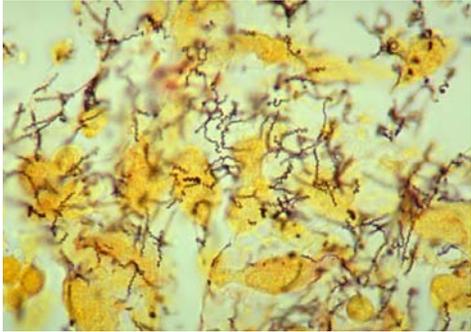
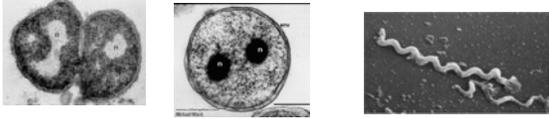


### Infecciones de transmisión sexual bacterianas



María Angélica Martínez Tagle, MSc, Ph.D

### ¿ Qué tienen en común las bacterias de transmisión sexual?



*N. gonorrhoeae*   *C. trachomatis*   *T. pallidum*

- Son bacterias gramnegativas
- Lábilas a condiciones ambientales
  - No hay reservorio ambiental
- No dejan inmunidad duradera
- Se transmiten por vía sexual y vertical

### Instantánea

**Chlamydia**

- Bacteria intracelular obligada
- Dos formas de vida: una infectante y la otra replicativa
- 60-80% infecciones asintomáticas y persistentes.
- Mecanismo inmunopatológico de daño a nivel tubario



**Neisseria**

- Bacteria intracelular facultativa
- Causa infecciones agudas con abundante secreción purulenta
- Su LPS (endotoxina) es fuertemente quimiotáctico



**T. pallidum**

- No cultivable
- Se desliza ágilmente por los tejidos por flagelos internos
- Causa la sífilis, Infección sistémica, de curso crónico y potencialmente mortal



### Vigilancia Universal



| Año   | Población  | Nº casos | Tasa  |
|-------|------------|----------|-------|
| 1981  | 11.318.558 | 12.836   | 113,4 |
| 1982  | 11.492.291 | 11.613   | 99,3  |
| 1983  | 11.671.524 | 12.289   | 105,3 |
| 1984  | 11.855.655 | 12.758   | 107,6 |
| 1985  | 12.046.884 | 12.400   | 102,9 |
| 1986  | 12.246.720 | 13.525   | 110,4 |
| 1987  | 12.454.160 | 13.066   | 104,9 |
| 1988  | 12.666.946 | 10.809   | 85,3  |
| 1989  | 12.882.918 | 8.411    | 65,3  |
| 1990  | 13.178.782 | 7.277    | 55,2  |
| 1991  | 13.422.010 | 7.176    | 53,5  |
| 1992  | 13.665.241 | 5.554    | 40,6  |
| 1993  | 13.908.473 | 4.205    | 30,2  |
| 1994  | 14.151.708 | 3.664    | 25,9  |
| 1995  | 14.394.940 | 2.836    | 19,7  |
| 1996  | 14.595.504 | 2.688    | 18,4  |
| 1997  | 14.796.076 | 2.318    | 15,7  |
| 1998  | 14.996.647 | 2.264    | 15,1  |
| 1999  | 15.197.213 | 2.390    | 15,7  |
| 2000  | 15.397.784 | 2.485    | 16,1  |
| 2001  | 15.571.879 | 2.155    | 13,8  |
| 2002  | 15.745.583 | 2.014    | 12,8  |
| 2003  | 15.919.479 | 1.901    | 11,9  |
| 2004  | 16.093.378 | 1.718    | 10,7  |
| 2005  | 16.267.278 | 1.601    | 9,8   |
| 2006  | 16.432.674 | 1.313    | 8,0   |
| 2007* | 16.598.074 | 1.258    | 7,6   |

Tasa por 100.000 hab. Fuente: Boletín ENO  
\*informe preliminar



Normas manejo y tratamiento ITS, Chile, 2008  
Rev Chil Infectol 2009; 26: 174-90

### Género Neisseria

- El género *Neisseria* incluye especies patógenas (exógenas) y especies comensales de las mucosas nasofaríngea y urogenital
- Especies patógenas:
  - *N. gonorrhoeae*
  - *N. meningitidis*
- Especies comensales:
  - *N. lactamica* y varias otras



*N. gonorrhoeae*

### Estructura y fisiología



- Diplococos gramnegativos como granos de café
- Poseen LPS trunco (LOS) responsable de las manifestaciones clínicas
- Aerobios
- Requieren CO2 para su cultivo



### Manifestaciones clínicas



- Infecciones localizadas en mucosas
  - Uretral
  - Cervical
  - Rectal, Conjuntival y Faringea
- Diseminación por contigüidad
  - Enfermedad inflamatoria pelviana
- Infección gonocócica diseminada
  - Dermatitis-artritis
- Transmisión vertical

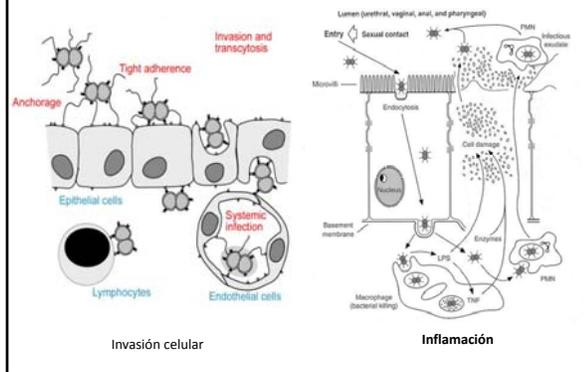
### *Neisseria gonorrhoeae* Conjuntivitis neonatal



- 0 a <3% en la actualidad
- Se adquiere al pasar por el canal del parto
- Breve período de incubación seguido por conjuntivitis purulenta
- Sin tratamiento puede causar ulceración y perforación corneal
- Prevención:
  - Atención de la gestante
  - En el neonato: Profilaxis ocular con colirio de cloranfenicol

Pediatrics 2008; 121: 2007-153  
Rev Arg Microbiol 2005; 37: 139-41  
cdc.gov

### Patogenia de la infección gonocócica



### Diagnóstico de *N. gonorrhoeae*

- Cultivo (fortalezas)
  - Especificidad
  - Procedimiento estandarizado
  - Costo adecuado
  - Permite coleccionar cepas para vigilancia epidemiológica
- Desventajas
  - Menor sensibilidad que las técnicas comerciales

### Muestras clínicas apropiadas para el cultivo de *N. gonorrhoeae*

| Diagnóstico en: | Muestras clínicas                   | Medio de cultivo |
|-----------------|-------------------------------------|------------------|
| Hombres         | Secreción uretral (recto, faringe)  | Thayer-Martin    |
| Mujeres         | Secreción cervical (recto, faringe) | Thayer-Martin    |
| IGD             | Cérvix, Uretra                      | Thayer-Martin    |
|                 | L. articular                        | Chocolate        |
|                 | Sangre (hemocultivo)                |                  |

### Cultivo en agar Thayer Martin



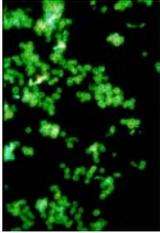
### Identificación *Neisseria gonorrhoeae*

Diagnóstico confirmatorio

- Pruebas de utilización de azúcares
- Métodos fenotípicos comerciales
- Técnicas inmunológicas
- Técnicas moleculares

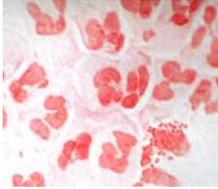


Método fenotípico comercial



Envío de cepas al ISP

### Examen microscópico directo

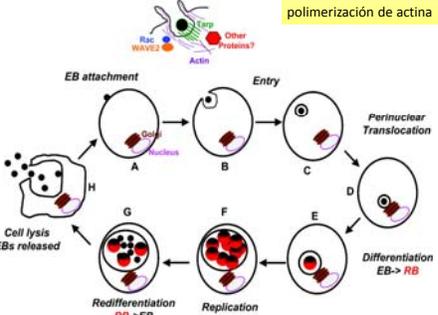


Diplococos Gram (-) intracelulares en leucocitos PMN

- Utilidad diagnóstica en Uretritis (gonorrea)
  - Sensibilidad: <95%
  - Especificidad: >99%
- Mujer:
  - Rendimiento: 50-70%
- Rectal
  - Rendimiento: 50-80%, con visualización
  - 40-60% sin visualización

### Ciclo de multiplicación de *C. trachomatis*

PNAS 2004;101:5947-48

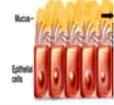


**TARP:**

- Proteína efectora del SSTIII inyectada en el citosol del hospedero
- Fosforilada por el hospedero
- Promueve el reclutamiento y la polimerización de actina

### Manifestaciones clínicas

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Hombres               | Uretritis                                |
| Mujeres               | Cervicitis                               |
| Adultos ambos géneros | Conjuntivitis<br>Faringitis<br>Proctitis |
| Neonatos              | Conjuntivitis<br>Neumonía                |



**Infección cervical**  
(70-80% asintomática)

40% ascendente ↓ meses años

Enfermedad inflamatoria pélvica (E.I.P.)

Consecuencias

- Infertilidad tubaría
- Embarazos ectópicos

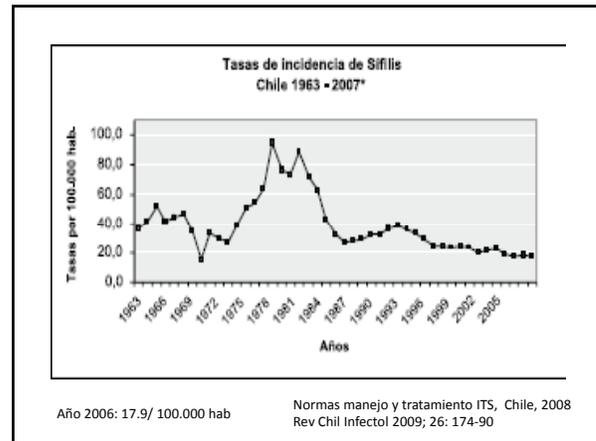
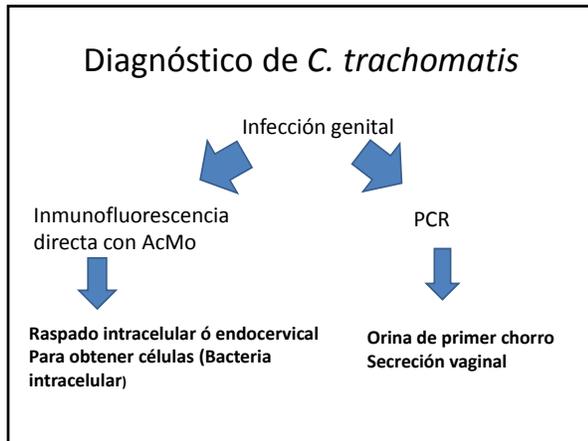
Ovalle A, Martínez MA. Infecciones genitales. E. Guzmán (Ed). Selección de temas en Ginecoobstetricia. 2008, p. 875-923.

### *C. trachomatis* Epidemiología

- Bacteria de transmisión sexual más frecuente en el mundo (OMS, 2001)
- En EUA 5%-25% de los adolescentes sexualmente activos están infectados con *C. trachomatis*
- En los países en vías de desarrollo el diagnóstico del agente es Síndromico
  - El diagnóstico etiológico de *C. trachomatis* es caro debido a su naturaleza intracelular
  - Hay subdiagnóstico debido a la alta frecuencia de infecciones asintomáticas
- En Chile existe 3,8 a 10% de prevalencia en mujeres adolescentes

### Epidemiología de la infección neonatal por *C. trachomatis*

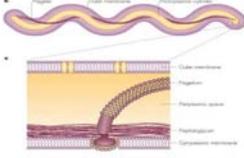
- Causa frecuente de conjuntivitis y neumonía neonatal de transmisión vertical en países en desarrollo
- Riesgo de desarrollar infección neonatal en niños expuestos al nacimiento:
- Conjuntivitis: 8% y 44%
- Neumonía: 0% a 17%



### *Treponema pallidum*

#### Estructura

- Familia *Spirochaetaceae*
- Espiroqueta 6-15 µm longitud x 0,2 µm diámetro
- Se observan en campo oscuro
- Espacio periplásmico con delgada capa de PG
- Membrana externa con escasas proteínas integrales
- Endoflagelos

### *T. pallidum*

#### Fisiología

- Genoma pequeño: 1.14 MB (1000 ORF)
- Obtención de E° por glicolisis: (2 ATP)
- Carecen de ciclo de Krebs y de cadena respiratoria
- No sintetiza cofactores enzimáticos, nucleótidos, aminoácidos ni ácidos grasos
- Muere fuera del hospedero por:
- Nula capacidad metabólica
- Sensible al stress oxidativo
  - No detoxifica radicales reactivos de O<sub>2</sub>
- Carece de respuesta al stress térmico (sensible a la temperatura)

### Patogénesis

“Multiplica en el sitio de entrada con invasión tisular y diseminación hematógica y linfática”

- ¿ Cómo lo logra?
  - Activación de la expresión de MMP1 (colagenasa) en la piel
  - Adhesinas a MEC (fibronectina y laminina).
  - Propulsión flagelar



### Manifestaciones clínicas

(Láminas del CDC, USA, capítulos libro ITS on-line)

*Syphilitic chancre (28)*  
*Shows patches on tongue in secondary syphilis (13)*  
*Condylomata lata lesions of secondary syphilis (13)*

### Sífilis congénita

- Infección transplacentaria del feto
- Transmisión de la madre al feto
  - 70% en sífilis primaria
  - 90 - 100% en sífilis secundaria
  - 30% en sífilis latente
- Se clasifica en precoz y tardía según se manifieste antes ó después de los dos años de vida
- Sigue siendo un problema relevante de salud pública
- Existe un programa serológico de sífilis en la embarazada para prevenir la infección congénita

26

### Control serológico para Sífilis en la gestante

- Pruebas no treponémicas de acuerdo al siguiente esquema:
- **Primer examen:** Primer control de embarazo
- **Segundo examen:** A las 24 semanas de gestación
- **Tercer examen:** Entre las 32 y 34 semanas de gestación
- **Cuarto examen:** En la madre al momento de ingresar a la Maternidad o en el parto
- **De salir reactivo se debe realizar examen en sangre periférica al Recién nacido**

### Diagnóstico serológico

- Durante la sífilis se generan dos tipos de anticuerpos
- Ac No treponémicos
  - Corresponden a IgM e IgG dirigidos a la cardiolipina
  - La cardiolipina es un fosfolípido presente en las membranas celulares de los mamíferos y se libera cuando hay daño celular. La cardiolipina también está presente en la pared del *T. pallidum*
- Anticuerpos treponémicos que son específicos contra *T. pallidum*

### Técnicas serológicas No treponémicas

- Las técnicas más utilizadas incluyen:
  - VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)
  - RPR (Rapid Plasma Reagin)
- El antígeno está compuesto por una solución que contiene cardiolipina, colesterol y lecitina
- La mezcla Ag-Ac permanece en solución y los reactantes no son visibles el test se denomina floculación y no aglutinación
  - VDRL Lectura microscópica
  - RPR Lectura macroscópica

### Pruebas no treponémicas: RPR

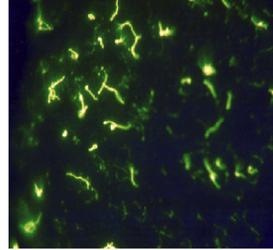
#### Floculación macroscópica en tarjeta

The diagram illustrates the RPR test procedure: 1. A hand uses a pipette to add reagent to a well. 2. A hand uses a pipette to add plasma to a well. 3. A hand uses a pipette to mix the contents. 4. The mixture is placed on a card with a grid. 5. The card is rotated to show the results. The results are shown as two wells: 'Negative' (clear) and 'Positive' (floculent). Below the diagram, two circular wells are shown with red circles around them, representing the macroscopic appearance of the test results.

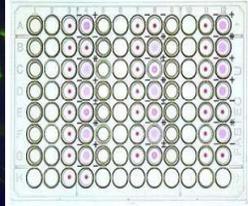
### Especificidad de los test No-treponémicos

- Como la reacción serológica no es específica de la sífilis puede aparecer en otras circunstancias clínicas como enfermedades autoinmunes, mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales, tuberculosis, embarazo
- Se deben confirmar con Test treponémicos

### Pruebas treponémicas



FTA-ABS: "Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption"



MHA-TP: "Micro-hemagglutination-Treponema pallidum"

### Usos de las técnicas serológicas para sífilis

- **Los test No treponémicos** se emplean en el screening de la sífilis y para el monitoreo del tratamiento, porque los Ac disminuyen con el tratamiento y el tiempo
- **Los test treponémicos** se emplean en la confirmación del diagnóstico y en la sífilis tardía cuando la sensibilidad de los test No treponémicos disminuye. No sirven para seguir la evolución de la enfermedad