq 2$  LPMN/campo), se aisló algún microorganismo en el 23.8% de las muestras, cuando fue de categoría G1 (3-4 LPMN/campo) en el 31.6% y de categoría G2 ( $\geq 5$  LPMN/campo) en el 54.3%. Sin embargo en el 45.7% de las muestras, donde se observó  $\geq 5$  LPMN/C, no se detectó el agente etiológico de la uretritis, pudiendo ser debido a la técnica diagnóstica de *C.trachomatis* utilizada hasta junio del 2007, que como referimos anteriormente era muy poco sensible; o a la presencia de microorganismos que no pueden detectarse actualmente de forma rutinaria, como son *M.genitalium* o Adenovirus, entre otros.

Los microorganismos aislados más frecuentemente cuando la tinción de Gram fue de categoría GO fueron: *U.urealyticum* (46%), *C.trachomatis* (20%), *Haemophilus spp* (17%), *N.gonorrhoeae* (3%) y *S.agalactiae* (5%).

De categoría G1: *C.trachomatis* (30%), *U.urealyticum* (15%), *N.gonorrhoeae* (15%) y *Haemophilus spp* (15%).

De categoría G2: *N.gonorrhoeae* (60%), *C.trachomatis* (20%) y *U.urealyticum* (15%).

Aproximadamente en la mitad de los aislados de *U.urealyticum* no se observaron leucocitos en la tinción de Gram. Por otra parte, en un 3% y un 20% de las muestras, donde no se observaron leucocitos, se aisló

*N.gonorrhoeae* y *C.trachomatis* respectivamente. Estos resultados coinciden con los de Geisler y cols (202) que encuentran que un 12% de infecciones por *C.trachomatis* y un 5% de infecciones por *N.gonorrhoeae* no tenían evidencia de inflamación uretral mediante la tinción de Gram. *N.gonorrhoeae* fue el microorganismo asociado más frecuentemente a la presencia de leucocitos en esta tinción.

Si consideramos uretritis a la presencia de  $\geq 5$  LPMN/C en la tinción de Gram, microorganismos con dudoso papel como agente etiológico de uretritis como *Haemophilus spp*, *Candida spp*, enterobacterias, *S.agalactiae*, *M.hominis*, *S.aureus* y un 89% de *U.urealyticum* no deberían ser considerados productores de uretritis. Por otra parte, si solo consideramos la tinción de Gram como indicador de uretritis, no hubieramos diagnosticado el 76.5% de las uretritis producidas por *C.trachomatis* y el 20% de las uretritis producidas por *N.gonorrhoeae*; por lo que la no presencia de leucocitos en la tinción de Gram no excluye el diagnóstico de uretritis por *C.trachomatis* ni *N.gonorrhoeae*.

La Sensibilidad de la tinción de Gram fue muy baja (26.9%), siendo la Especificidad superior al 90% cuando se considera uretritis el observar  $\geq 5$  LPMN/C, disminuyendo al 79.3% cuando se observa  $\geq 2$  LPMN/C. La Sensibilidad de la tinción de Gram para *C.trachomatis* (23.5%) es similar a la obtenida por Janier y cols (33) que fue del 29% e inferior para *U.urealyticum* (11% versus 33%). Iwuji y cols (203) obtienen una Sensibilidad y Especificidad de la tinción de Gram cuando se observan  $\geq 5$  LPMN/C para *C.trachomatis* del 73% y 71% respectivamente.

A pesar de que en nuestro estudio el examen microscópico de la tinción de Gram fue realizado siempre por la misma persona, existen publicaciones que demuestran una considerable variación tanto intra como

intermicrocopista, estando esta variación relacionada con el grado de uretritis (31). Bradshaw observa <5 LPMN/C en el 32%, 37%, 38% y 44% de casos de *C.trachomatis*, *M.genitalium*, adenovirus y HVS respectivamente indicando que  $\geq 5$  LPMN/C no es suficientemente sensible para excluir patógenos en hombres con síntomas uretrales. Similares conclusiones obtiene Janier y cols (33) al indicar que se debe realizar búsqueda de *C.trachomatis* en pacientes con síntomas uretrales, con o sin los síntomas clásicos de uretritis (leucorrea y presencia de LPMN en uretra o primera porción de orina). En Hong Kong, Yu y cols (204) en un estudio de prevalencia de infección uretral en 274 pacientes, hombres, asintomáticos, encuentran que 36 tienen UNG y 2 cultivos de gonococo positivo. Entre las UNG el 16.6%, 22.8% y 13.9%, tuvieron una PCR positiva para *C.trachomatis*, *U.urealyticum* and *M.genitalium* respectivamente y además 14 pacientes con PCR positiva para *C.trachomatis*, no presentaban evidencia de UNG, concluyendo que la infección uretral se identificó en un significativo número de pacientes asintomáticos.

## 1.7.- PREVALENCIA DE *C.trachomatis* SEGÚN EL MÉTODO DIAGNÓSTICO.

La automatización de ciertas técnicas de biología molecular, como es el caso de la detección de *C.trachomatis*, hace que se puedan incorporar de forma rutinaria en los laboratorios extrahospitalarios, mejorando con ello la sensibilidad de estas pruebas. En Junio del 2007 se introdujo el método de PCR para estudio de *C.trachomatis* en nuestro laboratorio, pudiendo poner de manifiesto el porcentaje de falsos negativos producidos por la utilización de un método menos sensible, pero más accesible a los laboratorios no hospitalarios, como es el test rápido inmunocromatográfico. La prevalencia obtenida en el primer periodo del 2007 mediante ICT fue del 1.7% y en el segundo periodo con PCR del 14.4%, suponiendo un 12.7% de diferencia. Para comprobar esta diferencia, se analizó en paralelo 110 muestras, obteniendo mediante ICT 1 muestra positiva (0.9%) y mediante PCR 14 (12.7%), siendo la diferencia de porcentaje del 11.8%. Estos resultados indican que las nuevas tecnologías, como es la amplificación de ácidos nucleicos, deben estar al alcance de los laboratorios donde se realizan estos diagnósticos, ya que en el caso de las ITS en general y *C.trachomatis* en particular, es en Atención Primaria donde con mayor frecuencia se diagnostican y tratan estos procesos.

Desde el punto de vista económico también es importante la accesibilidad a estos laboratorios, de esta tecnología, ya que en el caso de la infección por *C.trachomatis*, donde son frecuentes las complicaciones como la enfermedad inflamatoria pélvica o la infertilidad, la prevención de estas complicaciones, supondría un ahorro para el Sistema Sanitario, ya que son mucho más caros los costes de dichas complicaciones, que la inversión en el diagnóstico de la infección por *C.trachomatis*. Según García León y cols (205)

el costo de la Enfermedad Inflamatoria Pélvica por paciente ingresada en 1997 en el Hospital Docente Ginecoobstétrico de Matanzas (Cuba), fue de 746.03\$, siendo el gasto global de 76.841,44\$ (6.2% del presupuesto del hospital).

Un estudio realizado en USA demostró que el empleo de estrategias de cribaje universal mediante pruebas más sensibles y costosas como la Amplificación de Ácidos Nucleicos, mostró una mejor relación costo-efectividad que el empleo de pruebas menos costosas, pero menos sensibles, tanto en hombres como mujeres jóvenes (206). También en USA Howell y cols (207) y en UK Taylor-Robinson (208) justifican el uso de técnicas de amplificación de ADN en los programas de cribado de *C.trachomatis*, ya que estos métodos previenen, según estos autores, la mayoría de los casos de EIP, resultando este método coste-efectivo.

En nuestro caso el coste por determinación mediante ICT fue de 7.36€ y por PCR 15.04€, teniendo en cuenta que en el año 2007 se realizaron 496 determinaciones, el gasto total por ICT sería de 3.650,56€ y por PCR 7.459,84€ mas 1.353,6€ en controles si se realizan 1 vez en semana. Teniendo como ejemplo el coste por proceso para EIP, en el hospital de Matanzas, en el año 1997; la inversión realizada en el diagnóstico de *C.trachomatis* del área, en el 2007, sería equivalente al gasto de 11 procesos de EIP del año 1997.

## 1.8.- ESTUDIO DE SENSIBILIDAD DE *N.Gonorrhoeae*

La producción de betalactamasa de las cepas de *N.gonorrhoeae* aisladas en el periodo 2006-2007 fue inferior al periodo 2003-2005 (11.8% versus 10.5%), no siendo esta diferencia significativa. Este porcentaje es inferior al observado por otros autores en España como Perea y cols (209) que fue del 15.7% y muy inferior a Berrón y cols (210) con un 37.5%.

Kobayashi y cols (211) observan en Japón una disminución en la frecuencia de producción de betalactamasa del 7.3% en 1995 al 1% en 1998 y 1999, sin embargo encontró un aumento de incidencia de resistencia a penicilina del 8.2% en 1997 al 14.9% en 1999. Arreaza y cols (212) en un estudio sobre la actividad de 6 antimicrobianos frente a *N.gonorrhoeae* en España entre 1983-2001, encuentran una disminución del porcentaje de producción de betalactamasa del 52.8% en el periodo 1993-4 al 7.2% en el periodo 1997-8 ( $p<0.01$ ).

El porcentaje de resistencia obtenido al realizar el estudio de sensibilidad mediante disco-placa, frente a penicilina, fue inferior en el segundo periodo de estudio (11.8% versus 9.7%), no siendo esta diferencia significativa ( $p=0.3703$ ). Se observa un mayor porcentaje de resistencia frente a tetraciclina y ciprofloxacino en el segundo periodo de tiempo frente al primero (5.9% versus 8.3% para tetraciclina y 8.8% versus 23.6% para ciprofloxacino), siendo este incremento significativo para ciprofloxacino ( $p<0.05$ ). No se encontraron cepas resistentes a ceftriaxona ni claritromicina en los 2 periodos del estudio.

Con respecto a las cepas enviadas al Instituto de Salud Carlos III, donde se realizó el estudio de sensibilidad mediante dilución en agar a 22 cepas, se observa un porcentaje de resistencia a penicilina y tetraciclina del 18.2% y una

sensibilidad intermedia (I) a estos 2 antibióticos del 63.6%; siendo el porcentaje de cepas no sensibles (R+I) del 81.8%. El porcentaje de resistencias a ciprofloxacino fue del 27.3%. No se encontró resistencia ni disminución de los niveles de sensibilidad a ceftriaxona ni espectinomicina, aunque si, un 13.6% de cepas con sensibilidad I a cefoxitina. Estos porcentajes son similares, para penicilina y tetraciclina, a los de Berrón y cols (210) durante 1992-1999, que obtienen un porcentaje de sensibilidad del 15.0% y 13.5% respectivamente. Sin embargo, en este periodo de tiempo, no encuentran resistencias frente a ciprofloxacino y solo un 5.2% de cepas con sensibilidad I a cefoxitina. Arreaza y cols (212) también en España encuentran un aumento de resistencia a penicilina del 14.3% en 1983-4 al 56.3% en 1993-4, disminuyendo en el 2001 al 16.5%. Sin embargo observaron un aumento constante de cepas con sensibilidad I, que pasó del 33.3% en 1993-4 al 72.2% en 1999-2000 ( $p < 0.01$ ). No encontraron resistencias a cefoxitina, pero si un porcentaje variable anualmente de cepas con sensibilidad I, siendo en 1997-8 cuando obtuvieron el mayor porcentaje (16.3%), similar al obtenido en nuestras cepas. Estos mismos autores encuentran para tetraciclina, oscilaciones en el porcentaje de resistencias, en diferentes periodos del estudio, pasando del 12.0% en el periodo 1983-4 al 1.8% en 1989-90, 41.7% en 1995-6 y 32% en el 2001. El porcentaje de cepas con sensibilidad I a tetraciclina varió del 60.7% en 1991-2 al 37.0% en el 2001 ( $p < 0.01$ ). Encuentran la primera cepa resistente a ciprofloxacino en el año 2000, aumentando esta resistencia al 9.9% en el 2001. No encontraron resistencias a ceftriaxona ni espectinomicina.

En USA en un estudio de vigilancia centinela de resistencias frente a *N.gonorrhoeae* durante 16 años (1988-2003), encuentran una disminución de resistencia a penicilina del 19.6% en 1991 al 6.5% en 2003, coincidiendo con la

interrupción de este antibiótico en el tratamiento de esta infección (213), también encuentra una disminución de resistencia a tetraciclina del 25.8% en 1997 al 14.4% en 2003. Estos autores encuentran la primera cepa resistente a fluorquinolonas en 1991, siendo el 0.4% de las cepas resistentes en 1999 y el 4.1% en el 2003.

The Australian Gonococcal Surveillance Programme ha informado de un aumento de resistencia a penicilina a nivel nacional del 38% (214), oscilando entre el 24% en la zona Oeste y el 54% en New South Wales. Respecto a ciprofloxacino, encuentran una resistencia del 49% de todos los aislados. Todas las cepas fueron sensibles a espectinomicina y aproximadamente el 1% de los aislados mostraron disminución de la sensibilidad a ceftriaxona ( $\text{CMI} \geq 0.06 \text{ mg/l}$ ) y un bajo porcentaje de resistencias a azitromicina.

En Rusia el estudio de vigilancia nacional de susceptibilidad en *N.gonorrhoeae* durante 2005-6, encuentra un porcentaje de cepas con sensibilidad I+R a penicilina del 77%. Todas las cepas fueron sensibles a ceftriaxona, mientras que un 5% tuvieron una sensibilidad I ó R a espectinomicina. El 50% de las cepas fueron resistentes a ciprofloxacino y el 70% a tetraciclina. En este estudio se recomienda ceftriaxona como antibiótico de primera elección (215).

The European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) Programme en 2004, en un estudio centinela realizado en 12 países de Europa Occidental obtienen un porcentaje de resistencia a penicilina del 21.3%, a ciprofloxacino del 30.9% y a tetraciclina del 59.8%; también se ha documentado un porcentaje de resistencia a azitromicina >5% y 3 de las 965 muestras analizadas tenían un bajo nivel de resistencia a ceftriaxona (216);

siendo varios los estudios de diferentes países que observan esta disminución de sensibilidad (214,216-218).

El porcentaje de resistencia a quinolonas fue significativamente más elevado en HSH que en heterosexuales (56.2% vs 20%) ( $p < 0.05$ ). El CDC en su guía clínica del 2006 (25) informa que en el 2004, el 6.8% de cepas recogidas por el CDC's Gonococcal Isolated Surveillance Project (GISP) fueron resistentes a ciprofloxacino; siendo más frecuentes en HSH que heterosexuales (23.9% vs 2.9%); e indicando que no se deben utilizar quinolonas para el tratamiento de gonorrea en HSH. Sin embargo, Ota y cols (219) en Ontario encontró un aumento de la resistencia a quinolonas del 4% al 28% entre el 2002 y 2006 observando que los pacientes con resistencia a quinolonas son más frecuentemente hombres, mayores de 30 años; no encontrando mayor porcentaje de resistencias en HSH. Farhi y cols (220) en París entre los años 2005 y 2007 encuentra que el 72.6% de los aislamientos de *N.gonorrhoeae* ocurren en HSH y el porcentaje de resistencia a quinolonas fue del 37.4%, no estando asociada esta resistencia al sexo, edad, comportamiento sexual ni historia de ITS previa.

## 1.9.- ESTUDIO DE SENSIBILIDAD DE *Haemophilus spp*

*H.parainfluenzae* fue más prevalente que *H.influenzae* en muestras genitales (61.3% versus 39.7%); siendo los serotipos más frecuentes el tipo IV y II en *H.parainfluenzae* y serotipos III y IV en *H.influenzae*. Existió una elevación en la producción de betalactamasa del 26.5% en el periodo 2003-5 al 41.9% en el periodo 2006-7, elevación que a pesar de ser considerable, no fue significativa ( $p= 0.0950$ ). Esta producción fue similar, en el primer periodo, a la obtenida por Vázquez y cols (72) que fue del 29% para *H.parainfluenzae* y 26.7% para *H.influenzae*.

Se observó entre los 2 periodos de estudio, un aumento del porcentaje de resistencia a ampicilina, ciprofloxacino y tetraciclina; siendo este aumento significativo solo para tetraciclina ( $p<0.05$ ); también se observó una disminución en el porcentaje de resistencias a claritromicina, manteniendose similar las resistencias en el resto de los antibióticos testados. El alto porcentaje de resistencia obtenido para ampicilina y cotrimoxazol también ha sido reportado por otros autores (72, 221, 222). García-Cobos y cols (223) en un estudio de resistencias de *H.influenzae* entre 1997-2007, encuentran una disminución en la producción de betalactamasa del 33% al 17.4% y de la resistencia a diferentes antibióticos, excepto para cepas BLNAR (betalactamasa negativa ampicilina resistente) que aumentó del 5.7% al 12.8%; encontrando un aumento de CMI para amoxicilina/ac.clavulánico (en el 14.2% pasó de 2 a 4  $\mu\text{g/ml}$ ) y azitromicina (en el 21.2% la CMI pasó de 2 a 8  $\mu\text{g/ml}$ ).

De las cepas aisladas el 6.45% fueron BLNAR, porcentaje superior al obtenido por Seral y cols (224) que fue del 1.1%, en Zaragoza e inferior al

obtenido por García-Cobos y cols (225) que fue del 56%. Este grupo encontró mediante electroforesis en campo pulsado que las cepas eran genéticamente diversas, aunque se detectó una diseminación clonal en un grupo que tenían un aumento de resistencia a cefotaxima y cefixima, indicando el aumento de *H.influenzae* BLNAR como consecuencia de la adaptación rápida al aumento de la presión selectiva por el uso de penicilinas orales y cefalosporinas.

## 1.10.- ESTUDIO DE SENSIBILIDAD DE *U.urealyticum*

En las muestras analizadas se observa un porcentaje elevado de resistencia a ciprofloxacino (80.7%) y ofloxacino (32.4%); siendo este porcentaje de resistencia bajo para doxiciclina (0.8%) y tetraciclina (3.5%); no detectándose resistencias a josamicina ni pristinamicina. Kechagia y cols (226) en Grecia obtienen un porcentaje de sensibilidad del 87.4% y 98.2% para tetraciclina y doxiciclina respectivamente, 79.2% a josamicina, 48.6% a claritromicina y 91.8% a pristinamicina; mientras eritromicina, azitromicina, ciprofloxacino y ofloxacino fueron inactivas frente a la mayoría de las cepas estudiadas. Karabay y cols (140) en Turquía obtienen una resistencia a doxiciclina del 1.6%, josamicina 1.6%, tetraciclina 13.5%, ciprofloxacino 40.5%, ofloxacino 58.4%, eritromicina 54.0% y pristinamicina 8.1% y Kilic y cols (227) también en Turquía obtienen el mayor porcentaje de resistencia frente a ofloxacino, indicando que doxiciclina debería ser de primera elección cuando sea necesario tratamiento empírico.

En nuestro medio, donde los microorganismos aislados más frecuentemente son *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae* y *U.urealyticum* y teniendo en cuenta sus perfiles de resistencia; no estaría recomendado el empleo de quinolonas como tratamiento empírico. El tratamiento con ceftriaxona 125 mg/IM en una sola dosis más azitromicina 1 gr/oral en una sola dosis, propuesto por el CDC (25) sería el más recomendable.

## 1.11.- ACTITUD Y CONOCIMIENTO DEL PACIENTE ANTE LAS ITS

De los pacientes encuestados, más de la mitad (61.8%) han mantenido relaciones sexuales de riesgo, entendiendo como tal el tener más de 1 pareja sexual en los últimos 6 meses y/o el mantener relaciones sexuales con personas del mismo sexo sin preservativo. Aproximadamente el 70% de los pacientes continúan teniendo relaciones de riesgo, a pesar de haber padecido una ITS previa y tener conocimiento de los mecanismos de transmisión de dichas infecciones. Esta situación es significativamente más frecuente en el grupo de pacientes HSH. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Massari y cols (112) que encuentran que el aumento de incidencia de uretritis en Francia es más frecuente entre hombres homo/bisexuales ( $p < 0.001$ ), los pacientes homo/bisexuales eran más jóvenes que los heterosexuales ( $p = 0.04$ ), la mayoría tenían historia de ITS previa ( $p < 0.001$ ) y por lo menos 2 parejas sexuales ( $p < 0.001$ ), indicando que la salud sexual de los hombres en Francia había empeorado y eran necesarias nuevas medidas preventivas urgentes.

En un estudio que examina el riesgo del comportamiento sexual en el contexto de las relaciones sexuales por vía anal sin protección con VIH discordantes y otros factores de riesgo en HSH, encuentran que el uso de preservativo era percibido como una barrera para la intimidad, confianza y espontaneidad. La depresión y la baja autoestima, combinados frecuentemente con el uso de alcohol y otras drogas llevan a tener más riesgos y disminuir el control sobre las estrategias de reducción de riesgos, concluyendo que un cúmulo de razones psicológicas pueden llevar a algunos hombres a mantener relaciones anales sin protección con parejas desconocidas o serodiscordante a pesar del conocimiento de alto riesgo (228).

Nuestros resultados también coinciden con los de otros autores que observan que el conocimiento del riesgo no se traduce en un cambio en el comportamiento, puesto que una significativa proporción continúa realizando prácticas sexuales sin protección a pesar del conocimiento del riesgo de infección por VIH (229).



1.- Se observa una elevada prevalencia de uretritis en nuestra población de estudio, siendo el área de la Comunidad de Madrid con mayor incidencia de uretritis gonocócica, durante los años 2005-2006; debido posiblemente a la accesibilidad y realización de la toma de muestra en el propio laboratorio, con la posibilidad de tener información directa del paciente y poder realizar el cultivo de forma inmediata, lo que conlleva un mejor rendimiento diagnóstico.

2.- Tras la instauración de la técnica diagnóstica de *C.trachomatis* mediante amplificación de ácidos nucleicos, este microorganismo fue el más prevalente productor de uretritis en nuestra área.

3.- En un porcentaje considerable de exudados uretrales se aíslan más de dos especies bacterianas, siendo *U.urealyticum* el microorganismo asociado con mayor frecuencia.

4.- Algunos factores como la edad, la sintomatología y los comportamientos de riesgo pueden orientar hacia el diagnóstico microbiológico y clínico de uretritis.

5.- Los microorganismos de dudosa etiología como productores de uretritis, deben valorarse individualmente, no descartando su posible implicación en la etiología, hasta no haber evaluado tanto la sintomatología como los comportamientos sexuales de riesgo.

6.- En los pacientes HSH con sospecha de uretritis, se debe realizar además estudio serológico de sífilis, Virus Herpes Simplex 1 y 2, Virus de la Hepatitis B y VIH.

7.- En las mujeres, se debe valorar cuidadosamente el aislamiento de algún microorganismo en una muestra de exudado uretral, ya que salvo en el caso de aislamiento de microorganismos reconocidos como productores de uretritis, en el resto no se detectó ninguna asociación ni con la sintomatología, ni con los factores de riesgo; pudiendo ser debida su presencia a otro tipo de infección, como por ejemplo infección urinaria.

8.- La baja Sensibilidad de la tinción de Gram obliga a realizar estudio etiológico de uretritis en todo paciente con clínica, aunque no se observen leucocitos en dicha tinción.

9.- El diagnóstico microbiológico de uretritis por *C.trachomatis* mediante Amplificación de Ácidos Nucleicos ha sustituido a la inmunocromatografía, permitiendo una mejora de la sensibilidad.

10.- Según los estudios de resistencia de *N.gonorrhoeae* obtenidos en nuestra población, no estaría indicado el tratamiento empírico de la uretritis gonocócica con penicilina, tetraciclinas ni quinolonas. *U.urealyticum* presenta un elevado porcentaje de resistencias a quinolonas y mantiene un bajo porcentaje de resistencia a tetraciclinas y azitromicina; por lo que el tratamiento empírico más adecuado en nuestra población sería: Ceftriaxona 125 mg/i.m. en una sola dosis, mas Azitromicina 1 gr/oral en una sola dosis, como aconseja el CDC.

11.- En los pacientes con infecciones de transmisión sexual existe una marcada discrepancia entre el conocimiento, el acceso disponible a la información y la actitud ante las infecciones de transmisión sexual, siendo esta discrepancia más marcada en el grupo de pacientes HSH.

12.- La uretritis, como síndrome encuadrado dentro de las infecciones de transmisión sexual, es un problema de Salud Pública que va en aumento, debido al cambio de los hábitos sexuales, como consecuencia del éxito en el tratamiento de la infección por el VIH, que ha ocasionado una relajación de las medidas de prevención; por lo que es necesario establecer medidas de control y una mayor difusión de información sobre las infecciones de transmisión sexual y sus coinfecciones.



**CEP:** Centro de especialidades periféricas.

**CAP:** Centro de Atención Primaria.

**TEL:** Técnico especialista de Laboratorio.

**ITS :** Infecciones de transmisión sexual.

**VHB:** Virus de la hepatitis B.

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.

**CMV:** Citomegalovirus.

**VPH:** Virus del papiloma humano.

**VHC:** Virus de la hepatitis C.

**UK:** Reino Unido.

**USA:** Estados Unidos de América.

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico.

**SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia humana.

**EIP:** Enfermedad inflamatoria crónica.

**AAN:** Amplificación de ácidos nucleicos.

**UG:** Uretritis gonocócica.

**UNG:** Uretritis no gonocócica.

**HSH:** Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.

**ESSTI:** Sexually Transmitted Infections Surveillance in Europe.

**LOS:** Lipooligosacárido.

**LPS:** Lipopolisacárido.

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

**PFGE:** Electroforesis em gel de campo pulsado.

**AFLP:** Polimorfismo del tamaño de los fragmentos de amplificación.

**CLSI:** Clinical and Laboratory Standards Institute.

**LPMN/C:** Leucocitos polimorfonucleares/campo.

**CDC:** Centres for Disease Control and Prevention.

**CE:** Cuerpo elemental.

**CR:** Cuerpos reticulados.

**LGV:** Linfogranuloma venéreo.

**IFD:** Inmunofluorescencia directa.

**ARN:** Ácido ribonucleico.

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.

**ELISA:** Enzimoimmunoensayo.

**UCC/ml:** Unidades cambiadoras de color/ml.

**RT-PCR:** PCR a tiempo real.

**ADVP:** Adictos a drogas por vía parenteral.

**NHANES:** The Nacional Health and Nutrition Examination Surveys.

**UFC/ml:** Unidades formadoras de colonias/ml.

**CLIA:** Quimioluminiscencia.

**SIM:** Sistema de Información Microbiológica.

**HAART:** Terapia antirretroviral altamente efectiva.

**BLNAR:** Betalactamasa negativa ampicilin resistente.

**ITU:** Infección del tracto urinario.



- (1) Zárte Martín AM. Manifestaciones de la Multiculturalidad en el Centro de Madrid. La ciudad: nuevos procesos, nuevas respuestas; 2003. p. 433-443.
- (2) Perea EJ, Pascual A. Enfermedades de Transmisión Sexual. Uretritis, vulvovaginitis y cervicitis. Ulceras genitales. Enfermedad pélvica inflamatoria. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2005. p. 1249-1262.
- (3) De Schryver A, Meheus A. Epidemiology of sexually transmitted diseases: the global picture. Bull.World Health Organ. 1990;68(5):639-654.
- (4) Vazquez F, Lepe JA, Otero L, Blanco MA, Aznar J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual (2007). Enferm.Infecc.Microbiol.Clin. 2008;26(1):32-37.
- (5) Dicker LW, Mosure DJ, Steece R, Stone KM. Testing for sexually transmitted diseases in U.S. Public health laboratories in 2004. Sex.Transm.Dis. 2007 Jan;34(1):41-46.
- (6) Vall M, Sanz B, Loudeiro E, Armengol P. Infecciones de transmisión sexual más allá de 2000. Med.Clin.(Barc) 2004;122:8-20.
- (7) MacDonel N, Wong T. Canadian Guidelines on sexually transmitted infections, 2006. 2007;176:175-176.
- (8) Robert koch-Institut. Jahresbericht Syphilis. Epidemiologisches Bulletin 2003;35:277-279.

- (9) Bremer V, Marcus U, Hofmann A, Hamouda O. Building a sentinel surveillance system for sexually transmitted infections in Germany, 2003. *Sex.Transm.Infect.* 2005 Apr;81(2):173-179.
- (10) Nusbaum MR, Wallace RR, Slatt LM, Kondrad EC. Sexually transmitted infections and increased risk of co-infection with human immunodeficiency virus. *J.Am.Osteopath.Assoc.* 2004 Dec;104(12):527-535.
- (11) Hellín T, Rodríguez A, Ribera A, Bouza E. Protocolos Clínicos SEIMC nº VIII. Enfermedades de Transmisión Sexual. .
- (12) Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, Shimizu T, Nishiyama N, Hotta H, et al. Incidence of sexually transmitted diseases in Hokkaido, Japan, 1998 to 2001. *J.Infect.Chemother.* 2004 Jun;10(3):163-167.
- (13) Cacho J, Sanz F, Antonia Blanco Mf M, de ETS - Perinatal De SMMC,G. La enfermedad silenciosa por *Chlamydia trachomatis*: necesidad urgente de detección y tratamiento en mujeres. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 2001 Nov;19(9):419-421.
- (14) Perea EJ, Rodríguez A. Infecciones por *N.gonorrhoeae*. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: Ed. Panamericana; 2005. p. 311-319.
- (15) Varela JA, Otero L, García MJ, Palacio V, Carreno F, Cuesta M, et al. Trends in the prevalence of pathogens causing urethritis in Asturias, Spain, 1989-2000. *Sex.Transm.Dis.* 2003 Apr;30(4):280-283.



- (24) Alexander S, Martin IM, Fenton K, Ison CA. The prevalence of proline iminopeptidase negative *Neisseria gonorrhoeae* throughout England and Wales. *Sex.Transm.Infect.* 2006 Aug;82(4):280-282.
- (25) Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006 Aug 4;55(RR-11):1-94.
- (26) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement. M100-S18. 2008;vol 28 N° 1.
- (27) Otero L, Alcalá B, Varela JA, Miguel MD, Vazquez JA, Vazquez F. First isolate of a *Neisseria gonorrhoeae* strain associated with an ofloxacin treatment failure in Spain: case report. *Sex.Transm.Dis.* 2001 Oct;28(10):576-578.
- (28) Alcalá B, Arreaza L, Salcedo C, Antolin I, Borrell N, Cacho J, et al. Molecular characterization of ciprofloxacin resistance of gonococcal strains in Spain. *Sex.Transm.Dis.* 2003 May;30(5):395-398.
- (29) Arreaza L, Vazquez F, Alcalá B, Otero L, Salcedo C, Vazquez JA. Emergence of gonococcal strains with resistance to azithromycin in Spain. *J.Antimicrob.Chemother.* 2003 Jan;51(1):190-191.
- (30) Salvador LA, Sidro LF, Pérez G, Freixenet N, Balanzá A, Bort P. Urethritis y cervicitis. *Guías Clínicas.* 2005; Available at: [Fisterra.com](http://Fisterra.com), 2005.

- (31) Smith R, Copas AJ, Prince M, George B, Walker AS, Sadiq ST. Poor sensitivity and consistency of microscopy in the diagnosis of low grade non-gonococcal urethritis. *Sex.Transm.Infect.* 2003 Dec;79(6):487-490.
- (32) Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM, et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J.Infect.Dis.* 2006 Feb 1;193(3):336-345.
- (33) 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 Jul-Aug;22(4):244-252.
- (34) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reporting of chlamydial infection--Massachusetts, January-June 2003. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 2005 Jun 10;54(22):558-560.
- (35) Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Surveillance 2007. National Overview. 2009; Available at: <http://www.cdc.gov/std/stats07/tables/1.htm>. Accessed January 13, 2009, 2009.
- (36) Cacho J, Diez-Ferrero P, Martinez-Zapico R, Sanchez-Concheiro M. Prevalencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* en la población de Madrid, detectada por una técnica de amplificación de ácido nucleico. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 2005 Jan;23(1):47.
- (37) Spiliopoulou A, Lakiotis V, Vittoraki A, Zavou D, Mauri D. Chlamydia trachomatis: time for screening? *Clin.Microbiol.Infect.* 2005 Sep;11(9):687-689.

- (38) Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Chlamydiaceae*. Microbiología Médica. 5ª ed.: ELSEVIER MOSBY; 2006. p. 463-472.
- (39) Matas L, Saballs M. Infecciones por Clamidas. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1ª ed.: Panamericana; 2005. p. 567-577.
- (40) Schachter J. Clamidas. Davis, B.D.; Dulbecco, R.; Eisen, H.N.; Ginsberg, H.S. en Tratado de Microbiología Clínica. 4ª ed.: MASSON; 1996. p. 669-676.
- (41) Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. N.Engl.J.Med. 2003 Dec 18;349(25):2424-2430.
- (42) Otero L, Lepe JA, Blanco MA, Aznar J, Vazquez F. Utilidad de las técnicas de Biología Molecular en el diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. Enferm.Infecc.Microbiol.Clin. 2008;26(Supl 9):42-49.
- (43) Herrmann B. Update on the new variant of *Chlamydia trachomatis*: prevalence and diagnostics. Euro Surveill. 2008 07/12/2008;13(26):07/12/2008-18913.
- (44) Herrmann B, Törner A, Low N, Klint M, Nilsson A, Velicko I, et al. Emergence and spread of *Chlamydia trachomatis* variant, Sweden. Emerg.Infect.Dis. 2008 Septiembre;14(9):1462-1465.
- (45) Ripa T, Nilsson P. A variant of *Chlamydia trachomatis* with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. 2009; Available at:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3076>. Accessed 07/12/2008, 2006.

(46) García de Lomas J, Rodrigo C. Infecciones por Micoplasmas y Ureaplasmas. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1ª ed.: Panamericana; 2005. p. 556-565.

(47) Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Mycoplasma y Ureaplasma. Microbiología Médica. 5ª ed.; 2006. p. 443-447.

(48) Elias M, Grzesko J, Siejkowski R, Nowicka J, Maczynska B, Goluda M, et al. The presence of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in the cervical canal of uterus. Ginekol.Pol. 2005 Jan;76(1):28-32.

(49) Bakare RA, Oni AA, Umar US, Kehinde AO, Fayemiwo SA, Fasina NA. Ureaplasma urealyticum as a cause of non-gonococcal urethritis: the Ibadan experience. Niger.Postgrad.Med.J. 2002 Sep;9(3):140-145.

(50) Zdrodowska-Stefanow B, Klosowska WM, Ostaszewska-Puchalska I, Bulhak-Koziol V, Kotowicz B. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum infections in male urethritis and its complications. Adv.Med.Sci. 2006;51:254-257.

(51) 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.Venerol. 2003;83(3):175-178.

(52) Maeda S, Deguchi T, Ishiko H, Matsumoto T, Naito S, Kumon H, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* (biovar 1) and *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) in patients with non-

gonococcal urethritis using polymerase chain reaction-microtiter plate hybridization. *Int.J.Urol.* 2004 Sep;11(9):750-754.

(53) Povlsen K, Bjornelius E, Lidbrink P, Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 to nongonococcal urethritis. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2002 Feb;21(2):97-101.

(54) Martin DH. Nongonococcal Urethritis: New Views through the Prism of Modern Molecular Microbiology. *Curr.Infect.Dis.Rep.* 2008 May;10(2):128-132.

(55) Yoshida T, Ishiko H, Yasuda M, Takahashi Y, Nomura Y, Kubota Y, et al. Polymerase chain reaction-based subtyping of *ureaplasma parvum* and *ureaplasma urealyticum* in first-pass urine samples from men with or without urethritis. *Sex.Transm.Dis.* 2005 Jul;32(7):454-457.

(56) Taylor-Robinson D, Furr PM. Update on sexually transmitted mycoplasmas. *Lancet* 1998;351 Suppl 3:12-15.

(57) Keane FE, Thomas BJ, Whitaker L, Renton A, Taylor-Robinson D. An association between non-gonococcal urethritis and bacterial vaginosis and the implications for patients and their sexual partners. *Genitourin.Med.* 1997 Oct;73(5):373-377.

(58) Taylor-Robinson D, Evans RT, Coufalik ED, Prentice MJ, Munday PE, Csonka GW, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in chlamydial and non-chlamydial nongonococcal urethritis. *Br.J.Vener.Dis.* 1979 Feb;55(1):30-35.

- (59) Blaylock MW, Musatovova O, Baseman JG, Baseman JB. Determination of infectious load of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples of human vaginal cells. *J.Clin.Microbiol.* 2004 Feb;42(2):746-752.
- (60) Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium* -- an up-date. *Int.J.STD AIDS* 2002 Mar;13(3):145-151.
- (61) 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 May;41(5):1850-1855.
- (62) 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 Oct;30(10):756-763.
- (63) Jensen JS, Borre MB, Dohn B. Detection of *Mycoplasma genitalium* by PCR amplification of the 16S rRNA gene. *J.Clin.Microbiol.* 2003 Jan;41(1):261-266.
- (64) Svenstrup HF, Jensen JS, Bjornelius E, Lidbrink P, Birkelund S, Christiansen G. Development of a quantitative real-time PCR assay for detection of *Mycoplasma genitalium*. *J.Clin.Microbiol.* 2005 Jul;43(7):3121-3128.
- (65) Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 2004 Jan;18(1):1-11.

- (66) Anagnrius C, Lore B, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex.Transm.Infect.* 2005 Dec;81(6):458-462.
- (67) Andersen B, Sokolowski I, Ostergaard L, Kjolseth Moller J, Olesen F, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex.Transm.Infect.* 2007 Jun;83(3):237-241.
- (68) Bradshaw CS, Denham IM, Fairley CK. Characteristics of adenovirus associated urethritis. *Sex.Transm.Infect.* 2002 Dec;78(6):445-447.
- (69) Tabrizi SN, Ling AE, Bradshaw CS, Fairley CK, Garland SM. Human adenoviruses types associated with non-gonococcal urethritis. *Sex.Health.* 2007 Mar;4(1):41-44.
- (70) Harnett GB, Phillips PA, Gollow MM. Association of genital adenovirus infection with urethritis in men. *Med.J.Aust.* 1984 Sep 15;141(6):337-338.
- (71) Swenson PD, Lowens MS, Celum CL, Hierholzer JC. Adenovirus types 2, 8, and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J.Clin.Microbiol.* 1995 Oct;33(10):2728-2731.
- (72) Vazquez F, Andres MT, Palacio V, Vazquez 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 Mar;14(3):181-185.
- (73) Handsfield HH. Nongonococcal urethritis: a few answers but mostly questions. *J.Infect.Dis.* 2006 Feb 1;193(3):333-335.

(74) Martin DH, Bowie WR. Urethritis in males. Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA et al. Sexually transmitted diseases. 3<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 833-845.

(75) Borchardt KA, al-Haraci S, Maida N. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in a male sexually transmitted disease clinic population by interview, wet mount microscopy, and the InPouch TV test. Genitourin.Med. 1995 Dec;71(6):405-406.

(76) Harindra V, Tobin JM, Underhill G. Opportunistic chlamydia screening; should positive patients be screened for co-infections? Int.J.STD AIDS 2002 Dec;13(12):821-825.

(77) Mindel A, Sutherland S. Antibodies to cytomegalovirus in homosexual and heterosexual men attending an STD clinic. Br.J.Vener.Dis. 1984 Jun;60(3):189-192.

(78) Berry NJ, Burns DM, Wannamethee G, Grundy JE, Lui SF, Prentice HG, et al. Seroepidemiologic studies on the acquisition of antibodies to cytomegalovirus, herpes simplex virus, and human immunodeficiency virus among general hospital patients and those attending a clinic for sexually transmitted diseases. J.Med.Virol. 1988 Apr;24(4):385-393.

(79) Jacobs B, Mayaud P, Chantalucha J, Todd J, Ka-Gina G, Grosskurth H, et al. Sexual transmission of hepatitis B in Mwanza, Tanzania. Sex.Transm.Dis. 1997 Mar;24(3):121-126.

(80) Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V, Duvivier C, Tubiana R, Simon A, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. HIV.Med. 2004 Jul;5(4):303-306.

(81) Osmond DH, Padian NS, Sheppard HW, Glass S, Shiboski SC, Reingold A. Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. *JAMA* 1993 Jan 20;269(3):361-365.

(82) Rooney G, Gilson RJ. Sexual transmission of hepatitis C virus infection. *Sex.Transm.Infect.* 1998 Dec;74(6):399-404.

(83) Ghosn J, Leruez-Ville M, Chaix ML. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Presse Med.* 2005 Aug 27;34(14):1034-1038.

(84) Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S99-105.

(85) Giraudon I, Ruf M, Maguire H, Charlett A, Ncube F, Turner J, et al. Increase in diagnosed newly acquired hepatitis C in HIV-positive men who have sex with men across London and Brighton, 2002-2006: is this an outbreak? *Sex.Transm.Infect.* 2008 Apr;84(2):111-115.

(86) Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS* 2009 Jul 31;23(12):F1-7.

(87) Zetola NM, Engelman J, Jensen TP, Klausner JD. Syphilis in the United States: an update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin.Proc.* 2007 Sep;82(9):1091-1102.

(88) Da Ros CT, Schmitt Cda S. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Asian J.Androl.* 2008 Jan;10(1):110-114.

(89) Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Surveillance 2005. 2006;Appendix:139-150.

(90) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary and secondary syphilis among men who have sex with men--New York City, 2001. MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep. 2002 Sep 27;51(38):853-856.

(91) D'Souza G, Lee JH, Paffel JM. Outbreak of syphilis among men who have sex with men in Houston, Texas. Sex.Transm.Dis. 2003 Dec;30(12):872-873.

(92) Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R, et al. The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. Sex.Transm.Dis. 2005 Apr;32(4):220-226.

(93) Steben M. Genital herpes simplex virus infection. Clin.Obstet.Gynecol. 2005 Dec;48(4):838-844.

(94) Beauman JG. Genital herpes: a review. Am.Fam.Physician 2005 Oct 15;72(8):1527-1534.

(95) 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 Oct 16;337(16):1105-1111.

(96) Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. J.Infect.Dis. 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S3-28.

(97) Fisman DN, Lipsitch M, Hook EW, 3rd, Goldie SJ. Projection of the future dimensions and costs of the genital herpes simplex type 2 epidemic in the United States. *Sex. Transm. Dis.* 2002 Oct;29(10):608-622.

(98) Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006 Aug 23;296(8):964-973.

(99) Guerry SL, Bauer HM, Klausner JD, Branagan B, Kerndt PR, Allen BG, et al. Recommendations for the selective use of herpes simplex virus type 2 serological tests. *Clin. Infect. Dis.* 2005 Jan 1;40(1):38-45.

(100) UNAIDS/WHO. Consultation on STD interventions for preventing HIV. What is the evidence? 2000.

(101) UNAIDS WHO Working Group of Global HIV/AIDS and STD Surveillance. Report of the Global HIV/AIDS epidemic. UNAIDS WHO 2002 December.

(102) Rius C, Binefa G, Casabona J. Epidemiology of HIV/AIDS infection and relationship with other sexually transmitted diseases (STD). Future prospects. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2004 Aug-Sep;22(7):419-429.

(103) European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2002. (Report n° 68).

(104) Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Vigilancia epidemiológica del Sida en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, 2003. Informe semestral n° 1. 2003 primer semestre.

(105) Barrasa A, Castilla J, del Romero J, Pueyo I, de Armas C, Varela JA, et al. Sentinel surveillance of HIV infection in HIV test clinics, Spain 1992-2002. *Euro Surveill.* 2004 May;9(5):27-29.

(106) Rodriguez Lopez FC, Franco-Alvarez de Luna F, Gordillo Urbano RM, Ibarra Gonzalez A, Casal Roman M. Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y patrón de sensibilidad en un periodo de 12 años. *Rev.Esp.Quimioter.* 2005 Jun;18(2):159-167.

(107) Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patogenos Urinario. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea: estudio nacional multicéntrico. *Med.Clin.(Barc)* 2008 Apr 12;130(13):481-486.

(108) Bellido-Blasco JB, Celades-Porcar ME, Tirado-Balaguer MD, Gonzalez-Cano JM, Gil-Ortuno M, Arnedo-Pena A. Estudio de la diarrea infecciosa en Castellon,(EDICS): incidencia poblacional de casos esporadicos en 2004 y comparación con el año 2000. *Med.Clin.(Barc)* 2006 Sep 30;127(12):448-450.

(109) Rodriguez F, Oballe J, Carlos Dominguez J, Soriano G. Predominio de *Campylobacter jejuni* en casos de gastroenteritis bacteriana en adultos. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 2001 Mar;19(3):138-139.

(110) Blanco JE, Blanco M, Alonso MP, Mora A, Dahbi G, Coira MA, et al. Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* isolates from human patients: prevalence in Lugo, Spain, from 1992 through 1999. *J.Clin.Microbiol.* 2004 Jan;42(1):311-319.

(111) Fos S, Vendrell E, Minardi R, Morales MM, Llopis A. Enfermedades parasitarias de origen alimentario más frecuentes en España: incidencia y comparación con las de origen vírico y bacteriano. *Ars Pharmaceutica* 2000;41(3):293-305.

(112) Massari V, Dorleans Y, Flahault A. Persistent increase in the incidence of acute male urethritis diagnosed in general practices in France. *Br.J.Gen.Pract.* 2006 Feb;56(523):110-114.

(113) Kohl KS, Sternberg MR, Markowitz LE, Blythe MJ, Kissinger P, Lafferty WE, et al. Screening of males for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections at STD clinics in three US cities -- Indianapolis, New Orleans, Seattle. *Int.J.STD AIDS* 2004 Dec;15(12):822-828.

(114) Madani TA. Sexually transmitted infections in Saudi Arabia. *BMC Infect.Dis.* 2006 Jan 10;6:3.

(115) Al-Mutairi N, Joshi A, Nour-Eldin O, Sharma AK, El-Adawy I, Rijhwani M. Clinical patterns of sexually transmitted diseases, associated sociodemographic characteristics, and sexual practices in the Farwaniya region of Kuwait. *Int.J.Dermatol.* 2007 Jun;46(6):594-599.

(116) Chavez M, Vargas J, Pueyo I, Valverde A, Serrano MC, Claro R, et al. Incidencia de la infección genitourinaria por *Chlamydia trachomatis* en un centro de ETS estimada mediante detección directa de antígeno. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 2000 Oct;18(8):392-395.

(117) Nogales MC, Castro C, Ramirez M, Pueyo I, Perez L, Jarana R, et al. Diagnóstico de la infección por *Chlamydia trachomatis* en un centro de

diagnóstico y prevención de infecciones de transmisión sexual: evaluación de los exudados cervicales, uretrales y rectales mediante técnica de PCR. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 2007 Jan;25(1):11-15.

(118) LaMontagne DS, Fine DN, Marrazzo JM. Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic men. *Am.J.Prev.Med.* 2003 Jan;24(1):36-42.

(119) Klovstad H, Aavitsland P. *Chlamydia Trachomatis* Infections in Norway, 1986 to 2006, Surveillance Data. *Sex.Transm.Dis.* 2008 Oct 10.

(120) Rietmeijer CA, Hopkins E, Geisler WM, Orr DP, Kent CK. Chlamydia trachomatis positivity rates among men tested in selected venues in the United States: a review of the recent literature. *Sex.Transm.Dis.* 2008 Nov;35(11 Suppl):S8-S18.

(121) Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T, Yasuda M, Tamaki M, Ishiko H, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex.Transm.Dis.* 2004 Mar;31(3):192-195.

(122) Takahashi S, Takeyama K, Miyamoto S, Ichihara K, Maeda T, Kunishima Y, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Ureaplasma parvum* DNAs in urine from asymptomatic healthy young Japanese men. *J.Infect.Chemother.* 2006 Oct;12(5):269-271.

(123) Yu P, Xiong G, Shi X. Study on etiology of nongonococcal urethritis. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999;24(3):242-244.

(124) Schlicht MJ, Lovrich SD, Sartin JS, Karpinsky P, Callister SM, Agger WA. High prevalence of genital mycoplasmas among sexually active young adults with

urethritis or cervicitis symptoms in La Crosse, Wisconsin. *J.Clin.Microbiol.* 2004 Oct;42(10):4636-4640.

(125) Salari MH, Karimi A. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* in men with non-gonococcal urethritis. *East.Mediterr.Health J.* 2003 May;9(3):291-295.

(126) Taylor-Robinson D, Furr PM. Genital mycoplasma infections. *Wien.Klin.Wochenschr.* 1997 Aug 8;109(14-15):578-583.

(127) Coufalik ED, Taylor-Robinson D, Csonka GW. Treatment of nongonococcal urethritis with rifampicin as a means of defining the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Br.J.Vener.Dis.* 1979 Feb;55(1):36-43.

(128) Messing M, Sottnek FO, Biddle JW, Schlater LK, Kramer MA, Kraus SJ. Isolation of *Haemophilus* species from the genital tract. *Sex.Transm.Dis.* 1983 Apr-Jun;10(2):56-61.

(129) Sturm AW. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* from genital-tract specimens with a selective culture medium. *J.Med.Microbiol.* 1986 Jun;21(4):349-352.

(130) Varela JA, Otero L, Junquera ML, Melon S, del Valle A, Vazquez F. Investigación de infecciones de transmisión sexual en varones heterosexuales asintomáticos pareja de mujeres con neoplasia cervical intraepitelial. *Actas Dermosifiliogr.* 2006 Jun;97(5):319-322.

- (131) Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Engstfeld J. Studies on the aetiology of non-gonococcal urethritis (author's transl). *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1982 Aug 20;107(33):1227-1231.
- (132) Ivanov YB. Microbiological features of persistent nonspecific urethritis in men. *J.Microbiol.Immunol.Infect.* 2007 Apr;40(2):157-161.
- (133) Nicolas X, Granier H, Le Guen P, Chapalain JC, Rouby Y, Talarmin F. *Streptococcus pyogenes*: a rare etiology of non-gonococcal urethritis and balanitis in the adult. *Med.Mal.Infect.* 2006 Mar;36(3):170-171.
- (134) Sena AC, Miller WC, Hobbs MM, Schwebke JR, Leone PA, Swygard H, et al. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin.Infect.Dis.* 2007 Jan 1;44(1):13-22.
- (135) Hobbs MM, Lapple DM, Lawing LF, Schwebke JR, Cohen MS, Swygard H, et al. Methods for detection of *Trichomonas vaginalis* in the male partners of infected women: implications for control of trichomoniasis. *J.Clin.Microbiol.* 2006 Nov;44(11):3994-3999.
- (136) Maeda S, Kubota Y, Senda Y, Tamaki M, Yasuda M, Deguchi T. Failure to detect urethral *Trichomonas vaginalis* in Japanese men with or without urethritis. *Int.J.Urol.* 2006 Nov;13(11):1418-1420.
- (137) Rietmeijer CA, Patnaik JL, Judson FN, Douglas JM, Jr. Increases in gonorrhea and sexual risk behaviors among men who have sex with men: a 12-year trend analysis at the Denver Metro Health Clinic. *Sex.Transm.Dis.* 2003 Jul;30(7):562-567.

(138) Dirección General de Salud Pública y Alimentación de la Comunidad de Madrid e Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid 2007. Objetivo 7. Reducir las Enfermedades Transmisibles. 2007;Objetivo 7:248-319.

(139) Van der Bij AK, Geskus RB, Fennema HS, Adams K, Coutinho RA, Dukers NH. No evidence for a sustained increase in sexually transmitted diseases among heterosexuals in Amsterdam, the Netherlands: a 12-year trend analysis at the sexually transmitted disease outpatient clinic, Amsterdam. *Sex.Transm.Dis.* 2007 Jul;34(7):461-467.

(140) Karabay O, Topcuoglu A, Kocoglu E, Gurel S, Gurel H, Ince NK. Prevalence and antibiotic susceptibility of genital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in a university hospital in Turkey. *Clin.Exp.Obstet.Gynecol.* 2006;33(1):36-38.

(141) Zdrodowska-Stefanow B, Klosowska WM, Ostaszewska-Puchalska I, Bulhak-Koziol V, Kotowicz B. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infection in women with urogenital diseases. *Adv.Med.Sci.* 2006;51:250-253.

(142) Koch A, Bilina A, Teodorowicz L, Stary A. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in patients with sexually transmitted diseases. *Wien.Klin.Wochenschr.* 1997 Aug 8;109(14-15):584-589.

(143) Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex.Transm.Infect.* 2005 Feb;81(1):73-78.

- (144) Kahn RH, Mosure DJ, Blank S, Kent CK, Chow JM, Boudov MR, et al. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* prevalence and coinfection in adolescents entering selected US juvenile detention centers, 1997-2002. *Sex.Transm.Dis.* 2005 Apr;32(4):255-259.
- (145) Bruce AW, Chadwick P, Hassan A, VanCott GF. Recurrent urethritis in women. *Can.Med.Assoc.J.* 1973 Apr 21;108(8):973-976.
- (146) Bodley-Tickell AT, Olowokure B, Bhaduri S, White DJ, Ward D, Ross JD, et al. Trends in sexually transmitted infections (other than HIV) in older people: analysis of data from an enhanced surveillance system. *Sex.Transm.Infect.* 2008 Aug;84(4):312-317.
- (147) Tan HH, Wong ML, Chan RK. An epidemiological and knowledge, attitudes, beliefs and practices study of sexually transmitted infections in older men. *Singapore Med.J.* 2006 Oct;47(10):886-891.
- (148) Newman LM, Berman SM. Epidemiology of STD disparities in African American communities. *Sex.Transm.Dis.* 2008 Dec;35(12 Suppl):S4-12.
- (149) Kuo WH, St Lawrence JS. Sexual behaviour and self-reported sexually transmitted diseases (STDs): comparison between White and Chinese American young people. *Cult.Health.Sex.* 2006 Jul-Aug;8(4):335-349.
- (150) Gaydos CA, Kent CK, Rietmeijer CA, Willard NJ, Marrazzo JM, Chapin JB, et al. Prevalence of *Neisseria Gonorrhoeae* among men screened for *Chlamydia Trachomatis* in four United States cities, 1999-2003. *Sex.Transm.Dis.* 2006 May;33(5):314-319.

- (151) Jakopanec I, Borgen K, Aavitsland P. The epidemiology of gonorrhoea in Norway, 1993-2007: past victories, future challenges. *BMC Infect.Dis.* 2009 Mar 19;9:33.
- (152) Delpech V, Martin IM, Hughes G, Nichols T, James L, Ison CA. Epidemiology and clinical presentation of gonorrhoea in England & Wales: Findings from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme 2001-2006. *Sex.Transm.Infect.* 2009 Apr 20.
- (153) Huhn GD, McIntyre AF, Broad JM, Holmes SW, Studzinski A, Rabins C, et al. Factors associated with newly diagnosed HIV among persons with concomitant sexually transmitted diseases. *Sex.Transm.Dis.* 2008 Aug;35(8):731-737.
- (154) Allen K, Guy R, Leslie D, Goller J, Medland N, Roth N, et al. The rise of infectious syphilis in Victoria and the impact of enhanced clinical testing. *Aust.N.Z.J.Public Health* 2008 Feb;32(1):38-42.
- (155) Ruan Y, Luo F, Jia Y, Li X, Li Q, Liang H, et al. Risk Factors for Syphilis and Prevalence of HIV, Hepatitis B and C among Men Who Have Sex with Men in Beijing, China: Implications for HIV Prevention. *AIDS.Behav.* 2008 Dec 12.
- (156) Leber A, MacPherson P, Lee BC. Epidemiology of infectious syphilis in Ottawa. Recurring themes revisited. *Can.J.Public Health* 2008 Sep-Oct;99(5):401-405.
- (157) Hopkins S, Lyons F, Coleman C, Courtney G, Bergin C, Mulcahy F. Resurgence in infectious syphilis in Ireland: an epidemiological study. *Sex.Transm.Dis.* 2004 May;31(5):317-321.

(158) Lee HC, Ko NY, Lee NY, Chang CM, Ko WC. Seroprevalence of viral hepatitis and sexually transmitted disease among adults with recently diagnosed HIV infection in Southern Taiwan, 2000-2005: upsurge in hepatitis C virus infections among injection drug users. *J.Formos.Med.Assoc.* 2008 May;107(5):404-411.

(159) Azariah S, Perkins N. Risk factors and characteristics of patients with gonorrhoea presenting to Auckland Sexual Health Service, New Zealand. *N.Z.Med.J.* 2007 Apr 13;120(1252):U2491.

(160) Middleton MG, Grulich AE, McDonald AM, Donovan B, Hocking JS, Kaldor JM. Could sexually transmissible infections be contributing to the increase in HIV infections among men who have sex with men in Australia? *Sex.Health.* 2008 Jun;5(2):131-140.

(161) Vall-Mayans M, Casals M, Vives A, Loureiro E, Armengol P, Sanz B. Reemergencia de la sífilis infecciosa en varones homosexuales y coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Barcelona, 2002-2003. *Med.Clin.(Barc)* 2006 Jan 28;126(3):94-96.

(162) Menendez B, Ballesteros J, Clavo P, del Romero J. Aumento de la sífilis y de la infección gonocócica en varones homosexuales o bisexuales en Madrid. *Med.Clin.(Barc)* 2005 Nov 26;125(19):756.

(163) de Ory F, Echevarría JM, Pachon I, Ramirez R. Seroprevalencia frente al virus herpes simplex tipo 2 en población adulta de la comunidad de Madrid. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 2000 Oct;18(8):420-421.

(164) Varela JA, Garcia-Corbeira P, Aguanell MV, Boceta R, Ballesteros J, Aguilar L, et al. Herpes simplex virus type 2 seroepidemiology in Spain: prevalence and seroconversion rate among sexually transmitted disease clinic attendees. *Sex.Transm.Dis.* 2001 Jan;28(1):47-50.

(165) Brugha R, Keersmaekers K, Renton A, Meheus A. Genital herpes infection: a review. *Int.J.Epidemiol.* 1997 Aug;26(4):698-709.

(166) Roest RW, van der Meijden WI, van Dijk G, Groen J, Mulder PG, Verjans GM, et al. Prevalence and association between herpes simplex virus types 1 and 2-specific antibodies in attendees at a sexually transmitted disease clinic. *Int.J.Epidemiol.* 2001 Jun;30(3):580-588.

(167) Lafferty WE. The changing epidemiology of HSV-1 and HSV-2 and implications for serological testing. *Herpes* 2002 Jul;9(2):51-55.

(168) Cusini M, Cusan M, Parolin C, Scioccati L, Decleva I, Mengoli C, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 infection among attendees of a sexually transmitted disease clinic in Italy. *Italian Herpes Forum. Sex.Transm.Dis.* 2000 May;27(5):292-295.

(169) Suligoi B, Calistri A, Cusini M, Palu G, Italian Herpes Management Forum. Seroprevalence and determinants of herpes simplex type 2 infection in an STD clinic in Milan, Italy. *J.Med.Virol.* 2002 Jul;67(3):345-348.

(170) Cowan FM, Copas A, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Herpes simplex virus type 1 infection: a sexually transmitted infection of adolescence? *Sex.Transm.Infect.* 2002 Oct;78(5):346-348.

(171) Jin F, Prestage GP, Mao L, Kippax SC, Pell CM, Donovan B, et al. Transmission of herpes simplex virus types 1 and 2 in a prospective cohort of HIV-negative gay men: the health in men study. *J.Infect.Dis.* 2006 Sep 1;194(5):561-570.

(172) Smit C, Pfrommer C, Mindel A, Taylor J, Spaargaren J, Berkhout B, et al. Rise in seroprevalence of herpes simplex virus type 1 among highly sexual active homosexual men and an increasing association between herpes simplex virus type 2 and HIV over time (1984-2003). *Eur.J.Epidemiol.* 2007;22(12):937-944.

(173) Ali F, Abdel-Aziz A, Helmy MF, Abdel-Mobdy A, Darwish M. Prevalence of certain sexually transmitted viruses in Egypt. *J.Egypt.Public Health Assoc.* 1998;73(3-4):181-192.

(174) Rai RR, Mathur A, Mathur D, Udawat HP, Nepalia S, Nijhawan S, et al. Prevalence of occult hepatitis B & C in HIV patients infected through sexual transmission. *Trop.Gastroenterol.* 2007 Jan-Mar;28(1):19-23.

(175) Gilson RJ, de Ruiter A, Waite J, Ross E, Loveday C, Howell DR, et al. Hepatitis B virus infection in patients attending a genitourinary medicine clinic: risk factors and vaccine coverage. *Sex.Transm.Infect.* 1998 Apr;74(2):110-115.

(176) McMillan A. The changing prevalence of hepatitis B virus infection among men who have sex with men who attended a sexually transmitted infections clinic in Edinburgh, Scotland between 1989 and 2003. *Int.J.STD AIDS* 2006 Aug;17(8):539-542.

(177) Thomas DL, Cannon RO, Shapiro CN, Hook EW,3rd, Alter MJ, Quinn TC. Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infections among

non-intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *J.Infect.Dis.* 1994 May;169(5):990-995.

(178) Pando MA, Bautista CT, Maulen S, Duranti R, Marone R, Rey J, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus, viral hepatitis (B and C), treponema pallidum, and human T-cell lymphotropic I/II virus among men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina. *Sex.Transm.Dis.* 2006 May;33(5):307-313.

(179) Diamond C, Thiede H, Perdue T, Secura GM, Valleroy L, Mackellar D, et al. Viral hepatitis among young men who have sex with men: prevalence of infection, risk behaviors, and vaccination. *Sex.Transm.Dis.* 2003 May;30(5):425-432.

(180) Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L, et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill.* 2008 May 29;13(22):18888.

(181) Watts DM, Corwin AL, Omar MA, Hyams KC. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus in Somalia. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 1994 Jan-Feb;88(1):55-56.

(182) Nakashima K, Kashiwagi S, Hayashi J, Noguchi A, Hirata M, Kajiyama W, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among female prostitutes and patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan. *Am.J.Epidemiol.* 1992 Nov 1;136(9):1132-1137.

(183) Stary A, Kopp W, Hofmann H, Heller-Vitouch C, Kunz C. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus in sexually transmitted disease risk groups. *Sex.Transm.Dis.* 1992 Sep-Oct;19(5):252-258.

(184) Edelenyi-Pinto M, Carvalho AP, Nogueira C, Ferreira Junior O, Schechter M. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in populations at low and high risk for sexually transmitted diseases in Rio de Janeiro. *Mem.Inst.Oswaldo Cruz* 1993 Apr-Jun;88(2):305-307.

(185) Cohen DE, Russell CJ, Golub SA, Mayer KH. Prevalence of hepatitis C virus infection among men who have sex with men at a Boston community health center and its association with markers of high-risk behavior. *AIDS Patient Care STDS* 2006 Aug;20(8):557-564.

(186) Buffington J, Murray PJ, Schlanger K, Shih L, Badsgard T, Hennessy RR, et al. Low prevalence of hepatitis C virus antibody in men who have sex with men who do not inject drugs. *Public Health Rep.* 2007;122 Suppl 2:63-67.

(187) Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Delaroque-Astagneau E, Desenclos JC, Dominguez S, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill.* 2005 May;10(5):115-117.

(188) Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005 Jun 10;19(9):969-974.

(189) Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin.Infect.Dis.* 2005 Aug 1;41(3):395-402.

(190) Staras SA, Flanders WD, Dollard SC, Pass RF, McGowan JE,Jr, Cannon MJ. Influence of sexual activity on cytomegalovirus seroprevalence in the United States, 1988-1994. *Sex.Transm.Dis.* 2008 May;35(5):472-479.

(191) Embil JA, Pereira LH, MacNeil JP, Manley KM, Haase D. Levels of cytomegalovirus seropositivity in homosexual and heterosexual men. *Sex.Transm.Dis.* 1988 Apr-Jun;15(2):85-87.

(192) Coester CH, Avonts D, Colaert J, Desmyter J, Piot P. Syphilis, hepatitis A, hepatitis B, and cytomegalovirus infection in homosexual men in Antwerp. *Br.J.Vener.Dis.* 1984 Feb;60(1):48-51.

(193) Drew WL, Mintz L, Miner RC, Sands M, Ketterer B. Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men. *J.Infect.Dis.* 1981 Feb;143(2):188-192.

(194) Kryger P, Gerstoff J, Pedersen NS, Nielsen JO. Increased prevalence of cytomegalovirus antibodies in homosexual men with syphilis: relation to sexual behaviour. *Scand.J.Infect.Dis.* 1984;16(4):381-384.

(195) Coutinho RA, Wertheim-van Dillen P, Albrecht-van Lent P, Nagelkerke N, Kuipers H, van Bentum-van Haagen A, et al. Infection with cytomegalovirus in homosexual men. *Br.J.Vener.Dis.* 1984 Aug;60(4):249-252.

(196) Loveday C, Pomeroy L, Weller IV, Quirk J, Hawkins A, Williams H, et al. Human immunodeficiency viruses in patients attending a sexually transmitted disease clinic in London, 1982-7. *BMJ* 1989 Feb 18;298(6671):419-422.

(197) Cleghorn FR, Jack N, Murphy JR, Edwards J, Mahabir B, Paul R, et al. HIV-1 prevalence and risk factors among sexually transmitted disease clinic attenders in Trinidad. *AIDS* 1995 Apr;9(4):389-394.

(198) Mmbaga EJ, Hussain A, Leyna GH, Mnyika KS, Sam NE, Klepp KI. Prevalence and risk factors for HIV-1 infection in rural Kilimanjaro region of Tanzania: implications for prevention and treatment. *BMC Public Health* 2007 Apr 19;7:58.

(199) Brown AE, Sadler KE, Tomkins SE, McGarrigle CA, LaMontagne DS, Goldberg D, et al. Recent trends in HIV and other STIs in the United Kingdom: data to the end of 2002. *Sex.Transm.Infect.* 2004 Jun;80(3):159-166.

(200) Hurtado I, Alastrue I, Ferreros I, del Amo J, Santos C, Tasa T, et al. Trends in HIV testing, serial HIV prevalence and HIV incidence among people attending a Center for AIDS Prevention from 1988 to 2003. *Sex.Transm.Infect.* 2007 Feb;83(1):23-28.

(201) Nunez-Troconis JT. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in different gynecologic diseases. *Invest.Clin.* 1999 Mar;40(1):9-24.

(202) Geisler WM, Yu S, Hook EW,3rd. Chlamydial and gonococcal infection in men without polymorphonuclear leukocytes on gram stain: implications for diagnostic approach and management. *Sex.Transm.Dis.* 2005 Oct;32(10):630-634.

(203) Iwuji CC, Reeves I, Nambiar K, Richardson D. Diagnostic utility of urethral smears in predicting urethral chlamydia in HIV-infected men. *Int.J.STD AIDS* 2008 Nov;19(11):741-743.

(204) Yu JT, Tang WY, Lau KH, Chong LY, Lo KK. Asymptomatic urethral infection in male sexually transmitted disease clinic attendees. *Int.J.STD AIDS* 2008 Mar;19(3):155-158.

(205) García L, Avellaneda A, Ramos V, Hernandez J, Herrera N. Costo hospitalario de la enfermedad inflamatoria pélvica. *Rev Med Electron* 2003;25. n° 4:julio-agosto 2003.

(206) Utilidad del tamizaje de la infección por clamidia en hombres. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2008;23(5):357-358.

(207) Howell MR, Quinn TC, Brathwaite W, Gaydos CA. Screening women for *chlamydia trachomatis* in family planning clinics: the cost-effectiveness of DNA amplification assays. *Sex.Transm.Dis.* 1998 Feb;25(2):108-117.

(208) Taylor-Robinson D, Robinson AJ. DNA methods should be used to detect *Chlamydia trachomatis*. *BMJ* 1998 Nov 28;317(7171):1525.

(209) Perea EJ, Garcia-Lopez JL, Martin R, Calmet M, Cisterna R, Estebanez V, et al. Sensibilidad a antimicrobianos de 402 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en 7 ciudades de España. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 1991 Dec;9(10):619-623.

(210) Berron S, Vazquez JA, Gimenez MJ, de la Fuente L, Aguilar L. In vitro susceptibilities of 400 Spanish isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to gemifloxacin

and 11 other antimicrobial agents. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000 Sep;44(9):2543-2544.

(211) Kobayashi I, Kanayama A, Saika T, Nishida M, Nakayama H, Tanaka M, et al. Tendency toward increase in the frequency of isolation of beta-lactamase-nonproducing *Neisseria gonorrhoeae* exhibiting penicillin resistance, and recent emergence of multidrug-resistant isolates in Japan. *J.Infect.Chemother.* 2003 Jun;9(2):126-130.

(212) 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 Jan;51(1):153-156.

(213) Wang SA, Harvey AB, Conner SM, Zaidi AA, Knapp JS, Whittington WL, et al. Antimicrobial resistance for *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988 to 2003: the spread of fluoroquinolone resistance. *Ann.Intern.Med.* 2007 Jul 17;147(2):81-88.

(214) Australian Gonococcal Surveillance Programme. Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2007. *Commun.Dis.Intell.* 2008 Jun;32(2):227-231.

(215) Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Priputnevich T, Vachnina T, et al. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005-2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex.Transm.Infect.* 2008 Aug;84(4):285-289.

(216) Martin IM, Hoffmann S, Ison CA, ESSTI Network. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial

susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. J.Antimicrob.Chemother. 2006 Sep;58(3):587-593.

(217) Bala M, Ray K, Gupta SM, Muralidhar S, Jain RK. Changing trends of antimicrobial susceptibility patterns of *Neisseria gonorrhoeae* in India and the emergence of ceftriaxone less susceptible *N. gonorrhoeae* strains. J.Antimicrob.Chemother. 2007 Sep;60(3):582-586.

(218) Tanaka M, Nakayama H, Huruya K, Konomi I, Irie S, Kanayama A, et al. Analysis of mutations within multiple genes associated with resistance in a clinical isolate of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced ceftriaxone susceptibility that shows a multidrug-resistant phenotype. Int.J.Antimicrob.Agents 2006 Jan;27(1):20-26.

(219) Ota KV, Jamieson F, Fisman DN, Jones KE, Tamari IE, Ng LK, et al. Prevalence of and risk factors for quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in Ontario. CMAJ 2009 Feb 3;180(3):287-290.

(220) Farhi D, Hotz C, Poupet H, Gerhardt P, Morand P, Poyart C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* antibiotic resistance in Paris, 2005 to 2007: implications for treatment guidelines. Acta Derm.Venereol. 2009;89(5):484-487.

(221) Perea EJ, Garcia MC, Clavijo MJ, Piedrola G, Campos J, Garcia-Rodriguez JA, et al. Resistencias en *Haemophilus influenzae* en España. Segundo estudio (1990). Enferm.Infecc.Microbiol.Clin. 1993 Jan;11(1):19-28.

(222) Canós M, Gobernado M. Resistencia de *Haemophilus sp* a la ampicilina: un problema en continuo crecimiento. Rev Esp Quimioter 1994;7(4):274-278.

(223) Garcia-Cobos S, Campos J, Cercenado E, Roman F, Lazaro E, Perez-Vazquez M, et al. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* decreased, except for beta-lactamase-negative amoxicillin-resistant isolates, in parallel with community antibiotic consumption in Spain from 1997 to 2007. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2008 Aug;52(8):2760-2766.

(224) Seral C, Suarez L, Rubio-Calvo C, Gomez-Lus R, Gimeno M, Coronel P, et al. In vitro activity of cefditoren and other antimicrobial agents against 288 *Streptococcus pneumoniae* and 220 *Haemophilus influenzae* clinical strains isolated in Zaragoza, Spain. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 2008 Oct;62(2):210-215.

(225) Garcia-Cobos S, Campos J, Lazaro E, Roman F, Cercenado E, Garcia-Rey C, et al. Ampicillin-resistant non-beta-lactamase-producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2007 Jul;51(7):2564-2573.

(226) Kechagia N, Bersimis S, Chatzipanagiotou S. Incidence and antimicrobial susceptibilities of genital mycoplasmas in outpatient women with clinical vaginitis in Athens, Greece. *J.Antimicrob.Chemother.* 2008 Jul;62(1):122-125.

(227) Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basar H, Batislam E. Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn.J.Infect.Dis.* 2004 Feb;57(1):17-20.

(228) Elam G, Macdonald N, Hickson FC, Imrie J, Power R, McGarrigle CA, et al. Risky sexual behaviour in context: qualitative results from an investigation into

risk factors for seroconversion among gay men who test for HIV. *Sex. Transm. Infect.* 2008 Nov;84(6):473-477.

(229) de Souza CT, Bastos FI, Lowndes CM, Szwarcwald CL, dos Santos EM, De Castilho EA, et al. Perception of vulnerability to HIV infection in a cohort of homosexual/bisexual men in Rio de Janeiro, Brazil. Oswaldo Cruz Foundation STD/HIV Prevention Group. *AIDS Care* 1999 Oct;11(5):567-579.