

En nuestro medio, desconocemos la prevalencia de infección asintomática por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en pacientes con infección por el VIH. Se sabe que la incidencia de infecciones de transmisión sexual se ha multiplicado por cinco en los últimos años, siendo el colectivo de varones homosexuales infectados por el VIH el más afectado. Los nuevos métodos basados en las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos han aumentado la sensibilidad facilitando el diagnóstico.

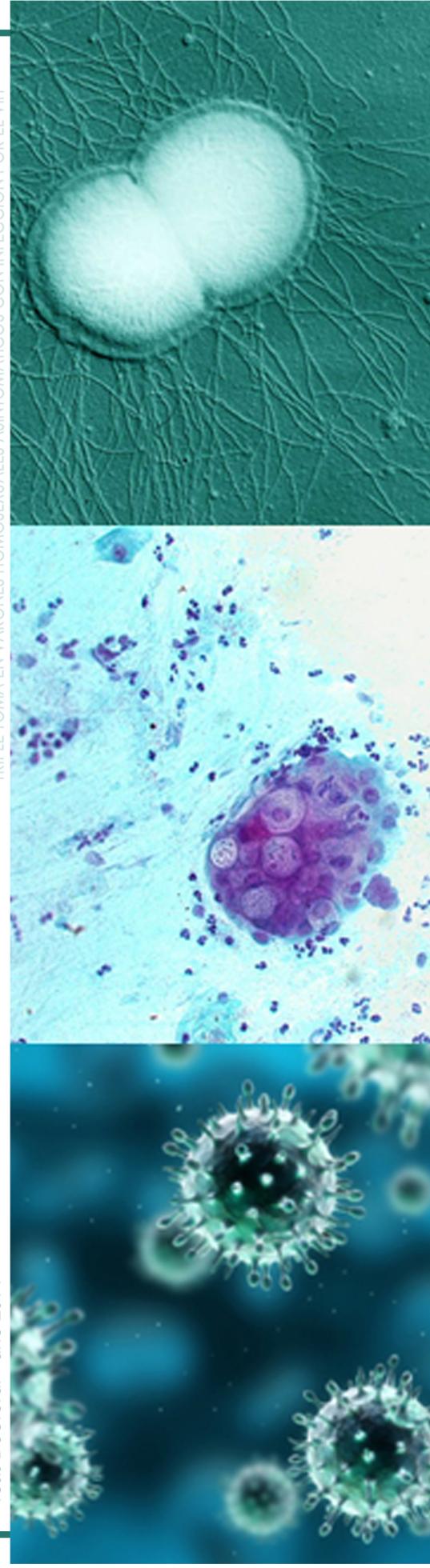
El conocimiento de la prevalencia de infección asintomática por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en los pacientes VIH y sus factores asociados puede permitir identificar a los pacientes con mayor riesgo y podría plantear realizar en esa población un programa de cribado sistemático.



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Dermatología

Isabel A. Pérez Hernández
Tesis Doctoral - año 2014

PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS Y NEISSERIA GONORRHOEAE MEDIANTE TRIPLE TOMA EN VARONES HOMOSEXUALES ASINTOMÁTICOS CON INFECCIÓN POR EL VIH



PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* Y *NEISSERIA GONORRHOEAE* MEDIANTE TRIPLE TOMA EN VARONES HOMOSEXUALES ASINTOMÁTICOS CON INFECCIÓN POR EL VIH

Tesis Doctoral

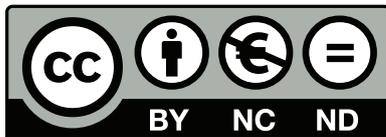
Isabel A. Pérez Hernández
Málaga, 2014



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: Isabel A. Pérez Hernández

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología



**PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* Y
NEISSERIA GONORRHOEAE MEDIANTE TRIPLE TOMA EN VARONES
HOMOSEXUALES ASINTOMÁTICOS CON INFECCIÓN POR EL VIH**

Isabel Ascensión Pérez Hernández

Tesis doctoral, 2014

Facultad de Medicina

Dpto. Medicina y Dermatología



D. **JESÚS SANTOS GONZÁLEZ**, profesor asociado del Departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga

CERTIFICA

Que Dña. Isabel Ascensión Pérez Hernández, ha obtenido y estudiado personalmente bajo su dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral, titulada “Prevalencia de infección por *Chlamydia tracomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* mediante triple toma en varones homosexuales asintomáticos con infección por el VIH”, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo el que suscribe, revisado la presente Tesis Doctoral y estando conforme para que sea juzgada.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente CERTIFICADO, en Málaga a 31 de julio de dos mil catorce.

Dr. Jesús Santos González

Director

Facultad de Medicina

Dpto. Medicina y Dermatología



D^a. **ROSARIO PALACIOS MUÑOZ**, profesora asociada del Departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga

CERTIFICA

Que Dña. Isabel Ascensión Pérez Hernández, ha obtenido y estudiado personalmente bajo su dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral, titulada “Prevalencia de infección por *Chlamydia tracomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* mediante triple toma en varones homosexuales asintomáticos con infección por el VIH”, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo el que suscribe, revisado la presente Tesis Doctoral y estando conforme para que sea juzgada.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente CERTIFICADO, en Málaga a 31 de julio de dos mil catorce.

Dra. Rosario Palacios Muñoz

Directora

Facultad de Medicina

Dpto. Medicina y Dermatología



D^a. **MARÍA VICTORIA GARCÍA LÓPEZ**, profesora asociada del Departamento de Microbiología de la Universidad de Málaga

CERTIFICA

Que Dña. Isabel Ascensión Pérez Hernández, ha obtenido y estudiado personalmente bajo su dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral, titulada “Prevalencia de infección por *Chlamydia tracomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* mediante triple toma en varones homosexuales asintomáticos con infección por el VIH”, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo el que suscribe, revisado la presente Tesis Doctoral y estando conforme para que sea juzgada.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente CERTIFICADO, en Málaga a 31 de julio de dos mil catorce.

Dra. María Victoria García López

Directora

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado de un proyecto de investigación en el que ha habido muchas personas implicadas a las que querría mostrar mi agradecimiento:

En primer lugar quería agradecer de manera especial a mi director y codirectora, los Dres. **Jesús Santos González** y **Rosario Palacios Muñoz**, por sus ánimos, valiosas correcciones y disponibilidad absoluta, de quienes he aprendido no sólo en lo profesional sino también en lo humano. Por la confianza que me han demostrado, haberme brindado tantas oportunidades y abrirme horizontes y caminos en estos años.

A **María Victoria García López**, codirectora, por su inestimable ayuda en el apartado de Microbiología, por el análisis de las muestras y su orientación continua, sin la que este proyecto no habría sido posible.

A **Olga González**, de Fimabis, por la ayuda con parte del análisis estadístico.

A mis compañeros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, los Dres. **Manuel Márquez Solero**, **Enrique Nuño Álvarez** y **Josefa Ruiz Morales**, que han colaborado para poder citar a los pacientes.

A Dña. **Isabel Domínguez** y Dña. **Remedios Meléndez**, por su paciencia y atención durante todo el proceso de reclutamiento y recogida de muestras en el Hospital de Día.

A la Dra. **Carmen María González Domenech**, con quien he compartido el trabajo diario de este año así como los nervios y las alegrías en las comunicaciones en los congresos. Para mí ha sido desde el principio un ejemplo vivo de constancia y esfuerzo para alcanzar nuevos retos y también una muy buena amiga.

A todos los **compañeros del laboratorio** del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) donde he pasado tantas horas en el último año.

A mis **padres y hermana**, por su apoyo y ánimos en todas las fases de mi formación, por sus consejos unas veces y sus silencios otras, estimulando con el empuje y ejemplo diarios y estando presentes siempre.

Finalmente, **a todos los pacientes** con infección por el VIH de la consulta de Infecciosas del Hospital Virgen de la Victoria. Aquí se recoge parte de sus vidas y experiencias, a veces tan dolorosas, y de su afán de superación en la batalla diaria.

A todos ellos, y a todas esas personas que han estado ahí de forma distinta, gracias.

A mis padres y a mi hermana

A mi familia

***No para de roer. Oscuramente
va por las dulces venas, engañada,
abriendo al corazón la bocanada
que segaré la vida de repente.***

*Oscuridad adentro.
José Antonio Muñoz Rojas.*

De la presente tesis doctoral se han extraído las siguientes comunicaciones a congresos:

Pérez-Hernández IA, Gallegos JM, Palacios R, García MV, Santos J. “¿Es recomendable el cribado de infección asintomática por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en varones homosexuales con infección por el VIH?”. V Congreso Nacional GeSIDA, Sitges 2013.

Pérez-Hernández IA, González-Domenech CM, Ramírez A, Palacios R, Santos J. “Conductas sexuales en varones homosexuales con infección por el VIH”. XV Congreso SAEI, Jaén 2013.

Pérez-Hernández IA, Palacios R, González-Doménech CM, García V, Márquez M, Clavijo E et al. Should Screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in HIV-Men who have Sex with Men be Recommended? HIV Therapy Glasgow 2014, Glasgow 2014.

ÍNDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	3
1.1 Visión histórica de la infección por el VIH	3
1.2 Epidemiología de la infección por el VIH	5
1.3 Patogenia de la infección por el VIH	10
1.4 Historia natural de la infección por el VIH	12
1.5 Tratamiento antirretroviral (TAR)	14
II. Infecciones de transmisión sexual (ITS)	17
2.1 Epidemiología de las ITS.	17
2.2 Infección por <i>Chlamydia tracomatis</i>	23
2.2.1. Clínica	25
2.2.2. Diagnóstico microbiológico	25
2.2.3. Tratamiento	26
2.3 Infección por <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	26
2.3.1. Clínica	27
2.3.2. Diagnóstico microbiológico	28
2.3.3. Tratamiento	29
2.4 Técnicas de Amplificación de los Ácidos Nucleicos	30
III. ITS en pacientes con infección por el VIH	32
3.1. Impacto de otras ITS en la infección por el VIH	32
3.2. Impacto de la infección por el VIH en otras ITS	34
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	37

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	41
I. Objetivo principal	43
II. Objetivo secundario	43
III. Objetivos específicos	43
IV. Formulación de la hipótesis	43
PACIENTES Y MÉTODOS	45
I. Diseño	47
II. Ámbito del estudio y centros participantes	47
III. Población de estudio	47
IV. Selección de sujetos	47
V. Definición de variables	48
VI. Recogida de datos	51
VII. Recogida de muestras	52
VIII. Procesamiento de las muestras	53
IX. Cálculo del tamaño muestral	56
X. Aspectos éticos	56
XI. Análisis estadístico	57
RESULTADOS	59
I. Análisis descriptivo de la cohorte	61
1.1. Características demográficas de los pacientes	61
1.2. Características relacionadas con la infección VIH	62
1.3. Infecciones de transmisión sexual	64
1.4. Conductas sexuales de la cohorte	65
1.5. Prevalencia y características de la infección por <i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i>	69

II. Contraste entre pacientes con y sin coinfección por	
<i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i>	72
2.1. Análisis univariante	72
2.2. Análisis multivariante	75
DISCUSIÓN	77
I. Descripción de la muestra	79
1.1. Aceptación de la participación en el estudio	79
1.2. Características demográficas	80
1.3. Características relacionadas con la infección VIH	80
1.4. Infecciones de transmisión sexual	81
1.5. Conductas sexuales y drogas recreativas	82
1.6. Prevalencia y características de la infección por	
<i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i>	84
II. Factores asociados a la infección por <i>C. trachomatis</i> y	
<i>N. gonorrhoeae</i>	86
CONCLUSIONES	89
BIBLIOGRAFÍA	93
ANEXOS	115

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estimación de adultos y niños con infección por el VIH en 2013	6
Figura 2. Mecanismos de transmisión de la infección por el VIH	7
Figura 3. Tendencia de VIH en Norteamérica y Europa occidental	8
Figura 4. Categorías de Transmisión por año en Andalucía	10
Figura 5. Ciclo replicativo del VIH	12
Figura 6. Fases de la infección por el VIH	13
Figura 7. Diagnósticos microbiológicos de ITS. España 1995-2011	18
Figura 8. Prevalencia anual y número de casos de sífilis en HSH	19
Figura 9. Distribución de los diagnósticos por <i>C. trachomatis</i> en 2011	20
Figura 10. Distribución de los diagnósticos por <i>N. gonorrhoeae</i> en 2011	22
Figura 11. Ciclo vital de <i>C. trachomatis</i>	24
Figura 12. Resistencias a cefixima en Europa	29
Figura 13. Torundas y medio de transporte utilizados	52
Figura 14. <i>Cobas X y Z 480 Roche diagnostics</i>	55
Figura 15. Distribución etaria de los pacientes en el momento del estudio	61
Figura 16. Regiones de origen de los pacientes	62
Figura 17. Prevalencia de <i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i>	70
Figura 18. Número de muestras positivas según la localización	71

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos Antirretrovirales	15
Tabla 2. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas, 2014	16
Tabla 3. Infección gonocócica. España 1995-2011	22
Tabla 4. Pautas de TAR	64
Tabla 5. Antecedentes de ITS de los pacientes encuestados	65
Tabla 6. Número de parejas distintas en las relaciones sexuales	66
Tabla 7. Tipo de relaciones sexuales	67
Tabla 8. Frecuencia de uso del preservativo por subgrupos	67
Tabla 9. Tipos de drogas recreativas utilizadas por los pacientes	68
Tabla 10. Muestras positivas por germen y localización	70
Tabla 11. Contraste entre pacientes con y sin infección por CT y/o NG	73

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir potenciado con ritonavir
AZT	Zidovudina
CAI	Coito anal insertivo
CAR	Coito anal receptivo
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CE	Cuerpo elemental de <i>C. trachomatis</i>
CEACAM	Molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario
<i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
CT	<i>Chlamydia trachomatis</i>
COBI	Cobicistat
CR	Cuerpo reticulado de <i>C. trachomatis</i>
CV	Carga viral del VIH
ddC	Zalcitabina

ddl	Didanosina
DHHS	<i>Department of Health and Human Services</i>
DRV	Darunavir
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
EFV	Efavirenz
ETV	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTC	Emtricitabina
GeSIDA	Grupo de estudio de SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
gp120	Glicoproteína 120
gp41	Glicoproteína 41
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HTX	Heterosexuales
IDV	Indinavir
INI	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos

ITINAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos
ITS	Infecciones de transmisión sexual
LPV	Lopinavir
LTR	<i>Long Terminal Repeat</i>
MALT	<i>Mucose-associated lymphoid tissue</i>
<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
NG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA
PCR	Reacción de Cadena de la Polimerasa
PDE-5	Inhibidores de la fosfodiesterasa 5
PMN	Polimorfonucleares
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina
SAEI	Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SQV	Saquinavir

TAAN	Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos
TAR	Tratamiento Antirretroviral
TARGA	Terapia antirretroviral de gran actividad
TDF	Tenofovir
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
UGC	Unidad de Gestión Clínica
UNAIDS	Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la Inmuno Deficiencia Humana
VHS-1	Virus del herpes simple tipo 1
VHS-2	Virus del herpes simple tipo 2
VPH	Virus del Papiloma Humano

INTRODUCCIÓN

I. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

1.1 Visión histórica de la infección por el VIH

Desde que se diagnosticaron los primeros pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hace más de treinta años ^{1,2}, esta enfermedad se ha convertido en uno de los mayores retos sanitarios a nivel mundial. Tan solo dos años después de que se publicaran los primeros casos describiendo los síntomas del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue descubierto el retrovirus causante de la enfermedad por los equipos del Dr. Montagnier del Instituto Pasteur³ y del Dr. Gallo del Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda en 1984^{4,5} y se introdujeron métodos diagnósticos serológicos a la vez que se iniciaban campañas de prevención a distintos niveles^{6,7}.

A pesar de los esfuerzos realizados desde el inicio de la enfermedad, la infección se ha ido extendiendo a nivel mundial convirtiéndose en una verdadera pandemia⁸. Aunque han disminuido las nuevas infecciones de forma global, se mantiene el número de nuevos diagnósticos e incluso aumenta en regiones de Oriente Medio, Norte de África, Europa del Este, Asia Central y algunos otros países en vías de desarrollo, hasta alcanzar más de 35 millones de personas infectadas en todo el mundo según el informe de ONUSIDA de 2013⁹. África es el continente más afectado con un 70% de las nuevas infecciones en el año 2012 y el único en el que predomina la infección en la población femenina con alta incidencia en mujeres jóvenes y adolescentes¹⁰.

Pero no solo podemos hablar de regiones mundiales sino que debemos referirnos también a grupos poblacionales con frecuentes conductas de riesgo como son los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)¹¹. En ellos no solo se mantienen estables las cifras de infección sino que aumentan de manera progresiva y en ocasiones se comportan como verdaderos brotes epidémicos^{11,12}. En los países occidentales los HSH son el grupo de riesgo en el que ocurre la mayoría de los nuevos diagnósticos en el momento actual^{12,13}.

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha cambiado de forma radical la esperanza de vida en los pacientes con infección por el VIH en los últimos años, reduciendo el número de eventos oportunistas y la mortalidad, convirtiendo esta infección en una enfermedad crónica¹⁴. De este modo, en los países donde el TAR es asequible, han aumentado los problemas derivados de la comorbilidad producida por las neoplasias no defensorias de SIDA, la coinfección por virus hepatotropos^{15,16}, y el aumento de factores de riesgo cardiovascular¹⁷, sin poder despreciar la alta incidencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) en esta población¹⁸. No obstante, como avalan los estudios de la cohorte D:A:D y los de la cohorte española CoRIS, los eventos defensorios de SIDA siguen teniendo importancia a día de hoy y son la principal causa de mortalidad en estos pacientes^{15,16}.

Actualmente los mayores esfuerzos preventivos se dirigen al diagnóstico y tratamiento precoces del VIH para todos los pacientes; incluso se aconseja el tratamiento para la prevención¹⁹ en todos los pacientes independientemente de

la situación inmunoviológica como sostienen las guías americanas del Department of Health and Human Services (DHHS)²⁰ y también apoya la última actualización de las guías de TAR del Grupo de estudio de SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (GeSida-SEIMC) para evitar la propagación del virus²¹.

Recientemente han sido descritos casos clínicos, aun escasos y controvertidos, relacionados con la curación funcional de esta infección. Son los casos del “paciente Berlín”, paciente con infección por el VIH a quien se le realizó un trasplante de células madre CCR5 Δ 32/ Δ 32 en el contexto de una leucemia mieloide aguda y que ha condicionado que, a pesar de estar sin TAR, el paciente mantenga carga viral (CV) indetectable²² y el “bebé Mississippi” que tras el diagnóstico de infección por el VIH de transmisión vertical, a las pocas horas del nacimiento se le inicia TAR que posteriormente abandona, permaneciendo con CV indetectable²³ durante algún tiempo, aunque pocos meses después vuelve a ser detectable.

En cuanto a la vacuna, aunque se han realizado importantes avances, parece que falta tiempo aun para disponer de ella²⁴.

1.2. Epidemiología de la infección por el VIH

Se estima que en el año 2012 unos 35 millones de personas vivían en todo el mundo infectados por el VIH, de los cuales hasta el 50% desconoce su estado serológico en algunos países⁹. De estos, una parte está en seguimiento

y una proporción menor en tratamiento, que se estima en menos de 13 millones del total de los infectados²⁵. Hay grandes diferencias entre distintas regiones y países, siendo África subsahariana el área de mayor prevalencia (figura 1)²⁵, aunque también donde se ha registrado el mayor descenso de nuevas infecciones desde la década de los noventa¹⁰. Al mismo tiempo, gracias a la mayor cobertura de TAR en muchos países, cada vez son menos los fallecimientos por causas relacionadas con el SIDA al año, aunque los eventos definitorios de SIDA siguen siendo la primera causa de *éxitus* en este grupo⁹.

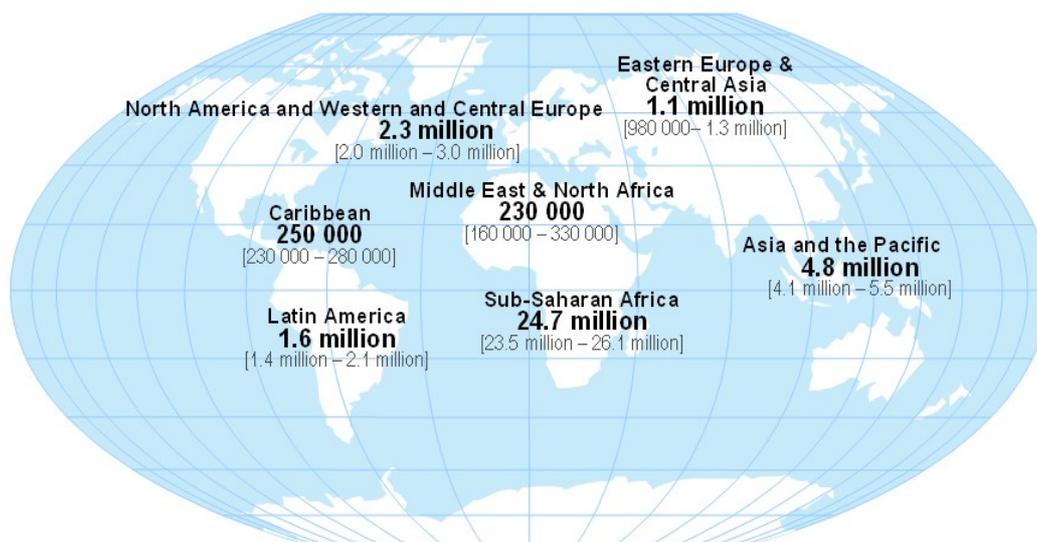


Figura 1. Estimación de adultos y niños con la infección por el VIH en 2013. ONUSIDA 2014²⁵.

El VIH se transmite a través de sangre y productos plasmáticos, semen, secreciones vaginales y cervicales y por la leche materna, siendo por tanto tres los mecanismos de transmisión descritos: la transmisión parenteral, la transmisión sexual y la transmisión vertical (figura 2)²⁵. La vía de transmisión

sexual es la responsable de la mayor propagación en todo el mundo^{9,26}, especialmente la heterosexual (HTX), permaneciendo estable el porcentaje de mujeres infectadas en los últimos años. La mitad de las personas con la infección que son mayores de 15 años son mujeres, aunque hasta el 80% de ellas están en África subsahariana y en el Caribe. Sabemos igualmente, según el informe de ONUSIDA, que la mitad de los nuevos diagnósticos a nivel mundial son en niños y jóvenes entre los 15 y 24 años¹⁰.

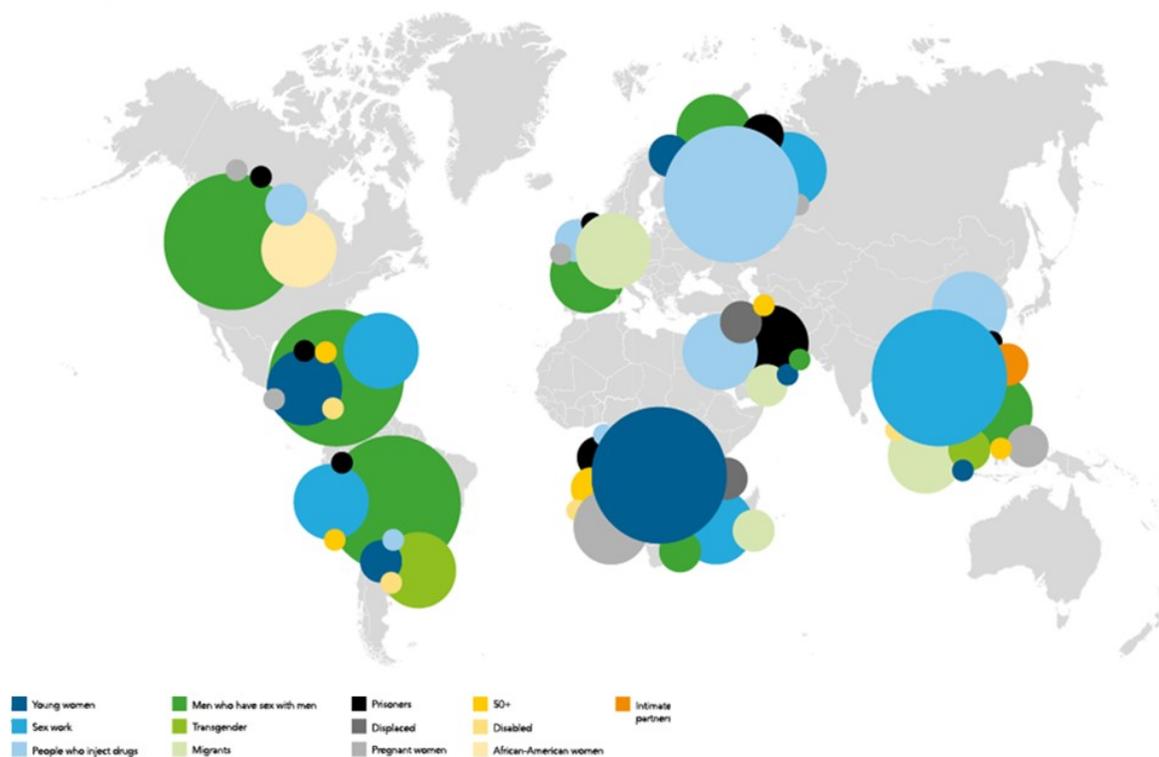


Figura 2. Mecanismos de transmisión de la infección por el VIH. *Young women*: mujeres jóvenes; *sex work*: prostitución; *people who inject drugs*: UDVP; *men who have sex with men*: HSH; *transgender*: transexuales; *migrants*: inmigrantes; *prisoners*: encarcelados; *displaced*: desplazados; *pregnant women*: embarazadas; *disabled*: discapacitados; *african-american women*: mujeres afroamericanas; *intimate partners*: parejas íntimas. ONUSIDA 2014²⁵.

Los esfuerzos por evitar la transmisión vertical en los países en vías de desarrollo están dando sus frutos habiendo disminuido casi un 25% en el último periodo analizado en África subsahariana al ofertar el TAR al mayor número posible de madres⁹.

En Europa la situación es completamente distinta. La mayoría de contagios se produce por vía sexual²⁷, con especial importancia entre los HSH en los países de la Unión Europea. Entre los países vecinos, Europa del Este, el número de transmisiones entre UDVP crece de manera alarmante²⁷. La mortalidad global ha descendido como en el resto de países occidentales donde gracias al TAR la infección por el VIH es ahora una enfermedad crónica (figura 3)²⁸.

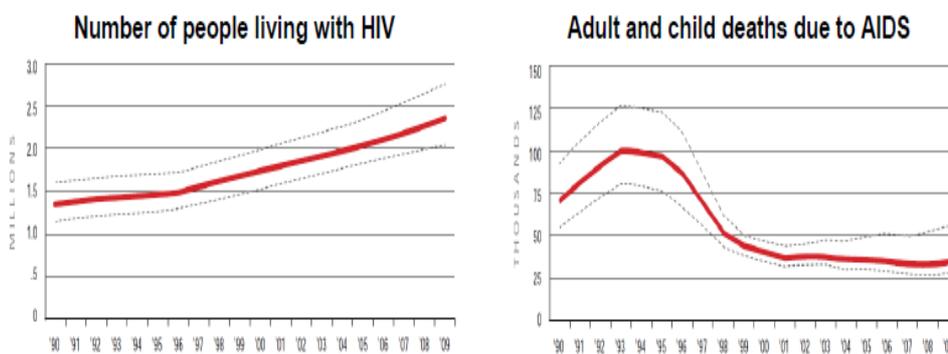


Figura 3. Tendencia de VIH en Norteamérica y Europa occidental. Número de personas infectadas por VIH y mortalidad relacionada con SIDA. Las líneas continuas representan la mejor estimación, las discontinuas representan los rangos. Informe Global, ONUSIDA 2010²⁸.

En el caso de España, los datos recogidos en 2012 por el Centro Nacional de Epidemiología muestran que los nuevos diagnósticos se realizan

fundamentalmente en HSH de edad media en torno a los 35 años, seguida de la infección por contactos HTX y representando los UDVP tan solo un 5% del total de los nuevos infectados²⁹, aunque si nos fijamos en la prevalencia y no solo en los nuevos diagnósticos, más del 15% de los pacientes infectados por el VIH pertenecen al grupo de UDVP³⁰. La tasa de nuevos diagnósticos es similar a la del resto de países de Europa Occidental y casi la mitad de los pacientes se diagnostican tardíamente con una cifra de linfocitos CD4 inferior a 350 cél/ μ L^{3 29}.

En la encuesta de prevalencia a nivel hospitalario andaluz de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) de 2012 (figura 4) se observa que, entre los pacientes encuestados, la mayor parte de nuevos diagnósticos se realiza en HSH (hasta un 68%), con un gran descenso en el número de infecciones en UDVP, como ocurre en el resto del territorio nacional y están tratados casi el 90% de los pacientes en seguimiento³¹. En los últimos años se ha conseguido disminuir el retraso diagnóstico en esta Comunidad Autónoma según muestra el estudio de López³² pero sigue estando en cifras superiores al 50% similar a lo que ocurre en el resto de España²⁹.

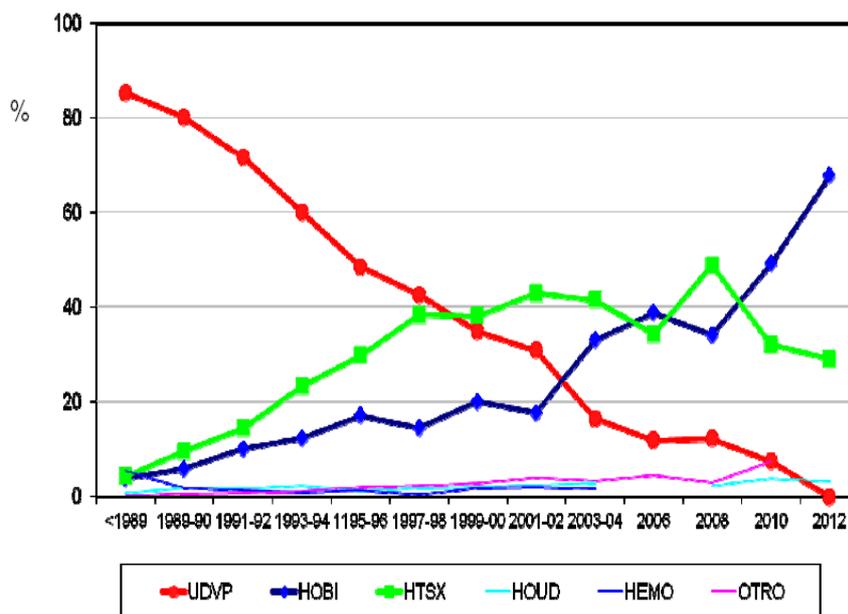


Figura 4. Categorías de Transmisión por año en Andalucía.

Encuesta de Prevalencia de 2012 de la SAEI³¹.

1.3. Patogenia de la infección por el VIH

El VIH pertenece a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirus* clasificado en dos tipos, VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es el más virulento y prevalente a nivel mundial. El virión es esférico, de 80-120 nm de diámetro, compuesto de dos copias de ARN que codifican los genes del virus y rodeado de una cápside formada por la proteína p24. Ésta, a su vez, está rodeada por una envuelta formada por una bicapa lipídica con origen en la célula del huésped. Las proteínas de la envuelta se organizan en espículas que son estructuras formadas por tres glicoproteínas de superficie (gp120) y tres proteínas transmembrana (gp41)³³. El ciclo replicativo comienza con la unión de

la glicoproteína gp120 (región V1) a la superficie de la célula receptora mediante la proteína CD4, expresada fundamentalmente en los linfocitos T-helper del sistema inmune y en la superficie de los monocitos y macrófagos y las células dendríticas y de Langerhans. Una vez que la proteína gp120 se une a CD4 sufre un cambio de conformación que facilita su unión a uno de los dos principales correceptores celulares (CCR5 y CXCR4), ambos pertenecientes a una proteína G de siete dominios transmembrana y el uso de uno u otro determina el tropismo celular del virus. La fusión con la célula huésped ocurre posteriormente a través de la expresión de la molécula gp41, atravesando así la membrana plasmática de la célula diana. Una vez en el interior celular se produce la decapsidación del genoma y la síntesis del ADN a partir del ARN mediante la transcriptasa inversa. El ADN se integra en el núcleo de la célula huésped donde puede permanecer latente o replicarse -con la ayuda de los factores de transcripción Rel/NF-KB- tanto de manera controlada como masiva. Los nuevos ARN terminan su proceso de maduración en el citoplasma y son posteriormente liberados como viriones maduros con capacidad infectiva^{33,34} (figura 5).

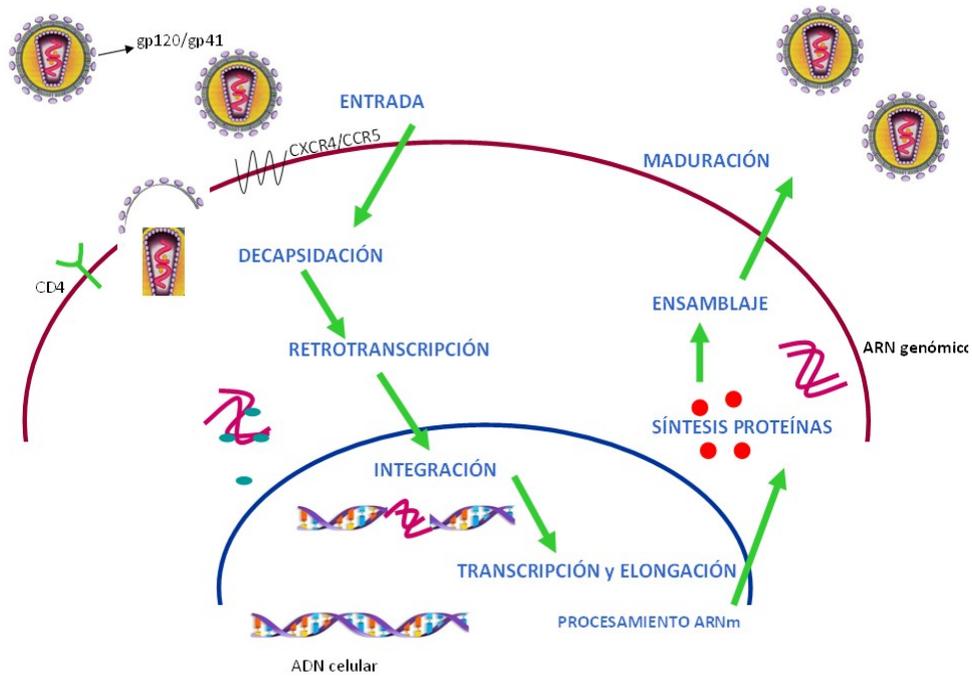


Figura 5. Ciclo replicativo del VIH.

1.4. Historia natural de la infección por el VIH

La mayor parte de nuevas infecciones por VIH son por vía sexual. En estos casos el VIH penetra a través de las mucosas y las células dendríticas (que también expresan en su superficie receptores de tipo lectina DC-SIGN y L-SIGN con alta afinidad por la gp120) y linfocitos del sistema MALT son los primeros afectados y responsables de transportar el VIH desde la zona de exposición hacia las regiones paracorticales de los ganglios linfáticos regionales, facilitando la infección de los linfocitos CD4 y la diseminación del virus^{34,35,36}.

La etapa mucosa de la infección apenas dura 48-72 horas, detectándose CV en sangre desde la primera semana tras la infección. Después de esto

comienza el periodo ventana de 4 a 12 semanas de duración (primoinfección) en el que no hay respuesta celular ni humoral aunque hay una alta CV en sangre. La respuesta inmunitaria se originaría a partir de la semana 12 produciéndose el control de la replicación viral y habiendo una caída en la CV sanguínea dando paso a la fase crónica que dura años. Durante esta etapa el sistema inmunitario se va haciendo incapaz de controlar la infección debilitándose de manera progresiva hasta que se llega al estadio avanzado de la enfermedad en el que se incrementa de manera progresiva la CV, disminuyen los niveles de linfocitos CD4 y se deteriora la inmunidad celular y humoral dejando al paciente expuesto a todo tipo de eventos oportunistas (Figura 6).

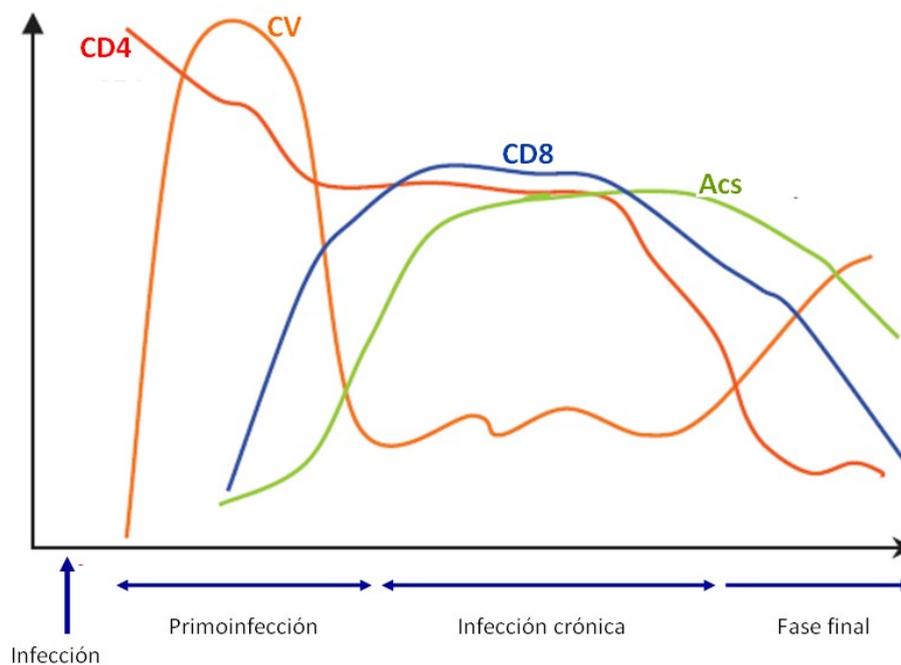


Figura 6. Fases de la infección por el VIH.

1.5. Tratamiento antirretroviral (TAR)

La mejor estrategia de prevención de la infección por el VIH hoy día es el TAR eficaz³⁷ y hacia ese objetivo van encaminadas las campañas a nivel internacional³⁸. El 2011 fue el año en el que mayor número de personas comenzaron a recibir TAR según el informe de ONUSIDA de 2012. En la introducción del documento *Tratamiento 2015* publicado por ONUSIDA³⁸ se propugna *que toda persona que necesite tratamiento debe recibirlo*.

En 1986 se demostró la utilidad de la zidovudina (AZT), análogo de la timidina y primer inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN), en la supresión de la replicación del VIH³⁹. Un año después la *Food And Drug Administration* (FDA) aprobó su utilización como primer tratamiento para esta enfermedad recién descrita. A finales de esta década fueron apareciendo otros ITIAN como la didanosina (ddl) y la zalcitabina (ddC) que también fueron demostrando su efectividad. El cambio radical en la historia natural de la enfermedad se produjo a mediados de los años 90, con la incorporación de los inhibidores de la proteasa (IP)⁴⁰ saquinavir (SQV), indinavir (IDV) y ritonavir (RTV) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN), la nevirapina (NVP). La demostración de la supresión de la replicación viral mediante la combinación de tres fármacos (terapia antirretroviral de gran actividad –TARGA-) dio paso a una nueva era⁴¹.

Actualmente disponemos de más de veinte fármacos antirretrovirales de diferentes familias (Tabla 1) recomendando todas las Guías de TAR pautas de inicio que incluyan 2 ITIAN y un tercer fármaco²¹ (Tabla 2).

El conocimiento más exhaustivo de la patogenia del VIH permite que estos tratamientos sean cada vez más específicos, eficaces y con menor toxicidad y las líneas de investigación se dirigen hacia fármacos que no solo consigan y mantengan buena supresión de la infección con CV indetectable y elevada cifra de linfocitos CD4, sino que tengan buen perfil de tolerancia, sean seguros en el embarazo y el número de interacciones con otros medicamentos sea escaso.

Tabla 1. Fármacos Antirretrovirales

ITIAN	ITINAN	IP	IF	CCR5	INI
Zidovudina	Nevirapina	Saquinavir	Enfuvirtide	Maraviroc	Raltegravir
Didanosina	Efavirenz	Ritonavir			Elvitegravir
Estavudina	Etravirina	Lopinavir			Dolutegravir
Lamivudina	Rilpivirina	Atazanavir			
Abacavir		Fosamprenavir			
Tenofovir		Tipranavir			
Emtricitabina		Darunavir			

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de la proteasa. IF: Inhibidores de la fusión. CCR5: Inhibidores del correceptor CCR5. INI: Inhibidores de la integrasa.

Tabla 2. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas por GeSida, 2014²¹.

3º Fármaco	Pauta
Preferentes	
ITINAN	TDF/FTC/EFV TDF/FTC/RPV
IP/r	TDF/FTC+ATV/r ABC/3TC+ATV/r TDF/FTC+DRV/r
InInt	TDF/FTC+DTG ABC/3TC+DTG TDF/FTC/EVG/COBI TDF/FTC+RAL ABC/3TC+RAL
Alternativas	
ITINAN	ABC/3TC+EFV TDF/FTC+NVP
IP/r	ABC/3TC+DRV/r TDF/FTC+LPV/r ABC/3TC+DRV/r

ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP/r: Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. InInt: Inhibidores de la integrasa. TDF: Tenofovir. FTC: Emtricitabina. EFV: efavirenz. RPV: Rilpivirina. ATV/r: Atazanavir potenciado con ritonavir. ABC: Abacavir. 3TC: Lamivudina. DRV/r: Darunavir potenciado con ritonavir. EVG: Elvitegravir. COBI: Cobicistat. RAL: Raltegravir. NVP: Nevirapina. LPV/r: Lopinavir potenciado con ritonavir.

II. INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (ITS)

2.1. Epidemiología de las ITS

En los últimos años hemos asistido a un aumento progresivo en la incidencia de ITS en todo el mundo^{42,43}, no solo en países en vías de desarrollo sino que también se ha podido comprobar en Europa y en España⁴⁴ (Figura 7)⁴⁵. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año se producen 448 millones de nuevos casos de ITS tratables como pueden ser la sífilis, gonorrea, clamidiasis y tricomoniasis⁴⁶. Como causa de este aumento se postulan varios factores: el mayor desarrollo en tratamientos antibióticos y antivirales, la aparición de la vacuna del virus del papiloma humano (VPH) y la supuesta compensación de riesgo⁴⁷ y los métodos anticonceptivos más eficaces. Todo ello parece haber contribuido a la pérdida de conciencia de la importancia de la prevención de estas enfermedades y su consecuente propagación. El estudio y tratamiento de los contactos no se realiza siempre⁴⁸ y gran parte de estas infecciones son asintomáticas^{49,50}, siendo éstos otros puntos a favor de su incremento, lo que conlleva a un diagnóstico y tratamiento tardíos en muchas de ellas⁵⁰.

Las nuevas técnicas moleculares han mejorado la sensibilidad, habiendo un repunte en el diagnóstico⁴⁵ fundamentalmente a partir del año 2009 (figura 7). Estas técnicas permiten hacer cribado en aquellos pacientes que estando infectados no tienen ninguna manifestación clínica, detectándose así de

manera más precoz y evitando tanto la morbilidad como el riesgo de transmisión⁵¹.

Estas patologías se relacionan con más frecuencia con determinados grupos y conductas sexuales de riesgo. La mayor parte de casos se da entre la gente joven^{42,44} y en concreto en HSH, fundamentalmente los infectados por el VIH⁵².

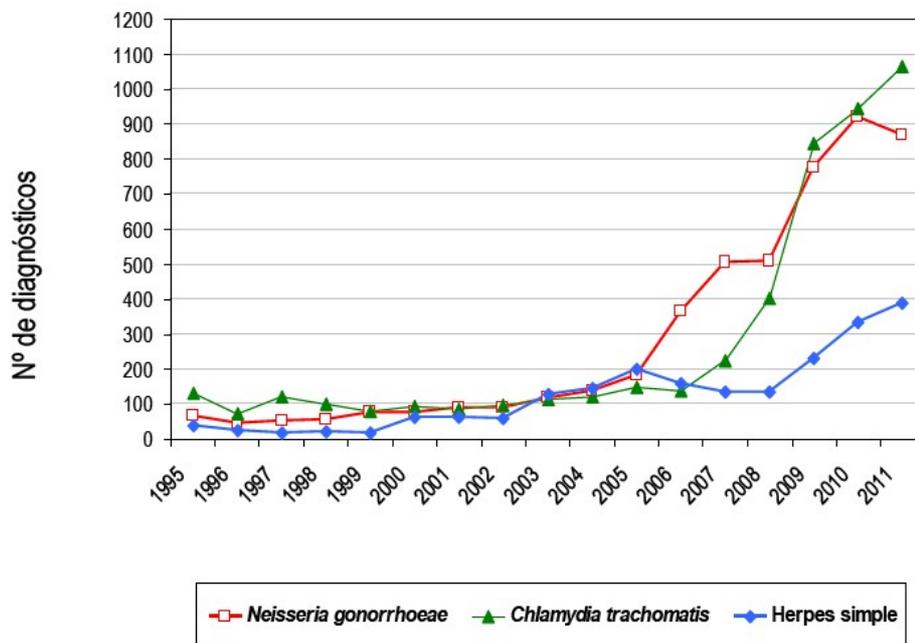


Figura 7. Diagnósticos microbiológicos de ITS. España 1995-2011.

Sistema de información microbiológica. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Centro Nacional de Epidemiología⁴⁵.

De todas las ITS, si excluimos la infección por el VIH, cabe destacar la sífilis y las infecciones producidas por *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) y *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*).

Desde el año 2002 asistimos a un incremento constante de casos de sífilis, incluso comportándose como brotes entre los HSH⁵³. Con el inicio de la

epidemia de SIDA hubo una disminución en la transmisión de la sífilis al implantarse estrategias de prevención de ITS⁵⁴ pero a raíz de la generalización del TAR, junto con los mayores movimientos poblacionales en las dos últimas décadas y la promiscuidad de algunos grupos poblacionales, nos estamos enfrentando actualmente a un verdadero problema de Salud Pública⁵⁴. Se calcula que de forma global hay 11 millones de nuevos casos anualmente en adultos entre 15 y 49 años, con mayor número en los países en desarrollo⁴⁶. En el año 2011 se notificaron 19.798 casos de sífilis en Europa⁵⁵, siendo cuatro veces más frecuente en varones de edades comprendidas entre los 15 y 24 años y el repunte en el sexo masculino sugiere el aumento entre los HSH⁵⁵. En nuestro medio (figura 8) el número de diagnósticos también ha ido incrementándose en los últimos años en la población VIH, realizándose simultáneamente el diagnóstico de ambas ITS en un tercio de los casos y siendo casi la mitad de los casos asintomáticos⁵⁶.

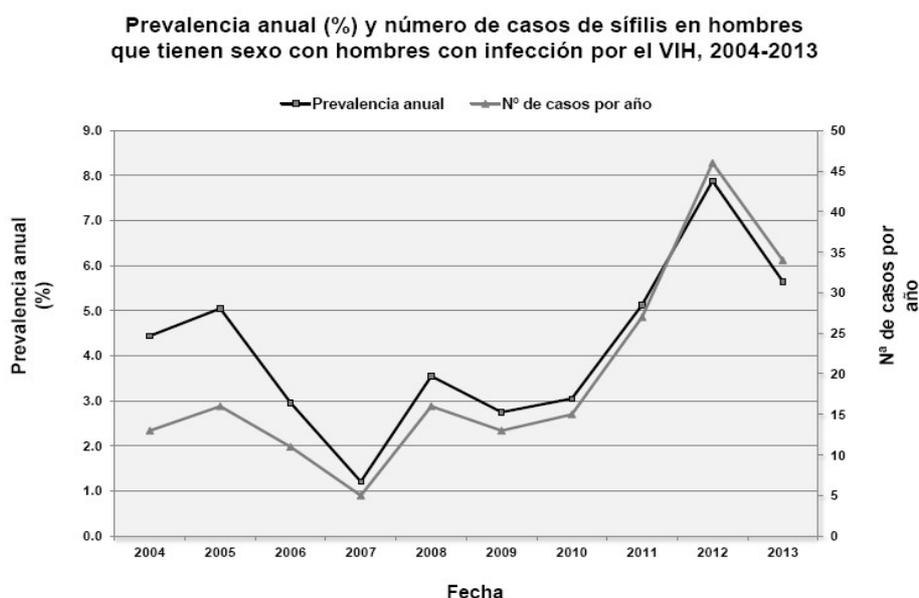


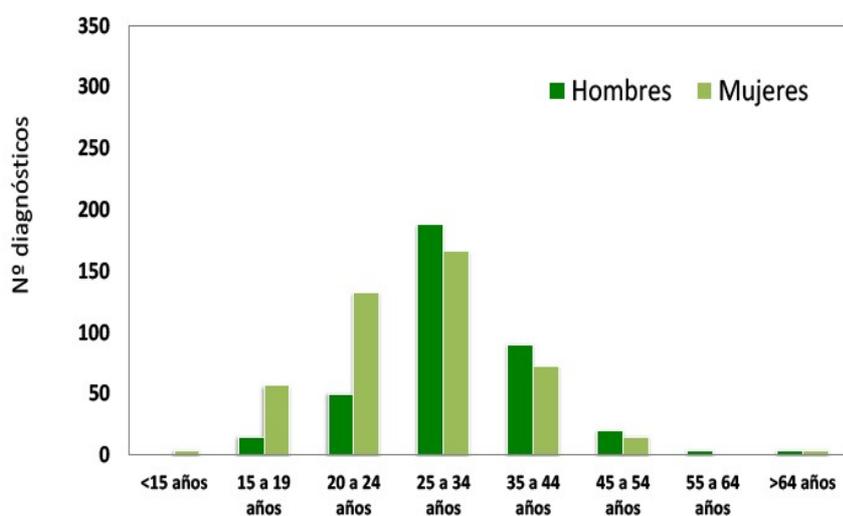
Figura 8. Prevalencia anual y número de casos de sífilis en HSH con infección por el VIH diagnosticados en la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades

Infecciosas del Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, 2004-2013⁵⁶.

La infección por *C. trachomatis* tiene una distribución global, estimándose un total de más de cien millones de casos en el año 2005 en todo el mundo según el informe de prevalencia e incidencia de la OMS publicado en 2011⁴⁶. En los países miembros de la Unión Europea se notificaron 346.911 casos en 2011 aunque se sospecha que la incidencia es mayor ante la elevada proporción de casos asintomáticos y la escasa notificación de esta infección⁵⁵.

De los casos en los que se conocía la categoría de transmisión, un 5% fue entre HSH⁵⁵. En España ese año se recogieron 1.060 casos según el Sistema de Información Microbiológica⁴⁵. Hasta el año 2010 esta infección era más frecuente en mujeres jóvenes, pero en el informe de vigilancia epidemiológica de 2013 en el que se notifican los casos de 2011, se aprecia superioridad en el diagnóstico en varones (51,5%) y en especial en el grupo de edad a partir de los 25 años (Figura 9)⁴⁵.

Figura 9. Distribución de los diagnósticos por *C. trachomatis* en el año 2011 según edad y



sexo. Sistema de información microbiológica. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Centro Nacional de Epidemiología.

N. gonorrhoeae es la responsable de la segunda causa de ITS bacteriana diagnosticada⁴³ y continúa siendo un problema de Salud Pública por su alta prevalencia, produciendo una importante morbilidad en los países en vías de desarrollo. Esta infección representa un total de 88 millones de nuevos casos de ITS tratables a nivel mundial⁴⁶ y al igual que en el resto de ITS, afecta más a determinados grupos de riesgo entre los que destacan los trabajadores del sexo y los HSH⁵⁵, haciéndose difícil en los casos de gran promiscuidad las medidas preventivas y tratamientos a la pareja.

La elevada incidencia de esta entidad y la preocupante aparición de multirresistencias en el tratamiento, concretamente a cefalosporinas de amplio espectro⁵⁷ han motivado que desde la OMS se haya organizado una estrategia global de prevención⁵⁸. El control de la gonorrea se ha convertido en un problema de Salud Pública por su elevada incidencia, el elevado coste, la disminución de posibilidades terapéuticas y las secuelas a largo plazo de esta infección no tratada⁵⁸.

En España, en el año 2011 se notificaron 2.640 casos de gonococia según el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria, observándose un descenso de la tasa de infección desde 1995 hasta 2001 con posterior aumento a partir del año 2002 (tabla 3), siendo los varones jóvenes los más afectados (figura 10)⁴⁵.

Años	Nº de casos	Tasa por 100.000
1995	4.599	11,69
1996	3.951	10,02
1997	2.352	5,98
1998	2.169	5,51
1999	1.469	3,73
2000	1.045	2,65
2001	805	2,04
2002	833	2,11
2003	1.069	2,70
2004	980	2,47
2005	1.155	2,91
2006	1.423	3,25
2007	1.698	3,84
2008	1.897	4,25
2009	1.954	4,33
2010	2.306	5,07
2011	2.640	5,72

Tabla 3. Infección gonocócica. Casos declarados y tasas por 100.000 habitantes. España 1995-2011. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

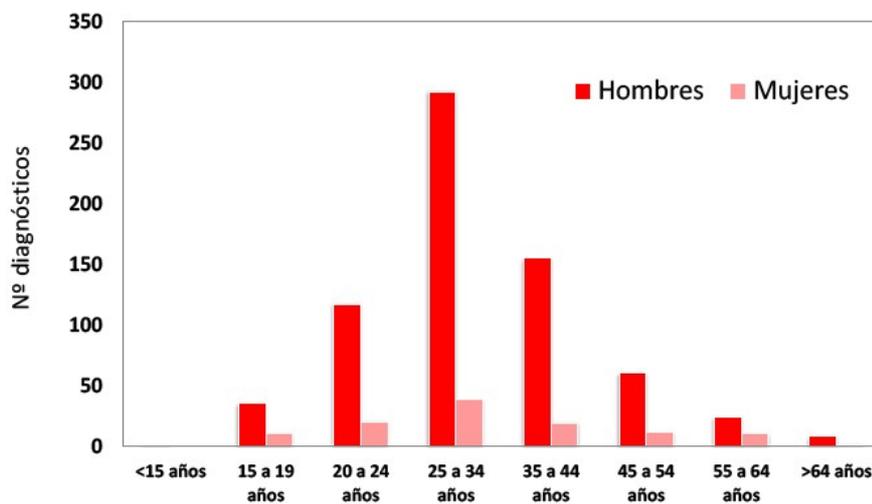


Figura 10. Distribución de los diagnósticos por *N. gonorrhoeae* en el año 2011 según edad y sexo. Sistema de información microbiológica. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología.

2.2. Infección por *Chlamydia trachomatis*

C. trachomatis es un bacilo gram negativo, perteneciente a la familia Chlamydiaceae, parásito intracelular obligado que se reproduce en el citoplasma de la célula afectada⁵⁹. Perteneciente al género *Chlamydia* y se subdivide en dos biovariedades, tracoma y linfogranuloma venéreo. Éstas a su vez se dividen en serovariantes, relacionadas con el espectro clínico⁵⁹: tracoma (serovariantes A, B, B₁ y C), infección genital (serovariantes D-K) y linfogranuloma venéreo (serovariantes L₁ – L₃)⁶⁰.

Estas bacterias poseen ADN y ARN, tienen pared celular y ribosomas y su carácter singular es el ciclo reproductor (Figura 11). En él participan el cuerpo elemental extracelular (CE) y el cuerpo reticulado intracelular (CR)⁶¹. El CE está adaptado a la vida extracelular y es la forma infecciosa que se transmite de persona a persona. Los CE no tienen actividad metabólica y son responsables de la diseminación. Se fijan a las células susceptibles (epiteliales cilíndricas o de transición) y penetran en la célula en el interior de un fagosoma. En el interior celular se reorganizan formando los CR y éstos sufren fisión binaria produciendo múltiples réplicas dentro del cuerpo de inclusión unido a la membrana, en cuyo interior se condensan los CR y forman CE. Finalmente el cuerpo de inclusión se rompe liberándose los CE que infectan las células adyacentes o se transmiten a otras personas. La fase intracelular no es contagiosa y los CR pueden permanecer de manera viable en el huésped sin que crezcan en medios de cultivo⁶².

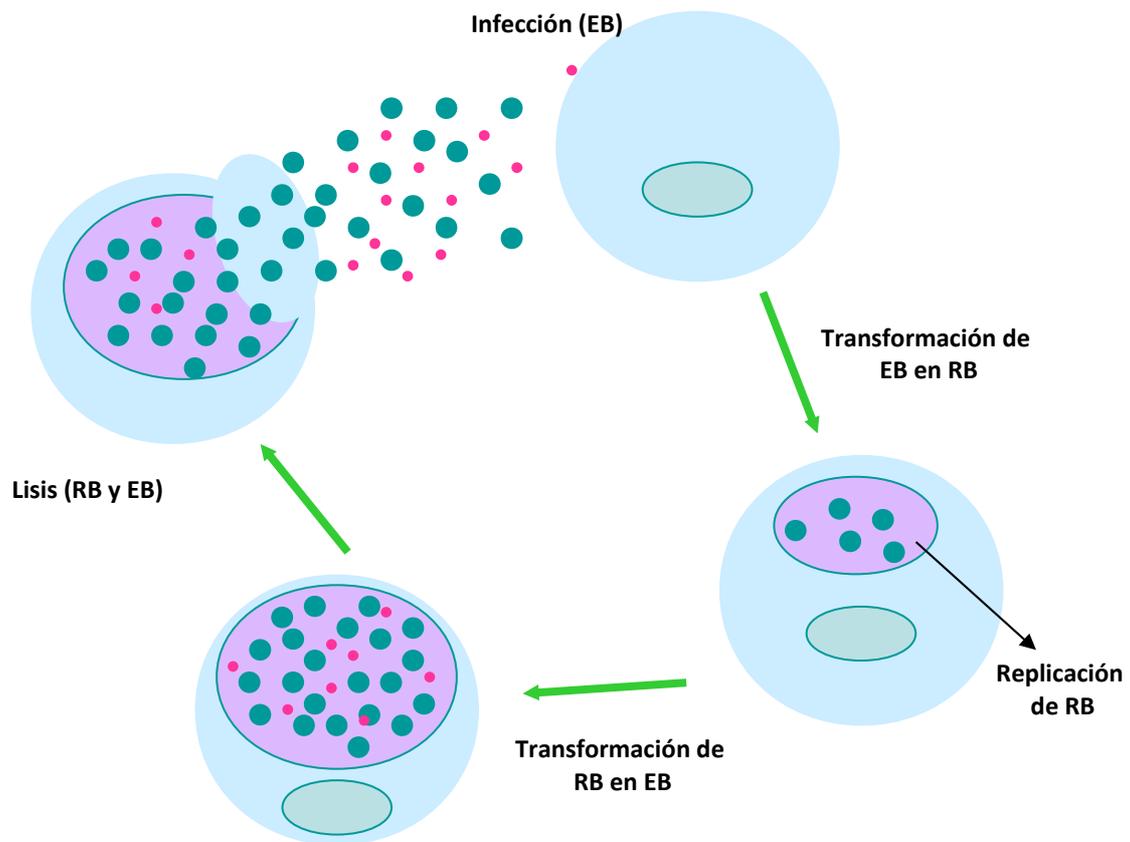


Figura 11. Ciclo vital de *C. trachomatis*.

Esta infección induce una respuesta inmunitaria con gran capacidad de evadirla debido al elevado índice de recambio de sus cadenas de ADN. Durante el proceso de replicación, los componentes bacterianos inducen la respuesta inmune produciéndose migración de neutrófilos, monocitos, células dendríticas y linfocitos al epitelio ulcerado. La inflamación crónica local finalmente conduce a fibrosis del tejido conectivo y lesiones cicatriciales⁶². Esta infección a menudo persiste meses o años en ausencia de tratamiento antimicrobiano, lo que puede dar lugar a secuelas importantes⁶².

2.2.1. Clínica

La clínica es variada, comprendiendo manifestaciones como uretritis, epididimitis, artritis reactiva, proctitis y perihepatitis (Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) además de cervicitis y enfermedad pélvica inflamatoria en la mujer. La uretritis se caracteriza por secreción uretral, disuria y prurito uretral. La exploración física puede mostrar eritema del meato, sensibilidad local excesiva y exudado uretral que aparece al presionar la uretra. *C. trachomatis* se ha aislado en las muestras de uretra de hasta un 44% de los varones con artritis reactiva (anteriormente síndrome de Reiter -conjuntivitis, uretritis, artritis y lesiones mucocutáneas-) que no tienen diarrea y no han sido tratados⁶³.

En HSH que tienen coito anal receptivo además de infección asintomática *C. trachomatis* puede producir proctitis leve con dolor rectal ligero, secreción mucosa, tenesmo y en ocasiones, hemorragia⁶⁴. Casi siempre hay neutrófilos en las muestras rectales⁶⁴. En estos casos en la anoscopia se descubren placas friables pequeñas en la mucosa y secreción mucopurulenta restringida al recto distal⁶⁵.

2.2.2. Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico directo de la infección por *C. trachomatis* se realiza mediante cultivo celular, detección de antígenos mediante inmunofluorescencia directa y técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN)⁶⁶. Las técnicas de cultivo celular tienen baja y variable sensibilidad (60-80%), necesitan condiciones rigurosas de transporte y alta complejidad técnica, lo que ha hecho

que se hayan buscado otras alternativas como las recientes TAAN de las que hablaremos más adelante⁶⁶.

El diagnóstico indirecto se realiza por la detección de anticuerpos por *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA)⁶⁶. Estas pruebas serológicas tienen valor limitado en el diagnóstico de las manifestaciones genitales exclusivas.

2.2.3. Tratamiento

El tratamiento de la infección por *C. trachomatis* debería ofrecerse a todas aquellas personas diagnosticadas para evitar posteriores complicaciones y transmisión a otras personas. El régimen recomendado por las guías de tratamiento de ITS de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americanos es azitromicina 1 g en dosis única o doxicilina 100 mg cada 12 horas durante una semana⁶⁷. Los regímenes alternativos se basan en eritromicina, levofloxacino u ofloxacino durante una semana. En las guías europeas se recomienda igualmente azitromicina y doxiciclina y como tratamientos alternativos josamicina u otro macrólido⁶⁸. Siempre se debe tratar a la pareja⁶⁷.

2.3. Infección por *Neisseria gonorrhoeae*

N. gonorrhoeae es un coco gram negativo inmóvil, no esporulado, que crece de manera individual o en parejas (diplococo): oxidasa positivo, con

capacidad para crecer en medios selectivos y de utilizar glucosa, pero no maltosa, sacarosa o lactosa. Es un patógeno humano exclusivo que se transmite por contacto directo y debido a su gran variedad antigénica tiene alta supervivencia en el huésped⁶⁹.

Entre sus factores de virulencia se encuentran las *fimbrias* que facilitan la adhesión a las células de las superficies mucosas, iniciando la fagocitosis de los gonococos y el transporte a los espacios intercelulares o tejidos subepiteliales. También poseen *Pili* que se unen a las células epiteliales urogenitales por el receptor CD46. Otro factor de virulencia es el *lipooligosacárido* de la membrana, con actividad de endotoxina y contribuye a los efectos citotóxicos locales. La proteína de membrana externa relacionada con opacidad (*Opa*) contribuye a la adhesión⁷⁰. Además tiene capacidad de unirse a receptores de la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario (*CEACAM*), expresado en los linfocitos CD4, suprimiendo la activación y proliferación de estos linfocitos y explicando así la reducción transitoria del linfocito CD4 con las infecciones gonocócicas. Presenta otras proteínas de membrana externa como la *porina* y muchas otras que intervienen aumentando la adherencia o con acción de *proteasas frente a IgA*⁶⁹.

2.3.1. Clínica

La infección por *N. gonorrhoeae* puede producir uretritis en el varón con intensa secreción uretral y disuria, epididimitis y prostatitis en los casos no tratados, afectación anorrectal -más frecuente en HSH-, faríngea e incluso

ocular, además de cervicitis y vaginitis en la mujer. En embarazadas puede tener graves consecuencias tanto para la madre como para el niño, con riesgo de salpingitis, enfermedad pélvica inflamatoria, parto prematuro, corioamnionitis y sepsis del recién nacido. La forma más común en los recién nacidos es la conjuntivitis gonocócica como consecuencia de la exposición a secreciones infectadas durante el paso por el canal del parto^{69,71}.

En cuanto a las manifestaciones extragenitales, hoy día menos frecuentes debido al tratamiento antibiótico, cabe destacar la artritis gonocócica, secundaria a la diseminación hematógena. En una primera fase ocurre la bacteriemia, caracterizada por escalofríos y fiebre elevada y posteriormente la afectación articular que puede ser supurativa, con afectación fundamentalmente de rodillas, codos y articulaciones distales acompañada de tenosinovitis y lesiones cutáneas⁶⁹.

La endocarditis infecciosa y la afectación meníngea, aunque posibles, en nuestro medio son hoy día muy escasas⁶⁹.

2.3.2. Diagnóstico microbiológico

Por su elevada sensibilidad (95%) y especificidad (>99%), una tinción de Gram de exudado uretral que demuestra polimorfonucleares (PMN) con diplococos gramnegativos en su interior es diagnóstica en varones sintomáticos^{71,72}, pero un cultivo negativo no descarta la infección en varones asintomáticos. Las TAAN permiten el diagnóstico en muestras uretrales, vaginales y urinarias también en los casos asintomáticos⁷¹. En otras

localizaciones como recto, faringe o conjuntiva no se puede descartar que haya reacciones cruzadas con otras especies de *Neisseria* no gonocócicas, pero su sensibilidad es mayor al cultivo tanto en localizaciones genitales como extragenitales lo que ha hecho que su uso se haya extendido en la práctica clínica⁷¹.

2.3.3. Tratamiento

Se recomiendan tratamientos de dosis única, siendo de elección en nuestro ámbito una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 250-500 mg)^{71,73} o como alternativa cefixima 400 mg más azitromicina 2 g⁷⁰, teniendo en cuenta la elevada aparición de resistencias (Figura 12)⁷⁴. Siempre se debe tratar a la pareja para evitar reinfecciones.

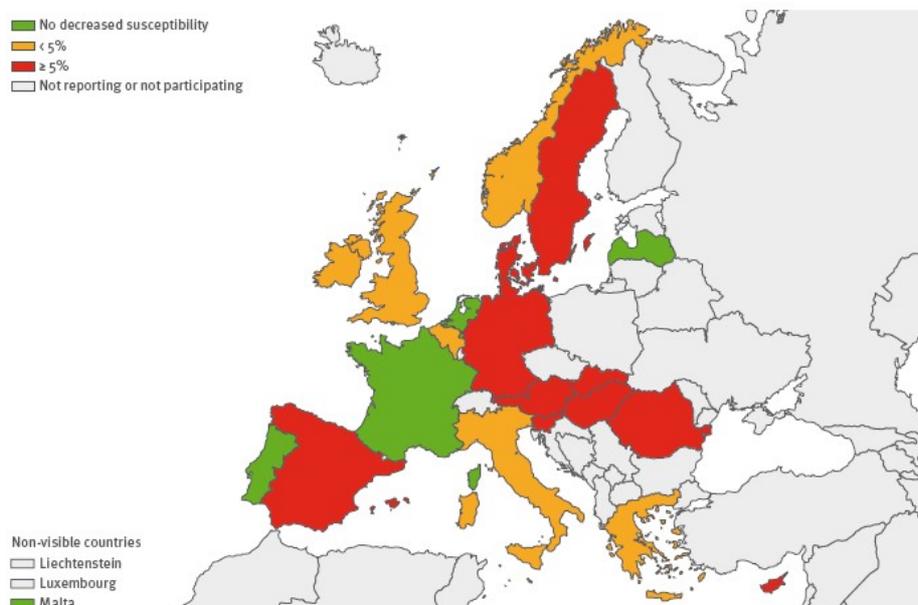


Figura 12. Resistencias a cefixima en Europa.

European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP), 2011.

En las guías europeas se recomienda realizar cultivo y antibiograma en todos los casos sintomáticos para documentar casos de resistencia y persistencia de la infección⁷¹. El test en asintomáticos se debería realizar mediante TAAN dos semanas tras el tratamiento y en los casos positivos proceder al cultivo y realizar antibiograma. En los pacientes en los que persisten los síntomas se debe hacer cultivo directamente⁷³.

2.4. Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (TAAN)

Actualmente, las TAAN se consideran la técnica patrón para el diagnóstico de la infecciones urogenitales producidas por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Las numerosas ventajas de las TAAN, como son la buena sensibilidad y especificidad y la posibilidad de realizarlas en muestras no invasivas como la orina, las hace ideales para este diagnóstico⁷⁵⁻⁷⁷. Las nuevas TAAN basadas en la reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real incorporan al menos dos dianas para aumentar la sensibilidad y especificidad y disminuir así los potenciales falsos negativos⁷⁸.

En el caso de *C. trachomatis* estas técnicas están aprobadas para la detección en muestras oculares, cervicales, uretrales, semen y muestras de orina. Por su elevada sensibilidad y especificidad se han convertido en el nuevo patrón de referencia⁷⁹. Para el diagnóstico faríngeo y rectal no están validadas por la FDA debido a la posibilidad de reacciones cruzadas, pero numerosos trabajos publicados avalan su utilidad⁷⁹.

En el diagnóstico de *N. gonorrhoeae*, las TAAN son más sensibles que el cultivo, sin que sean necesarias formas estrictas en el transporte y conservación de las muestras. Tienen alta sensibilidad en los casos sintomáticos y asintomáticos (>96%) y la sensibilidad en orina y muestra uretral son equivalentes. Son la técnica de elección en los casos asintomáticos. Además son más sensibles para el diagnóstico de las muestras faríngeas y rectales, aunque la especificidad en estos casos disminuye, especialmente en faringe, por la presencia de especies de *Neisseria* no gonocócicas⁷⁹.

III. ITS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Según el informe de vigilancia epidemiológica de 2013, la categoría de transmisión de la infección por el VIH más frecuente en España en el año 2012 fue entre HSH, tendencia observada desde hace varios años como se había apuntado previamente²⁹. Significan hasta el 51% de los nuevos diagnósticos en este último año²⁹ y las relaciones sexuales no protegidas entre hombres son el principal mecanismo de transmisión¹⁸.

Al mismo tiempo, se observa un aumento en la incidencia de otras ITS⁸⁰ en este grupo y con relativa frecuencia el diagnóstico de estas infecciones se hace de forma concomitante con el del VIH⁵⁶. Según el estudio de Taylor, la mayoría de las coinfecciones se producen entre HSH⁸¹. Los casos de proctitis e infecciones rectales causadas por bacterias relacionadas con ITS ponen de manifiesto la práctica de relaciones sexuales anales desprotegidas, un factor de riesgo común para la infección por el VIH⁸².

3.1. Impacto de otras ITS en la infección por el VIH

Desde hace años se viene declarando que los pacientes que padecen ITS tienen más facilidad para infectarse por el VIH, al igual que los seropositivos coinfectados por alguna de las ITS transmiten más fácilmente el VIH en sus relaciones^{83,84}. De hecho, tras el resultado de algunos ensayos clínicos realizados en África, se postula tratamiento generalizado de las ITS a

grupos poblacionales completos para disminuir la transmisión tanto de estas ITS como del VIH⁸⁵.

Esta implicación en la transmisión está más que establecida en el caso de ITS con lesiones ulcerosas como es el caso de los virus del herpes simple tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2). La prevalencia de serología positiva para VHS-2 alcanza hasta el 80% en pacientes con infección por VIH mientras que en pacientes VIH negativos oscila entre el 22-60% según las series⁸⁶. Una causa clara es la alteración de la mucosa genital, pero incluso sin objetivarse lesiones puede apreciarse aumento de la replicación⁸⁷ y mayor riesgo de transmisión del VIH en pacientes con antecedentes de infección por el VHS-2⁸⁴.

En mujeres VIH negativas con infección por VHS-2 se ha observado que el número de linfocitos CD4 con expresión del correceptor CCR5 es diez veces mayor en la mucosa cervical. También abundan células dendríticas con receptores tipo DC-SIGN, lo que explicaría en parte la mayor afinidad por el VIH⁸⁶. En estudios *in vitro* se ha demostrado que la presencia de infección por VHS-1 y VHS-2 inhibe la inmunidad de la mucosa, lo que conllevaría un aumento del riesgo de coinfección por otras ITS⁸⁶.

Estos cambios, muy bien estudiados en el caso de la coinfección con los virus del herpes, también se han demostrado con otras ITS, incluso en las no ulcerativas como es el caso de *C. trachomatis*⁸⁸. Esta bacteria aumenta la secreción local de citoquinas proinflamatorias que atraen linfocitos hacia la mucosa produciendo inflamación que no siempre se traduce en síntomas. Esto

ha sido estudiado tanto en el tracto genital masculino como femenino, donde se ha demostrado de forma significativa⁸⁸.

Los estudios de Malott⁸⁹ sugieren que *N. gonorrhoeae* libera un factor soluble (*Ng-Derived Heptose-Monophosphate*) que puede inducir la expresión de las secuencias repetidas largas del VIH (HIV-1 LTR), implicada en la retrotranscripción, integración y regulación de la expresión génica, a la vez que produce mayor estimulación de los linfocitos CD4. Este factor soluble de *N. gonorrhoeae* desencadenaría la respuesta inflamatoria y aumentaría la expresión del VIH en los pacientes coinfectados.

Una barrera epitelial dañada, -asociada a una mucosa inflamada, con mayor número de monocitos, células dendríticas o linfocitos CD4-, la elevación de marcadores inflamatorios locales producidos por estas células y la alteración de la función de los linfocitos T citotóxicos pueden contribuir a una más fácil infección por el VIH, independientemente de si estas infecciones son ulcerativas o no⁹⁰. En la infección local por estos patógenos están bien descritas las lesiones histológicas con abundancia de células proinflamatorias, principalmente linfocitos CD8 y CD4, induciendo la producción de citoquinas y quimiocinas que desencadenan la respuesta inflamatoria crónica⁶².

3.2. Impacto de la infección por el VIH en otras ITS

La infección por el VIH está claramente relacionada con la transmisión de otras ITS. El estudio desarrollado en Kenia por McClelland demuestra que

las mujeres infectadas por el VIH tienen más riesgo de tener otras ITS, objetivándose un aumento de úlcera genital, infección por el VHS-2, chancroide, gonorrea y candidiasis genital⁹¹. La infección por el VIH podría jugar un papel en la respuesta al tratamiento de las ITS, recurrencias o gravedad del cuadro⁹¹. La depleción progresiva de células T CD4 conlleva un aumento de la reactivación del VHS-2 a nivel local y la inmunosupresión se relaciona con candidiasis también en mucosa genital⁹¹.

En los pacientes infectados por el VIH hay asociación entre la concentración de leucocitos en las secreciones genitales y la cantidad de VIH que hay en ellas, señalándose mayor CV seminal en los casos de coinfección⁹². No todas las ITS se comportan del mismo modo, la CV y el número de células infectadas por el VIH no es igual en las secreciones genitales de las personas que tienen unas u otras ITS. Así, en el metanálisis realizado por Johnson y Lewis se concluye que en los pacientes con infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* se detecta de forma significativa mayor cantidad de VIH en las secreciones que en los infectados por otras ITS como vaginosis y tricomoniasis o en personas que no están coinfectadas⁸³. Esto tiene consecuencias prácticas, no solo teóricas, ya que el tratamiento de estas infecciones reduciría la CV local de VIH, traduciéndose en menor riesgo de infectividad⁹².

El diagnóstico de ITS se suele realizar ante la presencia de síntomas pero pueden pasar desapercibidas por su curso indolente y cada vez se diagnostican más en localización extragenital. Realizar tests uretrales en pacientes sintomáticos tan solo diagnosticaría en torno al 30% de los casos y

tanto la infección en el recto como en la faringe representan un importante reservorio de estos gérmenes de transmisión sexual⁹³ que, de no diagnosticarse pueden perdurar en el tiempo con el consiguiente riesgo de infectividad. Un trabajo realizado recientemente en Alemania entre HSH demuestra de forma llamativa que más del 90% de los diagnósticos de infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* se da en personas asintomáticas⁴⁹ y según el trabajo de Laguerre el 64% de las muestras positivas en un cribado de pacientes con infección por el VIH fueron de localización extragenital⁹⁴, afirmando que la triple toma (anal, urinaria y faríngea) debería ofertarse a todos los pacientes con hábitos de riesgo.

De todo esto se deduce la necesidad de realizar cribado de ITS en HSH con infección por el VIH. De hecho ya se realiza de manera rutinaria con alguna de ellas como es el caso de la sífilis. Esto no ocurre con otras ITS como la infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, si bien las Guías de los CDC americanos y las Guías Inglesas sí recomiendan el cribado de las mismas desde hace años en pacientes con infección por el VIH con riesgo sexual^{67,95}.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En nuestro medio, desconocemos la prevalencia de infección asintomática por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en pacientes con infección por el VIH. Pero según el informe sobre ITS proporcionado por los sistemas de vigilancia de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y el Sistema de Información Microbiológica, la incidencia de la infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* se ha multiplicado por cinco desde el 2005 a 2010⁴⁵, siendo el colectivo de varones HSH infectados por el VIH el más afectado y llegando en nuestro caso a representar más del 50% del conjunto de pacientes infectados⁹⁶.

Si consideramos la presencia de sífilis como un marcador de riesgo de ITS la tasa de prevalencia anual de la misma en este colectivo oscila entre el 4,4-5,6%⁵⁶, lo que significa una prevalencia 10.000 veces mayor que en la población general⁴⁵. En cuanto a la prevalencia de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* sí disponemos de datos de otros países europeos. Así por ejemplo, en Holanda se ha comunicado una prevalencia del 7% y del 11% de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* respectivamente en HSH⁹⁷. En Inglaterra, un estudio de cribado de estas ITS en HSH con infección por el VIH encuentra una prevalencia global del 17,4%, con la siguiente distribución: 9,8% de *C. trachomatis* y 4,2% de *N. gonorrhoeae* en muestras rectales, 2,6% de *C. trachomatis* y 1,3% de *N. gonorrhoeae* en muestras uretrales y 1,7% de *C. trachomatis* y 3,8% de *N. gonorrhoeae* en muestras faríngeas⁹⁸.

La infección asintomática por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* es mayor del 10% en HSH con prácticas de riesgo por lo que el cribado rutinario en esta población quedaría justificado. Realizando el cribado de estas ITS mediante

triple toma (rectal, faríngea y orina) en HSH con infección por el VIH se podría conocer la prevalencia de las mismas y, en base a ello, establecer la necesidad o no del cribado rutinario en la práctica diaria.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

I. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la prevalencia de infección asintomática por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en HSH con infección por el VIH.

II. OBJETIVO SECUNDARIO

Analizar los factores relacionados con la presencia de infección asintomática por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en HSH con infección por el VIH.

III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analizar la relación entre la presencia de infección asintomática por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* con la situación inmunoviológica.

Analizar la relación entre la presencia de infección asintomática por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* con el uso de métodos de barrera.

Analizar la relación entre la presencia de infección asintomática por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* con la infección por *Treponema pallidum*.

IV. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Basándonos en los datos existentes en la bibliografía así como en la experiencia clínica, en la presente tesis doctoral nos hemos planteado la siguiente hipótesis de trabajo:

“El conocimiento de la prevalencia de infección asintomática por C. trachomatis y N. gonorrhoeae en los HSH con infección por el VIH y sus factores asociados puede permitir identificar a los pacientes con mayor riesgo y podría plantearse realizar en ese grupo un programa de cribado sistemático”.

PACIENTES Y MÉTODOS

I. DISEÑO

Estudio piloto, transversal de una cohorte de pacientes HSH con infección por el VIH en seguimiento ambulatorio regular en la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga.

II. ÁMBITO DEL ESTUDIO Y CENTROS PARTICIPANTES

El estudio es de ámbito local y se llevará a cabo en la UGC de Enfermedades Infecciosas (Consulta de Enfermedades Infecciosas y Laboratorio de Microbiología) del Hospital Virgen de la Victoria (Málaga). Esta Unidad de Enfermedades Infecciosas tiene Área de Consulta y Hospital de Día propios y actualmente tiene en seguimiento 1.319 pacientes con infección por el VIH.

III. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes consecutivos atendidos en la Consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen de la Victoria entre noviembre de 2013 y mayo de 2014 y que cumplan los criterios de inclusión.

IV. SELECCIÓN DE SUJETOS

Criterios de inclusión:

- Varones con edad mayor o igual a 18 años con infección por VIH confirmada.

- Varones cuya vía de transmisión del VIH haya sido el contacto homosexual.
- Pacientes asintomáticos con seguimiento regular de forma ambulatoria.
- Pacientes con prácticas de riesgo sexual en los últimos tres meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con un evento oportunista en el mes previo al estudio.
- Haber recibido en el último mes antibióticos activos para *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*.

V. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Datos de identificación y sociodemográficos:

- Número de historia clínica: variable numérica.
- Raza: variable numérica, cualitativa. Valores: 0: caucásica, 1: negra, 2: asiática; 3: otra.
- Nacionalidad: variable tipo cadena.
- Fecha de nacimiento: variable tipo fecha.

Datos relativos a la infección por el VIH, virus hepatotropos y sífilis:

- Práctica de riesgo para infección por VIH: variable numérica dicotómica. Valores: 0: homosexual, 1: bisexual.
- Fecha de diagnóstico del VIH: fecha de primera serología anti-VIH positiva.
- Caso de sida: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.

- Nadir de CD4 (cel/ μ L): variable numérica cuantitativa continua.
- Tratamiento antirretroviral actualmente: variable numérica dicotómica.
Valores: 0: sí, 1: no.
- Fecha de inicio del tratamiento antirretroviral: variable tipo fecha.
- Pauta de tratamiento antirretroviral actual: variable tipo cadena.
- Recuento actual de CD4 (cel/ μ L): variable numérica cuantitativa continua.
- CV del VIH actual (\log_{10}): variable numérica cuantitativa continua.
- Coinfección por virus de la hepatitis B (VHB, HbsAg positivo): variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Coinfección por virus de la hepatitis C (PCR VHC positiva): variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Prueba treponémica (ELISA o TPHA) positiva: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Prueba no treponémica (RPR): variable numérica cuantitativa continua.

Datos microbiológicos del cribado de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*:

- PCR de *C. trachomatis* en orina: variable numérica dicotómica.
Valores: 0: positiva, 1: negativa.
- PCR de *C. trachomatis* en faringe: variable numérica dicotómica.
Valores: 0: positiva, 1: negativa.
- PCR de *C. trachomatis* en recto: variable numérica dicotómica.
Valores: 0: positiva, 1: negativa.

- PCR de *N. gonorrhoeae* en orina: variable numérica dicotómica. Valores: 0: positiva, 1: negativa.
- PCR de *N. gonorrhoeae* en faringe: variable numérica dicotómica. Valores: 0: positiva, 1: negativa.
- PCR de *N. gonorrhoeae* en recto: variable numérica dicotómica. Valores: 0: positiva, 1: negativa.

Datos de la encuesta sobre hábitos sexuales y consumo de drogas:

- Pareja estable: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Varones con los que ha tenido relaciones sexuales en su vida: variable numérica cualitativa. Valores: 0: entre 1 y 10, 1: entre 11 y 30, 2: entre 31 y 99, 4: más de 99.
- Varones con los que ha tenido relaciones sexuales en el último año: variable numérica cualitativa. Valores: 0: entre 1 y 10, 1: entre 11 y 30, 2: entre 31 y 99, 4: más de 99.
- Varones con los que ha tenido relaciones sexuales en el último mes: variable numérica cualitativa. Valores: 0: entre 1 y 10, 1: entre 11 y 30, 2: entre 31 y 99, 4: más de 99.
- Coito anal insertivo: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Coito anal receptivo: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Coito oral: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Pago por relaciones sexuales: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.

- Prostitución: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Uso de preservativo: variable numérica cualitativa. Valores: 0: siempre, 1: casi siempre, 1: algunas veces, 2: casi nunca, 3: nunca.
- Antecedente de ITS: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Consumo de tabaco: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.
- Consumo de alcohol: variable numérica cualitativa. Valores: 0: diariamente, 1: de 4 a 6 días/semana, 2: de 2 a 3 días/semana, 3: 1 día/semana, 4: un días/2 semanas, 5: un día/mes, 6: menos de 1 día/mes.
- Consumo de drogas diferentes al alcohol en sus relaciones sexuales: variable numérica dicotómica. Valores: 0: sí, 1: no.

VI. RECOGIDA DE DATOS

A todos los pacientes se les ha realizado una encuesta sobre antecedentes de ITS, síntomas de estas infecciones, usos de métodos de barrera, drogas de tipo recreativas y prácticas y hábitos sexuales para poder ponderar el riesgo de ITS (anexo 1). Además de ello se han recogido datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, analíticos y terapéuticos relacionados con la infección por el VIH.

VII. RECOGIDA DE MUESTRAS

La recogida de muestras se ha realizado en el Hospital de Día de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Se han utilizado torundas específicas para la toma de muestras faríngea y rectal. La orina se ha recogido en un bote estéril estándar, utilizando la primera parte de la orina matutina para obtener mayor arrastre de microorganismos. No es necesario medio de transporte.

La muestra faríngea se toma de la zona posterior de la faringe, amígdalas y pilares posteriores, evitando tocar la úvula, la mucosa bucal, los labios y la lengua. La muestra rectal se toma introduciendo en el ano la torunda correspondiente 2,5 cm del esfínter anal, tras realizar varias rotaciones de la misma durante 5-10 segundos. Cada torunda (Figura 13) se incluye en el medio de transporte *Cobas PCR media* para su posterior procesamiento utilizando el sistema *STD Swab Specimen Collection and Transport Set* (Roche Molecular Systems, Mannheim, Alemania).

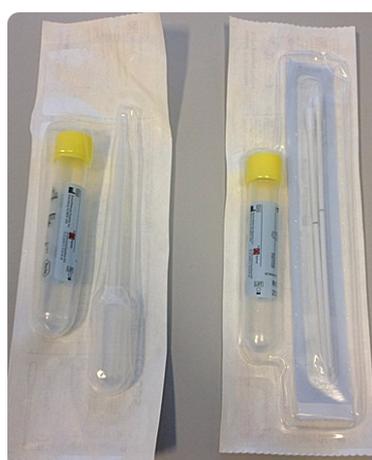


Figura 13. Torundas y medio de transporte utilizados.

Cobas® PCR urine sample packet y Cobas® PCR female swab sample packet.

VIII. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

La prueba cobas 4800 CT/NG es una prueba de amplificación *in vitro* de los ácidos nucleicos para la detección cualitativa de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en muestras de pacientes. La prueba utiliza la amplificación del fragmento de ADN objetivo mediante la PCR y la hibridación de ácidos nucleicos para la detección del ADN de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en muestras en torunda y muestras de orina en medio de recogida cobas para PCR. Para su análisis con el c4800⁹⁹ se añade la muestra al *Cobas PCR media* contenido en el *Swab Sample Kit* usado por el sistema c4800 (*Roche Molecular Systems*, Mannheim, Alemania). Las muestras de orina, previamente agitadas, se añaden al *Cobas PCR media* contenido en el *Urine Sample Kit* (*Roche Molecular Systems*, Barcelona, España). El c4800 CT/NG test permite realizar por separado la detección de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* o ambos en el mismo ensayo como se ha realizado en el presente estudio.

La prueba cobas 4800 CT/NG se basa en dos procesos principales: la preparación automatizada de las muestras para obtener ácidos nucleicos, incluido el ADN de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* y la amplificación mediante PCR de secuencias objetivo de ADN con ayuda de pares de cebadores complementarios específicos para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* y detección a tiempo real simultánea de las sondas de detección de oligonucleótidos escindidas mediante marcadores fluorescentes específicos para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

El control interno, que contiene ADN de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, se añade a todas las muestras durante la preparación de éstas y se amplifica y detecta simultáneamente en cada muestra para supervisar el proceso completo, controlando la correcta extracción, amplificación y posible inhibición de la muestra. La preparación de las muestras se realiza de forma automática.

El reactivo de mezcla maestra contiene cebadores y sondas específicos para el ADN plasmídico críptico de la *C. trachomatis*, el ADN genómico del gen *ompA* de las *C. trachomatis*, el ADN normal y la variante de ADN para *N. gonorrhoeae* e el ADN de control interno de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. La prueba c4800 utiliza los cebadores CP102 y CP103 para definir una secuencia de aproximadamente 206 nucleótidos dentro del ADN del plásmido críptico de *C. trachomatis* que permite su detección. Además, se incluyen los cebadores CTMP101 y CTMP102 para definir una secuencia de aproximadamente 182 nucleótidos del ADN genómico del gen *ompA* de *C. trachomatis*.

El sistema puede detectar infecciones causadas por la cepa salvaje de *C. trachomatis*, la variante sueca (nvCT) y otras cadenas que pueden albergar deleciones del plásmido críptico o incluso aquellas que no lo llevan. La diana de *N. gonorrhoeae* es una región de repetición directa denominada DR-9. Sus cebadores son NG514 y NG519 para definir una secuencia de unos 190 nucleótidos. Además este test utiliza otro set de cebadores, NG552 y NG579,

para definir una segunda secuencia de 215 nucleótidos identificada como variante de esta región.

El propio sistema carga el ADN extraído de cada muestra, los controles y los reactivos de amplificación en una placa de 96 pocillos. Esta placa se sella manualmente y se coloca en el sistema cobas Z 480 (Figura 14) donde se realizará la PCR a tiempo real. Los resultados se describen como positivo, negativo, error (error en la extracción de la muestra) o inválido (el control interno fue negativo) según un algoritmo del software de interpretación del c4800 pudiendo además determinarse el valor umbral de cada muestra⁹⁹.

Con esta técnica se logra una sensibilidad del 100% en muestras urinarias, rectales y faríngeas y una especificidad del 88,6%, 96% y 96,4% en muestras faríngeas, urogenitales y rectales respectivamente¹⁰⁰.



Figura 14. Cobas X y Z 480 Roche diagnostics.

IX. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Dada la estimación de la prevalencia de infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* entre un 5-15%, se estimó la muestra para una población total de 725 pacientes con un error del 5% y un nivel de confianza del 95 en 255 pacientes.

X. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación respeta los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación con medicamentos y productos sanitarios, la protección de datos de carácter personal y la bioética, la Ley 14/2007, de 3 de julio, sobre Investigación Biomédica y demás legislación vigente sobre la materia. De igual modo, se ajusta a lo establecido en la Ley 31/1995, de 8 de noviembre sobre Prevención de Riesgos Laborales y en los Reales Decretos que la desarrollan en cuanto a los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos, así como la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, en el real Decreto 224/2003, de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y en el Real Decreto 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de uso humano y en los desarrollos posteriores de estas normas.

Este proyecto se ha presentado al Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Victoria y ha recibido el certificado favorable por parte del mismo. Además, a todos los pacientes se les ha invitado a participar en el estudio, se les ha explicado la naturaleza del mismo y han firmado un consentimiento informado por escrito (anexo 2).

XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de cada paciente se han incluido en una base de datos para su posterior análisis estadístico. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables con estimación puntual e intervalo de confianza para el 95% de seguridad, tratándose las variables continuas como medias, desviación estándar o medianas y rango intercuartílico (IQR) según la distribución de la variable. Las variables categóricas se presentan en número absoluto y porcentajes.

Se estimó la prevalencia de presencia de infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* acompañada de su correspondiente intervalo de confianza al 95%. La prevalencia se ha estimado como número de casos con infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* dividido por el tamaño de la muestra. Los contrastes de asociación de la presencia de infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* con otras variables cualitativas se realizó mediante el test de la Chi cuadrado o en su defecto el test de Fischer en caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 supere el 20 por ciento y las diferencias de las variables cuantitativas en función de la presencia o no de infección por *C.*

trachomatis y/o *N. gonorrhoeae* se analizó mediante T de Student para muestras independientes tras comprobar que las variables cuantitativas siguen una distribución normal (se comprueba mediante el test de Shapiro-Wilk) y en caso contrario se aplicaron los correspondientes test no paramétricos (Mann-Whitney). El análisis multivariante para las variables relacionadas con la presencia de infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* se ha realizado mediante un modelo de regresión logística. Se hallaron los cocientes de riesgo y se calcularon los intervalos de confianza del 95% para las variables significativas. En todos los casos los contrastes se realizaron de forma bilateral y el grado de significación exigido fue de $p < 0,05$.

Para el análisis de datos se ha utilizado el paquete estadístico del programa SPSS versión 17.0 (SPSS software, Chicago, Illinois, USA) y el paquete estadístico R software, versión 3.0.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. Disponible en <http://www.R-project.org>).

RESULTADOS

I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE

1.1. Características demográficas de los pacientes

En la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen de la Victoria hay actualmente 1.319 pacientes en seguimiento, de los cuales 725 (54,9%) son HSH.

De los pacientes HSH que acudieron de forma consecutiva a consulta entre noviembre de 2013 y mayo de 2014 y que cumplían criterios de inclusión se les propuso participar en el estudio a 255 pacientes, de los cuales 7 lo rechazaron. Se incluyeron por tanto 248 varones HSH que constituyeron la muestra del estudio.

La mediana de edad es de 37,7 años (IQR 30,6-46,3), con un rango entre 20,2 y 69,1 años (figura 15).

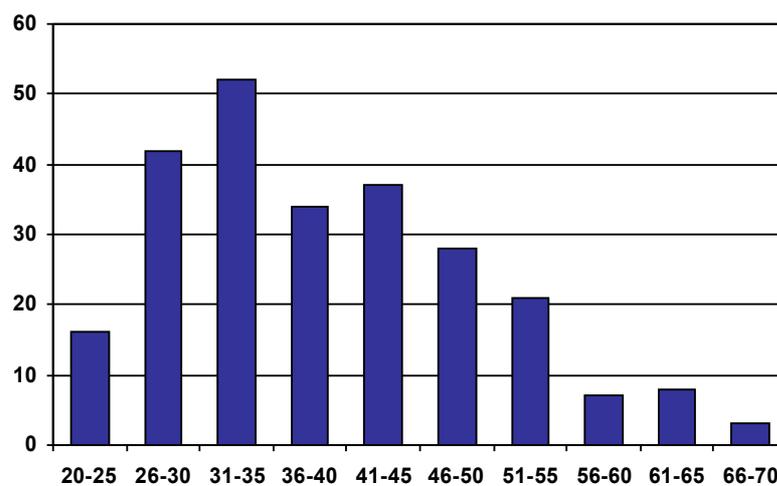


Figura 15. Distribución etaria de los pacientes en el momento del estudio.

En relación a la raza, 228 (91,9%) son de raza caucásica. Proceden de Europa Occidental 210 (84,6%) sujetos y 193 (91,9%) de éstos son de nacionalidad española. En el grupo de pacientes no europeos, 35 (15%) provenían de Sudamérica, dos pacientes eran magrebíes (figura 16).

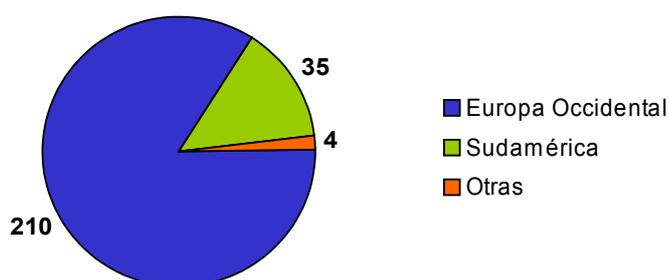


Figura 16. Regiones de origen de los pacientes.

1.2. Características relacionadas con la infección por el VIH

La mediana de seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico de la infección por el VIH hasta la inclusión en el estudio fue de 47,7 (10,5-104,1) meses, con un rango de menos de un mes a 313 meses.

El 16,1% de los pacientes había tenido previamente un evento SIDA y el 60,1% tenía un recuento de linfocitos CD4 menor de 350 cel/ μ L en el momento del diagnóstico. La mediana de nadir de linfocitos CD4 fue de 294 (3-1224) cel/ μ L y en el momento del estudio fue de 607 (440-824) cel/ μ L.

En el momento de la inclusión en el estudio estaban en TAR 195 (78,6%) pacientes, de los cuales el 81,5% tenía CV indetectable. De los enfermos en TAR, 168 (86,1%) tenían triple terapia con dos ITIAN y un ITINAN, un IP/r, raltegravir (RAL) o maraviroc (MVC) (tabla 4). En cuanto a los ITIAN, 141 pacientes (83,9%) estaban en tratamiento con FTC y TDF y 29 (17,2%) con 3TC y ABC. En relación al tercer fármaco, los más utilizados fueron los ITINAN (63,6%) seguidos de los IP/r (32,1%). Entre los ITINAN, el fármaco más usado fue el EFV seguido de NVP. Entre los IP/r, atazanavir/ritonavir (ATV/r). Seis pacientes (3,1%) estaban en tratamiento con monoterapia (5 DRV/r, 1 LPV/r) y 9 (4,6%) pacientes en biterapia. Con pautas libres de análogos había 12 (6,2%) pacientes, de los cuales 8 estaban en biterapia.

Tabla 4. Pautas de TAR (n=195)

Combinación	n (%)
FTC + TDF + EFV	66 (33,8)
FTC + TDF + NVP	15 (7,7)
FTC + TDF + RPV	15 (7,7)
FTC + TDF + ETV	1 (0,5)
FTC + TDF + ATV/r	25 (12,8)
FTC + TDF + DRV/r	8 (4,1)
FTC + TDF + LPV/r	1 (0,5)
FTC + TDF + FOS/r	1 (0,5)
FTC + TDF + RAL	9 (4,6)
ABC + 3TC + EFV	7 (3,6)
ABC + 3TC + NVP	6 (3,1)
ABC + 3TC + ETV	1 (0,5)
ABC + 3TC + ATV/r	6 (3,1)
ABC + 3TC + DRV/r	1 (0,5)
ABC + 3TC + RAL	5 (0,3)
ABC + 3TC + MVC	1 (0,5)
OTRAS*	27 (13,8)

FTC: Emtricitabina. TDF: Tenofovir. EFV: Efavirenz. NVP: Nevirapina. RPV: Rilpivirina. ETV: Etravirina. ATV/r: Atazanavir/ritonavir. DRV/r: Darunavir/ritonavir. LPV/r: Lopinavir/ritonavir. FOS/r: Fosamprenavir/ritonavir. ABC: Abacavir. 3TC: Lamivudina. RAL: Raltegravir. MVC: Maraviroc. *Biterapia, monoterapia y pautas libres de análogos.

1.3. Infecciones de transmisión sexual

Según la encuesta de hábitos sexuales, 198 (79,8%) pacientes tenían antecedentes de alguna ITS y 126 (50,8%) habían tenido más de una ITS en su vida. En la tabla 5 se recogen las frecuencias de las distintas ITS.

Tabla 5. Antecedentes de ITS de los pacientes encuestados

ITS	n
Sífilis	120
Ladillas	87
Hepatitis	59
<i>N. gonorrhoeae</i>	42
Condilomas	37
Herpes	20
Uretritis	14
<i>C. trachomatis</i>	10
Hongos	5
Tricomonas	4
Úlceras genitales	3
Conjuntivitis	1

Úlceras genitales, uretritis, hepatitis y conjuntivitis de diferente etiología.

De todos los pacientes incluidos, 126 (50,8%) tenían serología positiva para sífilis (ELISA) y 58 de ellos (23,4%) tenían además prueba no treponémica (RPR) positiva. En cuanto a la prevalencia de coinfección por virus hepatotropos, 6 pacientes (2,4%) tenían serología positiva para VHB (HbsAg) y 8 pacientes (3,2%) tenían PCR positiva para VHC.

1.4. Conductas sexuales de la cohorte

La parte de la encuesta relacionada con el número de parejas y contactos sexuales fue contestada por 240 pacientes (96,8%). El 50,4% de los

pacientes afirmaba tener pareja estable en el momento del estudio. En cuanto al número de parejas y contactos sexuales, 62% de los encuestados refería haber tenido relaciones con 30 o más varones en toda su vida.

Al analizarlo por subgrupos (tabla 6), 45 pacientes (19%) han tenido relaciones con 100 o más personas diferentes en toda su vida, 102 (43%) con 31 a 99, 62 (26,2%) con 11 a 30 y 28 con 10 o menos. En el último año, 177 pacientes (73,8%) han tenido relaciones con menos de 10 personas diferentes, 47 (19,6%) con 11-30 personas, 11 (4,6%) con 31-99 y 4 varones (1,6%) anotaron haber tenido relaciones con 100 o más personas distintas en el último año. Por último, en cuanto a las relaciones en el mes previo a la encuesta, 232 (96,7%) pacientes encuestados habían tenido relaciones con 10 o menos parejas diferentes y 8 (3,3%) con 11-30 personas. Ninguno había tenido 30 o más parejas diferentes en el último mes.

Tabla 6. Número de parejas distintas en las relaciones sexuales

	Toda la vida	Último año	Último mes
≥ 100	45	4	0
31 a 99	102	11	0
11 a 30	62	47	8
≤10	28	177	232

De los 233 pacientes, 11 (4,7%) habían pagado por tener relaciones sexuales y 9 (3,8%) habían ejercido la prostitución.

En cuanto al tipo de relaciones que practican, 172 (73,8%) afirmaban ejercer el coito anal insertivo (CAI), 166 (71,2%) ejercía coito anal receptivo (CAR) y 190 (81,5%) el coito oral. El 42,8% de los pacientes practicaba tanto el CAI como el CAR y el oral.

Tabla 7. Tipo de relaciones sexuales

Tipo	n (%)
Coito anal insertivo	172 (73,2)
Coito anal receptivo	165 (70,2)
Coito oral	190 (80,9)
Prostitución	9 (3,8)
Pago por relaciones	11 (4,7)

El 15,6% de los pacientes negaba el uso del preservativo en las relaciones sexuales y el 48,4% lo usaban siempre. El uso del preservativo se detalla en la tabla 8.

Tabla 8. Frecuencia de uso del preservativo por subgrupos

Frecuencia	n (%)
Siempre	118 (48,6)
Casi siempre	86 (35,4)
Algunas veces	23 (9,5)
Casi nunca	6 (2,5)
Nunca	10 (4,0)

En cuanto al uso de drogas recreativas, 39 (16,9%) pacientes afirmaban usarlas de manera habitual durante las relaciones sexuales. En la tabla 9 se detallan los tipos de drogas.

Tabla 9. Tipos de drogas recreativas utilizadas por los pacientes

Tipos de drogas	n (%)
Cannabis	23 (9,2)
PDE-5	23 (9,2)
Cocaína	12 (4,8)
Drogas de diseño	6 (2,4)

PDE-5: Inhibidores de la fosfodiesterasa 5. En este grupo también se incluyen los usuarios de *poppers* o derivados del nitrito de amilo.

Otros hábitos tóxicos recogidos fueron el uso del tabaco y el alcohol. De los enfermos incluidos en el estudio, 80 (34,5%) eran fumadores. La totalidad de las personas de la cohorte reconocían beber alcohol en mayor o menor medida. Ochenta y dos (35,5%) pacientes lo consumen mayoritariamente durante los fines de semana y 44 (19,0%) lo consumen más de tres veces en semana. Ciento treinta y cuatro sujetos (58,0%) negaban haber estado ebrios ningún día en el mes previo al estudio. El 63,6% de los casos consume 1 o 2 copas o cañas.

1.5. Prevalencia y características de la infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae*

Se analizaron mediante la TAAN para diagnóstico de *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* un total de 744 muestras de los 248 pacientes. A todos se les tomó muestra faríngea, rectal y urinaria.

Se detectó infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* en 24 pacientes, lo que supone una prevalencia del 9,7% (IC 95% 6,7-12,7). El número total de muestras positivas fue 31. En la tabla 10 y figura 17 se muestra la distribución por germen y localización.

C. trachomatis fue detectada en 21 muestras (8,4%; IC 95% 5,7-11,3). Hubo 15 (6,1%; IC 95% 3,6-8,6) muestras positivas en recto, 2 (0,8%; IC 95% 0-1,7) en faringe y 4 (1,6%; IC 95% 0,3-2,9) en orina.

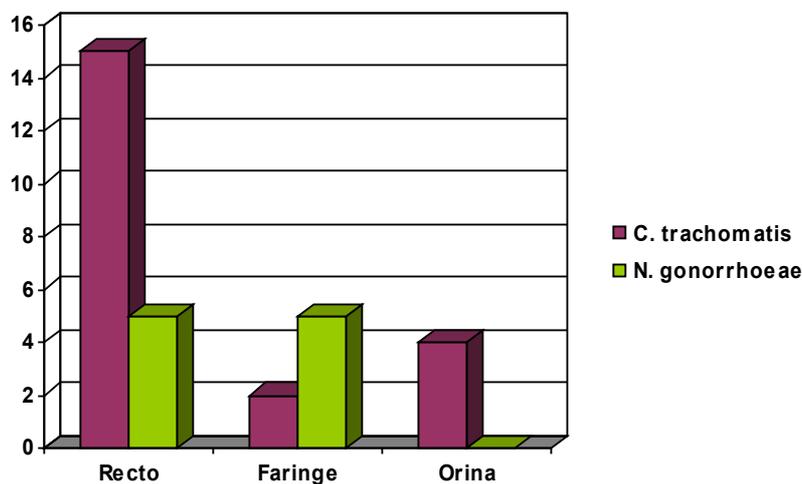
En cuanto a *N. gonorrhoeae*, de las 10 muestras positivas en total (4,0%; IC 95% 2,0-6,0), 5 de ellas fueron en faringe (2,0%; IC 95% 0,6-3,4) y otras 5 (2,0%; IC 95% 0,6-3,4) rectales. No hubo ninguna muestra de orina positiva para este microorganismo.

Dos pacientes estaban coinfectados por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. En uno de ellos se detectó *C. trachomatis* en localizaciones urinaria y rectal y *N. gonorrhoeae* en recto y en el otro paciente se pudo objetivar también *C. trachomatis* en localizaciones urinaria y rectal y *N. gonorrhoeae* en faringe.

Tabla 10. Muestras positivas por germen y localización

	<i>C. trachomatis</i> n=21(8,4%)	<i>N. gonorrhoeae</i> n=10 (4,0%)
Recto	15 (6,1%)	5 (2%)
Faringe	2 (0,8%)	5 (2%)
Orina	4 (1,6%)	0 (0%)

Seis pacientes de los 24 infectados por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* (25%) presentaban de forma concomitante serología de sífilis positiva. Uno de ellos (4,1%) presentaba infección por *N. gonorrhoeae*, 4 (16,6%) infección por *C. trachomatis* y uno (4,1%) coinfectado por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y sífilis.

**Figura 17.** Prevalencia de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* según localización

De forma global la muestra más rentable fue la rectal que representaba el 64,5% del total de muestras positivas. En 15 (78,9%) de los 19 pacientes con

diagnóstico de *C. trachomatis*, la localización fue rectal. En el caso de *N. gonorrhoeae* esta localización fue del 50%. La localización faríngea global fue del 22,6% y la urinaria del (12,9%) (figura 18).

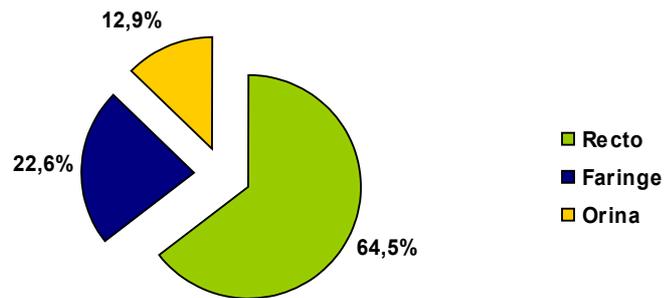


Figura 18. Número de muestras positivas según la localización.

II. CONTRASTE ENTRE PACIENTES CON Y SIN COINFECCIÓN POR *C. TRACHOMATIS* Y/O *N. GONORRHOEAE*

2.1. Análisis univariante

En la tabla 11 se muestra el contraste entre los pacientes con y sin infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae*. Los pacientes con infección eran más jóvenes, había más pacientes de raza no caucásica y llevaban menos tiempo de infección por el VIH; en los pacientes con TAR, los que tenían infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* tenían CV detectable con más frecuencia que los que no tenían infección.

Tabla 11. Contraste entre pacientes con y sin infección por CT y/o NG

	CT y/oNG positivas (n=24)	CT y/oNG negativas (n=224)	P
Edad	32,3 (28,0-38,7)	38,8 (31,1-46,7)	0,03
Raza caucásica	19 (79,1)	209 (93,3)	0,03
Español	19 (79,2)	174 (77,7)	1,0
Nadir de CD4 (cél/μL)	323 (161-468)	294 (157-418)	0,4
Meses de infección	16,1 (2,5-53,7)	50,3 (11,7-112,9)	0,005
Caso de SIDA	2 (8,3)	38 (16,9)	0,4
TAR	15 (62,5)	180 (80,4)	0,06
Tipo de TAR			1,0
ITINAN	6 (25,0)	101 (45,1)	
IP	3 (12,5)	51 (22,8)	
Meses en TAR	20,5 (2,8-60,7)	43,4 (14,5-87,8)	0,8
CD4 actuales (cél/μL)	513 (387-664)	608 (447-834)	0,1
CV VIH indetectable*	9 (37,5)	150 (66,9)	0,006
Infección VHB (AgHBs +)	1(4,2)	5 (2,2)	0,5
Infección por VHC (PCR +)	0 (0)	8 (3,6)	1,0
Serología lúes positiva	16 (66,6)	110 (44,3)	0,1
Pareja estable	11 (45,8)	113 (50,4)	0,7
Relaciones en su vida			0,4
1-30 varones	7 (29,2)	83 (37,1)	
>30 varones	17 (70,8)	129 (57,6)	
Relaciones último año			1,0
1-30 varones	23 (95,8)	203 (90,6)	
>30 varones	1 (4,2)	14 (6,2)	

CT: *C. trachomatis*. NG: *N. gonorrhoeae*. *De los pacientes que están en TAR. Las variables cuantitativas se expresan en mediana (IQR) y las variables cualitativas en n(%).

Tabla 11. Contraste entre pacientes con y sin infección por CT y/o NG (cont).

	CT y/oNG positivas (n=24)	CT y/oNG negativas (n=224)	P
Relaciones último año			1,0
1-30 varones	23 (95,8)	203 (90,6)	
>30 varones	1 (4,2)	14 (6,2)	
Relaciones último mes			1,0
1-30 varones	24 (100)	209 (93,3)	
>30 varones	0 (0)	7 (3,1)	
Coito anal insertivo	20 (83,3)	152 (67,8)	0,3
Coito anal receptivo	18 (75)	147 (65,6)	0,8
Coito oral	21 (87,5)	169 (75,4)	0,6
Pago por relaciones sexuales	1 (4,2)	10 (4,4)	1,0
Prostitución	3 (12,5)	6 (2,7)	0,5
Uso de preservativo			1,0
Casi siempre	21 (87,5)	185 (82,6)	
Casi nunca	3 (12,5)	34 (15,2)	
Antecedentes de ITS	22 (91,6)	176 (78,6)	0,2
Tabaco	4 (16,7)	77 (34,4)	0,1
Alcohol			0,6
< 3 días/semana	19 (79,2)	168 (75,0)	
> 3 días/semana	3 (12,5)	42 (18,7)	
Uso de drogas recreativas			0,2
Casi siempre	6 (25,0)	34 (15,2)	
Casi nunca	16 (66,7)	177 (79,0)	

CT: *C. trachomatis*. NG: *N. gonorrhoeae*. Las variables cuantitativas se expresan en mediana (IQR) y las variables cualitativas en n(%).

2.2. Análisis multivariante

Se realizó el análisis multivariante mediante test de regresión logística, incluyendo las variables en las que se encontraron diferencias significativas en el análisis univariante. En el análisis multivariante, el único factor que se mantuvo asociado con la infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* fue tener CV detectable (OR 3,3; IC 95% 1,4-8,1; p=0,006).

DISCUSIÓN

I. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En este estudio se analiza una cohorte de pacientes HSH con infección por el VIH similar a otras de nuestro entorno. Entre los nuevos diagnósticos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen de la Victoria durante el periodo de estudio hay un predominio de HSH, misma tendencia observada a nivel nacional²⁹. La proporción de nuevos diagnósticos entre el grupo de UDVP no llega al 1% en nuestro centro, con solo un caso en el periodo de estudio. A nivel nacional esta cifra escasamente alcanza el 5%, siendo el grupo de riesgo menos importante en los últimos años²⁹.

1.1. Aceptación de la participación en el estudio

Hubo una gran aceptación por parte de los pacientes a los que se les planteó el estudio y solo una mínima parte declinó participar. Diversos estudios recogen la aceptación de la toma de las muestras por el propio paciente^{97,98} lo que podría aumentar el diagnóstico de estas enfermedades por la sencillez del método, pero la aceptación de la prueba cuando la realiza el personal experimentado también es elevada y hay pacientes que la prefieren a la autotoma por la confianza en la experiencia de los profesionales⁹⁷. En el estudio de la Marina Americana de Carpenter se les planteó la participación a ciento seis militares de los que aceptaron cien sin que hubiera ningún incentivo en la participación¹⁰¹, dato a favor de lo observado en nuestro estudio.

1.2. Características demográficas

Esta cohorte de enfermos se caracteriza por que son varones jóvenes y mayormente de origen europeo. En relación con el lugar de origen, a nivel nacional hay hasta un 35% de casos de personas procedentes de otros países, y tras el grupo de españoles, la población más frecuente es la latinoamericana, con un 18% de los pacientes²⁹. En nuestra cohorte estos porcentajes son algo menores, con un 22,1% de pacientes extranjeros y un 14,1% de latinoamericanos, pero nos referimos a un área geográfica más localizada y exclusivamente a pacientes pertenecientes al grupo de riesgo de HSH.

1.3. Características relacionadas con la infección por el VIH

La mayoría de los pacientes están con TAR y presentan una buena situación inmunoviológica, al igual que los pacientes de la cohorte andaluza³¹. Más del 64% fueron diagnosticados de forma tardía, problema al que nos enfrentamos en todo el país y aunque parece que desciende ligeramente con respecto a años previos las diferencias son aún escasas^{29,32}.

En cuanto al TAR de esta cohorte, hay predominio de triple terapia con pautas basadas en ITINAN, en concreto EFV, tratamiento de primera línea avalado por todas las guías, incluida la de GeSIDA de 2012 por su efectividad y cómoda posología¹⁰².

1.4. Infecciones de transmisión sexual

La prevalencia de antecedentes de ITS en nuestra cohorte es muy elevada, lo que sugiere que realmente existe una trivialización y despreocupación que desemboca en escasa protección en las prácticas sexuales de riesgo¹⁰³, haciendo de este modo que aumente también la incidencia de la infección por el VIH en esta población. Como apuntábamos ya en la introducción, la presencia de ITS concurrentes aumenta la probabilidad de infección por el VIH^{83,84,104} por la posible inmunoadactivación¹⁰⁵ y en los pacientes seropositivos es más fácil también sufrir sobreinfecciones por este mecanismo⁹². Esta prevalencia de ITS previas en nuestros pacientes podría ser un dato más que relacione la coinfección en ambos sentidos aunque el estudio no haya sido diseñado con tal fin.

Entre las ITS padecidas previamente destaca la sífilis. En los últimos años asistimos a un aumento progresivo de su incidencia en nuestra área sanitaria como se destaca en el estudio de González-Domenech⁵⁶, llegando a triplicar la tasa de prevalencia en los últimos diez años en la población de HSH con infección por el VIH. Esto también ocurre en otras series que tienen unas tasas de prevalencia superiores al 10%^{55,106}. Una de las características es que la presentación clínica en cerca de la mitad de los pacientes es asintomática, lo que justifica el cribado rutinario de esta infección⁵⁶. En nuestra cohorte más de la mitad de los pacientes han tenido previamente al menos un episodio de sífilis con serología positiva en el momento del estudio. En el estudio de van Veen¹⁰⁷ la coinfección de *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* con sífilis es de un 17%,

inferior a la nuestra, si bien hay que tener en cuenta que incluyen a todas las categorías de transmisión.

1.5. Conductas sexuales y drogas recreativas

La mitad de los pacientes refiere tener pareja estable en el momento de la encuesta, pero más del 60% reconocía haber tenido más de 30 parejas diferentes a lo largo de su vida. Los artículos que recogen las conductas sexuales de los HSH son muy variados, desde los que tan solo diferencian entre 1 o más parejas¹⁰³ hasta los que describen las *sex parties*¹⁰⁸ con múltiples contactos en una única fiesta por lo que es difícil extraer un patrón similar entre ellas. El estudio de la Fundación Jiménez Díaz además muestra que el 65% de sus pacientes afirmaba haber tenido relaciones con 2 o más parejas diferentes en un mismo día¹⁰³. En los estudios de coinfección con *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* se recogen los antecedentes de conducta sexual de riesgo en los seis meses previos pero el número de parejas no es homogéneo^{49,52,109}.

A pesar de ser un grupo de pacientes que acuden de forma regular a consulta y a quienes se aconseja sobre los hábitos sexuales saludables, más de la mitad de los pacientes no utilizan siempre métodos de barrera en sus relaciones, similar a lo observado en la cohorte de marines americanos¹⁰¹. Un estudio español sobre prácticas de riesgo en HSH tiene también una prevalencia de uso de preservativo similar a la nuestra¹⁰³. En un estudio realizado en Cataluña entre HSH hasta un 74,8% de los varones reconoce haber ejercido la penetración anal no protegida, si bien es verdad que en esta

cohorte no todos los varones son seropositivos para el VIH, de ahí que haya probablemente una mayor despreocupación en ese sentido¹¹⁰.

En las encuestas realizadas en el trabajo de Fernández de Mosteyrín y cols. se recoge que el 27% de los pacientes HSH con infección por el VIH afirma haber consumido alcohol, cocaína o anfetaminas antes o durante las relaciones sexuales y hasta el 45% *poppers* o sildenafil¹⁰³. Nosotros tenemos una prevalencia algo menor, si bien las cohortes no son completamente superponibles y la nuestra, aunque de menor edad, llevaba más meses de diagnóstico de la infección por el VIH y en seguimiento en consulta. En el estudio realizado en Holanda¹¹¹ de consumo de drogas recreacionales la prevalencia es bastante superior, mayor del 50%, pero no podemos olvidar el estado de la ley conforme al consumo y venta de drogas en ese país. La cohorte catalana de Folch también tiene una prevalencia superior al 50%, pero hay que diferenciar esa cohorte de HSH de la nuestra ya que no tienen la misma edad y no todos los sujetos están infectados por el VIH¹¹⁰. Otras series sí tienen una prevalencia que se asemeja más a la nuestra^{55, 112}.

Por tanto, la población del estudio está constituida por varones jóvenes con hábitos sexuales poco saludables, con múltiples contactos y sexo no protegido que conllevan antecedentes clínicos y serológicos de ITS.

1.6. Prevalencia y características de la infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*

En relación con el objetivo principal del estudio, en nuestra cohorte hemos obtenido una prevalencia de infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* del 9,7%, elevada y similar a la de algunas cohortes europeas^{97,109} y algunas americanas⁸². En otras series la prevalencia alcanza hasta el 24%¹⁰¹, probablemente en relación a la distinta metodología utilizada, tanto en la población de referencia como en el modo en que se recogen las muestras.

Debido a la gran prevalencia de estas infecciones asintomáticas hallada en la población de HSH con infección por el VIH, en las guías de práctica clínica de los CDC americanos y en las europeas se recomienda el cribado anual de estas dos infecciones^{67,113}, pero en gran parte de las ocasiones hay barreras para su realización principalmente por el tiempo que conlleva a los clínicos hacer la historia clínica dirigida y la toma de muestras en las múltiples localizaciones¹¹⁴.

En las guías españolas no está recogido el cribado sistemático, sino que solo se recoge la actuación ante un resultado positivo en un paciente que consulta por síntomas¹¹⁵, si bien es cierto que en el ámbito nacional tenemos escasos datos de prevalencia en pacientes HSH con infección por el VIH que estén asintomáticos.

La muestra que dio más resultados positivos fue la rectal, esto también ocurre en todas las series consultadas, aunque la prevalencia varía entre el 9,3% y 38% según las cohortes^{52,94,109}. En la comunicación presentada en el XV

Congreso SAEI por el grupo del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla se obtiene una prevalencia en varones asintomáticos del 14,2% en esta localización¹¹⁶, mayor que la nuestra lo que puede deberse a que todas las muestras fueron recogidas mediante anoscopia y no solo con torunda a ciegas como se plantea en este trabajo.

Las muestras urinarias fueron las menos rentables para el aislamiento de *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*, tanto en nuestra cohorte como en otras de pacientes asintomáticos^{18,109}. En algunos estudios como el de Carpenter, solo se aisló *N. gonorrhoeae* en un único caso en orina¹⁰¹, lo que avala su escasa rentabilidad.

Hubo el mismo número de muestras positivas para gonococo tanto a nivel faríngeo como rectal. En numerosas ocasiones se ha relacionado este resultado a nivel faríngeo con falsos positivos por reacciones cruzadas con especies no gonocócicas debido a la alta sensibilidad de las TAAN, pero en las recomendaciones de los CDC americanos de 2014 se demuestra que con la técnica usada por nosotros (cobas 4800 CT/NG) se evita este error ya que al combinar a la vez varias secuencias de nucleótidos específicas tiene una alta especificidad⁷⁹.

II. FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *C. TRACHOMATIS* Y/O *N. GONORRHOEAE*

El único factor asociado a la infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* fue tener la CV del VIH detectable. Esto también se ha demostrado en otros trabajos¹¹⁷ y como ya afirmábamos en la introducción, hay estudios que demuestran que tener elevada CV del VIH en las secreciones genitales aumenta la transmisión de otras ITS⁹¹. En el estudio de van Benthem se relaciona con estar sin TAR y por tanto, con CV detectable¹¹⁸.

Tener alguna otra ITS puede provocar mal control virológico por activación inmune y secreción de citocinas, favoreciendo la replicación del VIH¹⁰⁵ y elevación de la CV del VIH como se ha estudiado en el caso de la coinfección herpética¹¹⁹ o en el caso de la sífilis¹²⁰. Esto, tan estudiado en infecciones con afectación sistémica¹²¹ también se ha observado en infecciones genitales localizadas, con aumento de la CV a nivel seminal¹²². Por tanto, los pacientes coinfectados con alguna ITS tienen una mayor probabilidad de transmitir la infección por el VIH por lo que un control estrecho podría evitar la transmisión¹²³.

Algunos estudios han demostrado que las ITS son más frecuentes a edades más tempranas^{124,125}. En nuestra serie, los pacientes con coinfección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* eran más jóvenes, aunque no se mantuvo la asociación en el análisis multivariante.

Los pacientes con coinfección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* llevan menos tiempo diagnosticados de infección por el VIH. El diagnóstico de infección por el VIH y otras ITS con bastante frecuencia se hace de forma conjunta al tener el mismo mecanismo de transmisión y refleja las conductas de riesgo practicadas^{56,126}.

A diferencia de otros estudios, no encontramos asociación entre el número de parejas o contactos sexuales en los meses previos y la infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae*. En los estudios de Heiligenberg¹⁰⁹ y Dudareva⁴⁹ sí hay relación con haber tenido más de una u once parejas diferentes respectivamente en los seis meses previos, incluso en las guías australianas se recomienda cribado más frecuente en aquellos HSH que hayan tenido sexo en grupo o más de 10 parejas sexuales en los últimos 6 meses¹²⁷.

En resumen, en el estudio aquí presentado se analiza una cohorte de HSH asintomáticos que acuden a consulta de forma regular, la mayor parte de ellos están en TAR y tienen una buena situación inmunológica. Sus hábitos sexuales poco saludables les ponen en riesgo de nuevas ITS, lo que contrasta con el buen seguimiento clínico e incluso la buena aceptación al cribado rutinario de ITS a pesar de las molestias asociadas a la toma de las muestras.

Las limitaciones fundamentales del estudio estriban en que la población es de una zona muy determinada como es la Costa del Sol, en la que el ambiente lúdico de la población HSH es muy frecuente. Quizás estos resultados no pueden ser extrapolados a otras áreas, aunque los datos de

otras zonas de nuestro país muestran hábitos sexuales y prevalencias de infección asintomática similares^{103,116}.

De este estudio se desprende la necesidad del cribado rutinario de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, al igual que ya hacemos con la sífilis. Aunque no hemos encontrado muchos factores asociados a la infección creemos que nuevos estudios con una población mayor podría predecir mejor qué sujetos tendrían mayor riesgo de infección, lo que evitaría un cribado generalizado.

Mientras tanto, recomendamos cribado anual en esta población al menos en los dos focos más rentables: recto y faringe.

CONCLUSIONES

1. La realización de la triple toma para cribado de ITS tuvo una gran aceptación en esta población.
2. La prevalencia de infección asintomática por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* en HSH con infección por el VIH en nuestro medio es del 9,7%.
3. La muestra rectal fue la más rentable, con un 64,5% de los casos positivos de manera global y un 78,9% para *C. trachomatis*.
4. La toma urinaria se podría obviar en los casos asintomáticos por su escasa rentabilidad.
5. La infección por estos patógenos se relacionó con un mal control, CV detectable, de la infección por el VIH.
6. Los métodos de barrera para evitar ITS son poco utilizados en esta población.
7. El cribado de ITS mediante TAAN debería ofertarse de forma rutinaria en la población de HSH con infección por el VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JD, Pozalski I. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981; 30: 250-252.
2. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men -- New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981; 30: 305-308.
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983; 220: 868-871.
4. Markham PD, Sarngadharan MG, Salahuddin SZ, Popovic M, Gallo RC. Correlation between exposure to human T-cell leukemia-lymphoma virus-III and the development of AIDS. Ann N Y Acad Sci. 1984; 437: 106-109.
5. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science. 1984; 224: 497-500.
6. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control (CDC). Prevention of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): report of inter-agency recommendations. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1983; 32: 101-103.
7. Precautions against acquired immunodeficiency syndrome. Lancet. 1983; 1 :164.
8. Piot P, Quinn TC. Response to the AIDS Pandemic – A Global Health Model. N Engl J Med. 2013; 368: 2210-2218.

9. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). Informe mundial: ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2013. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA); 2013.
10. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). Informe mundial: ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2012. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA); 2012.
11. Beyrer C, Karim QA. The changing epidemiology of HIV in 2013. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8: 306-310.
12. Beyrer C, Baral S, Van Griensven F, Goodreau S, Charivalertsak S, Wirtz A, et al. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. *Lancet*. 2012; 380: 367-377.
13. Sullivan P, Hamouda O, Delpech V, Geduld J, Prejean J, Semaille C, et al. Reemergence of the HIV epidemic among men who have sex with men in North America, Western Europe, and Australia, 1996-2005. *Ann Epidemiol*. 2009; 19: 423-431.
14. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003; 362: 22-29.
15. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 389: 241-248.
16. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly

- diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013; 27: 181-189.
17. Hemkens L, Bucher H. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1373-1381.
18. Rieg G, Lewis RJ, Miller LG, Witt MD, Guerrero M, Daar ES. Asymptomatic sexually transmitted infections in HIV-infected men who have sex with men: prevalence, incidence, predictors and screening strategies. *AIDS Patient Care STDS*. 2008; 22: 947-954.
19. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 493-505.
20. Office of AIDS Research Advisory Council [internet]. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. [actualizado 1 mayo 2014; acceso 28 julio 2014]. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
21. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 447-458.
22. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117: 2791-2799.

23. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak M Jr, Chun TW, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1828-1835.
24. Schiffner T, Sattentau QJ, Dorrell L. Development of prophylactic vaccines against HIV-1. *Retrovirology*. 2013; 10: 72.
25. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). The gap report. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2014.
26. World Health Organization and UNAIDS. Guidelines on estimating the size of populations most at risk to HIV. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization; 2010.
27. ec.europa.eu [Internet]. Comisión Europea. Lucha contra el VIH/sida en la Unión Europea y los países vecinos, 2009-2013. [actualizada en octubre 2009; acceso 29 julio 2014]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/aids/docs/com2009_es.pdf.
28. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2010. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), UNAIDS Information Production Unit; 2010.
29. Centro Nacional de Epidemiología. Área de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA en España: Sistemas de información sobre nuevos diagnósticos de VIH y registro nacional de casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida – S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología/ Centro Nacional de Epidemiología- ISCIII. Madrid; 2013.

30. Pöder A, Haldre M. HIV in Europe. *Clinics in Dermatology*. 2014; 32: 282-285.
31. Fuertes E, Lozano A. Encuesta de prevalencia hospitalaria VIH/SIDA 2012 de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. En: Acta de la reunión anual de la SAEI; Antequera, Málaga; SAEI; 2013.
32. López A, Palacios R, Merino D, Santos J. Retraso diagnóstico de la infección por el VIH en Andalucía. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 639-640.
33. Medina M, Barbosa C, Sánchez-Merino V, Yuste E. El virus de la inmunodeficiencia humana: Agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miró JM, Mallolas J. *Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento 2013*. 12ª ed. Sabadell: Antares; 2013. p. 1-20.
34. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 216-226.
35. Moir S, Chun TW, Fauci A. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011; 6: 223-248.
36. Alcamí J, Bermejo M, García J, González N, Coyras MT, Mateos E, et al. Inmunopatología del sida. Avances en vacunas. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miró JM, Mallolas J. *Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento 2013*. 12ª ed. Sabadell: Antares; 2013. p. 21-54.
37. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Lancet*. 2014; 384: 258-271.

38. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). Tratamiento 2015. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA); 2013.
39. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Lasdin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1987; 317: 185-191.
40. Reedijk M, Boucher CA, van Bommel T, Ho DD, Tzeng TB, Sereni D, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of A77003, a C2 symmetry-based human immunodeficiency virus protease inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 1559-1564.
41. Ho DD. Therapy of HIV infections: problems and prospects. *Bull N Y Acad Med.* 1996; 73: 37-45.
42. Markle W, Conti T, Kad M. Sexually transmitted diseases. *Prim Care Clin Office Pract.* 2013; 40: 557-587.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2010. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2011.
44. Lepe JA, Otero L, Blanco MA, Aznar J, Vázquez F. Panorama actual de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26: 25-31.
45. Díaz A, Díez M, Cano R. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2010. *Boletín epidemiológico semanal.* 2012; 20: 63-72.

46. World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, syphilis and *Trichomonas vaginalis*: methods and results used by WHO to generate 2005 estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.
47. Zimet GD, Rosberger Z, Fisher WA, Perez S, Stupiansky NW. Beliefs, behaviors and HPV vaccine: correcting the myths and the misinformation. *Prev Med.* 2013; 57: 414-418.
48. Agustí C, Fernández L, Mascort J, Carrillo R, Casabona J. Barreras para el diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual y virus de la inmunodeficiencia humana en Atención Primaria en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31: 451-454.
49. Dudareva-Vizule S, Haar K, Sailer A, Wisplinghoff H, Wisplinghoff F, Marcus U. Prevalence of pharyngeal and rectal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among men who have sex with men in Germany. *Sex Transm Infect.* 2014; 90: 46-51.
50. Benn PD, Rooney G, Carder C, Brown M, Stevenson SR, Copas A et al. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infection and the sexual behaviour of men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* 2007; 83: 106-112.
51. Barbee L, Dombrowski J, Kerani R, Golden M. Effect of nucleic acid amplification testing on detection of extragenital gonorrhea and chlamydial infections in men who have sex with men sexually transmitted disease clinic patients. *Sex Transm Dis.* 2014; 41: 168-172.

52. Turner AN, Reese PC, Ervin M, Davis JA, Fields K, Bazan J. HIV, rectal chlamydia and rectal gonorrhoea in men who have sex with men attending an STD clinic in a midwestern US city. *Sex Transm Dis.* 2013; 40: 433-438.
53. Postigo C. Enfermedades de transmisión sexual e inmigración en España. *Actas Dermosifilogr.* 2007; 98: 513-517.
54. Fonseca E, Mazaira M. El resurgimiento de la sífilis: un problema de salud pública actual en España. *Piel.* 2007; 22: 370-373.
55. Díaz A, Junquera ML, Esteban V, Martínez B, Pueyo I, Suarez J, et al. HIV/STI co-infection among men who have sex with men in Spain. *Euro Surveill.* 2009; 14.
56. González-Domenech CM, Antequera I, Pérez Hernández IA, Ruiz-Morales J, Nuño E, Clavijo E, et al. Sífilis e infección por el VIH: una epidemia permanente en hombres que tienen sexo con hombres. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* En prensa 2014.
57. Barbee L. Preparing for an era of untreatable gonorrhoea. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27: 282-287.
58. World Health Organization. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: World Health Organization; 2012.
59. Chlamydia y Chlamydia. En: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editores. *Microbiología médica.* 7ª Ed. Barcelona: Elsevier España; 2014. p.381-389.

60. Simms I. Epidemiology. En: Moss TR, editor. International handbook of Chlamydia. 4ª Ed. Hampshire:Euromed Communications Ltd; 2010. p.1-9.
61. Thomson NR. Vive la différence. Nature Rev Microbiol. 2008; 6: 502-503.
62. Mackern-Oberti P, Motrich RD, Breser ML, Sánchez LR, Cuffini C, Rivero VE. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: an update. J Reprod Immunol. 2013; 100: 37-53.
63. Gaydos CA, Quinn TC. Chlamydial Infections. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18ª Ed. New York: Mc Graw-Hill;2012.
64. Lamb CA, Lamb EI, Mansfield JC, Sankar KN. Sexually transmitted infections manifesting as proctitis. Frontline Gastroenterology. 2013; 4: 32-40.
65. Rompalo AM. Diagnosis and treatment of sexually acquired proctitis and proctocolitis: an update. Clin Infect Dis. 1999; 28: 84-90.
66. Cercenado E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Chlamydia* spp. y especies relacionadas [internet]. En: Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. [actualizada en septiembre 2012; acceso 29 de julio de 2014]. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia44.pdf>.
67. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010; 59: 1-110.

68. van der Meijden WI, Lanjow E, Ossewaarde JM, Stary A, Boag F. European Guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections [internet]. International Union Against Sexually Transmitted Infections. [actualizado en julio 2010; acceso 29 Jul 2014]. Disponible en: http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf.
69. Ram S, Rice PA. Gonococcal Infections. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18ª Ed. New York: Mc Graw-Hill; 2012.
70. Gray-Owen SD, Blumberg RS. CEACAM1: contact-dependent control of immunity. Nat Rev Immunol. 2006; 6: 433-446.
71. Bignell C, Unemo M. 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults [internet]. International Union Against Sexually Transmitted Infections. [actualizado en noviembre 2012; acceso 29 de julio de 2014]. Disponible en: http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf.
72. Taylor SN, Di Carlo RP, Martin DH. Comparison of methylene blue/gentian violet stain to Gram's stain for the rapid diagnosis of gonococcal urethritis in men. Sex Trans Dis. 2011; 38: 995-996.
73. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61: 590-594.

74. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2011. Stockholm: ECDC; 2013.
75. Association of Public Health Laboratories. Laboratory diagnostic testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Expert Consultation Meeting Summary Report [internet]. Atlanta:2009 [acceso 29 de Julio 2014]. Disponible en: http://www.aphl.org/aphlprograms/infectious/std/Documents/ID_2009Jan_CTGCLab-Guidelines-Meeting-Report.pdf.
76. Renault CA, Hall C, Kent CK, Kalusner JD. Use of NAATs for STD diagnosis of GC and Chlamydia in non-FDA-cleared anatomic specimens. MLO Med Lab Obs. 2006; 38: 10,16-6,21-2.
77. Moncada J, Schachter J, Liska S, Shayevich C, Klausner D. Evaluation of self collected glans and rectal swabs from men who have sex with men for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of nucleic acid amplification tests. J Clin Microbiol. 2009; 47: 1657-1662.
78. Whiley DM, Lambert SB, Bialasiewicz S. False-negative results in nucleic acid amplification tests –do we need to routinely use two genetic targets in all assays to overcome problems caused by sequence variation? Crit Rev Microbiol. 2008; 34: 71-76.
79. Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, van der Pol B. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. MMWR Recomm Rep. 2014; 63: 1-19.

80. Baker A, Fleury C, Clarke E, Foley E, Samraj S, Rowen D, et al. Increasing screening frequency in men who have sex with men: impact of guidance on risk profiling on workload and earlier diagnosis of sexually transmitted infection and HIV. *International Journal of STD & AIDS*. 2013; 24: 613-617.
81. Taylor M, Schillinger JA, Furnes BW, Brewer T, Newman DR, Pathela P, et al. Gonorrhea infections diagnosed among persons living with HIV/AIDS: identifying opportunities for integrated prevention services in New York City, Washington, DC, Miami/Dade County, and Arizona. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 64: 115-120.
82. Pathela P, Braunstein SL, Blank S, Schillinger JA. HIV incidence among men with and those without sexually transmitted rectal infections: estimates from matching against an HIV case registry. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 1203-1209.
83. Johnson L, Lewis D. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. *Sex Trans Dis*. 2008; 35: 946-959.
84. Aumakhan B, Gange SJ, Beyrer C, Gaydos CA, Minkoff H, Merenstein DJ, et al. Quantitative and qualitative correlates of cervicovaginal herpes simplex virus type 2 shedding among HIV-infected women in the Women's Interagency HIV Study. *Int J STD AIDS*. 2011; 22: 273-277.
85. Grosskurth H, Gray R, Hayes R, Mabey D, Wawer M. Control of sexually transmitted diseases for HIV-1 prevention: understanding the implications of the Mwanza and Rakai trials. *Lancet*. 2000; 355: 1981-1987.

86. Thurman AR, Doncel GF. Herpes simplex virus and HIV: genital infection synergy and novel approaches to dual prevention. *Int J STD AIDS*. 2012; 23: 613-619.
87. Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, Weiss HA, Foulongne V, Defer MC, et al. Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. *JID*. 2008; 198: 241-249.
88. Levine WC, Pope V, Bhoomkar A, Tambe P, Lewis JS, Zaidi AA, et al. Increase in endocervical CD4 lymphocytes among women with nonulcerative sexually transmitted diseases. *J Infect Dis*. 1998; 177: 167-174.
89. Malott RJ, Keller BO, Gaudet RG, McCaw SE, Lai CC, Dobson-Belaire WN, et al. *Neisseria gonorrhoeae*-derived heptose elicits an innate immune response and drives HIV-1 expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 10234-10239.
90. Cohen CR, Plummer FA, Mugo N, Maclean I, Shen C, Bukusi EA, et al. Increased interleukin-10 in the endocervical secretions of women with non-ulcerative sexually transmitted diseases: a mechanism for enhanced HIV-1 transmission? *AIDS*. 1999; 13: 327-332.
91. McClelland RS, Lavreys L, Katingima C, Overbaugh J, Chohan V, Mandaliya K, et al. Contribution of HIV-1 infection to acquisition of sexually transmitted disease: a 10-year prospective study. *JID*. 2005; 191: 333-338.

92. McClelland RS, Wang CC, Kishorchandra M, Overbaugh J, Reiner MT, Panteleeff DD, et al. Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *AIDS*. 2001; 15: 105-110.
93. Bernstein KT, Stephens SC, Barry PM, Kohn R, Philip SS, Liska S, et al. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorhoeae* transmission from the oropharynx to the urethra among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1793-1797.
94. Laguerre R, Chen J, Rivera D, Bungy D, Conway D, Foster J. Triple site screening for Gonorrhoea and Chlamydia in youth in an urban HIV clinic. En: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA 5-8 de marzo 2012.
95. Fakoya A, Lamda H, Mackie N, Nandwani R, Brown A, Bernard E, et al. British HIV association, BASHH and FSHR guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. *HIV Med*. 2008; 9: 681-720.
96. López A, Palacios R, Ruiz J. Estudio de una cohorte de pacientes con infección por el VIH diagnosticada en la era del TARGA (1997-2008). Características epidemiológicas y clínicas. Primer Congreso Nacional del Grupo de Estudio del Sida. Madrid; 21-24 de octubre de 2009.
97. Van der Helm JJ, Hoebe CJPA, Van Rooijen MS . High performance and acceptability of self-collected rectal swabs for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in men who have sex with men and women. *Sex Transm Dis*. 2009; 36: 493-497.

98. Soni S, White JA. Self-screening for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in the human immunodeficiency virus clinic-high yields and high acceptability. *Sex Transm Dis.* 2011; 12: 1107-1109.
99. Rockett R, Goire N, Limnios A, Turra M, Higgins G, Lambert SB, et al. Evaluation of the Cobas 4800 CT/NG test for detecting *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect.* 2010; 86: 470-473.
100. Perry MD, Jones RN, Corden SA. Is confirmatory testing of Roche cobas 4800 CT/NG test *Neisseria gonorrhoeae* positive samples required? Comparison of the Roche cobas 4800 CT/NG test with an opa/pap duplex assay for the detection of *N gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect.* 2014; 90:303-308.
101. Carpenter RJ, Refugio ON, Adams N, O'Brien KP, Johnson MD, Groff HL, et al. Prevalence and factors associated with asymptomatic gonococcal and chlamydial infection among US Navy and Marine Corps men infected with the HIV: a cohort study. *BMJ Open.* 2013; 3.
102. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30: e1-89.
103. Fernández de Mosteyrín S, del Val M, Fernández de Mosteyrín T, Fernández ML. Prácticas y percepción del riesgo en hombres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que tienen sexo con otros hombres. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32: 419-424.

104. Bernstein KT, Marcus JL, Nieri G, Philip SS, Klausner JD. Rectal gonorrhea and chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53: 537-543.
105. Bentwich Z, Maartens G, Torten D, Lal AA, Lal RB. Concurrent infections and HIV pathogenesis. *AIDS*. 2000; 14: 2071-2081.
106. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis*. En prensa 2014.
107. van Veen MG, Koedijk FD, van der Sande MA. STD coinfections in the Netherlands: specific sexual networks at highest risk. *Sex Transm Dis*. 2010; 37: 416-422.
108. Grov C, Rendina HJ, Breslow AS, Ventuneac A, Adelson S, Parsons JT. Characteristics of men who have sex with men (MSM) who attend sex parties: results from a national on line sample in the USA. *Sex Transm Infect*. 2014; 90: 26-32.
109. Heiligenberg M, Rjinders B, Schim van der Loeff MF, de Vries HJ, van der Meijden WI, Geerlings SE, et al. High prevalence of sexually transmitted infections in HIV-infected men during routine outpatient visits in the Netherlands. *Sex Transm Dis*. 2012; 39: 8-15.
110. Folch C, Fernández-Dávila P, Ferrer L, Soriano R, Díez M, Casabona J. Conductas sexuales de alto riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres según tipo de pareja sexual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 341-349.

111. Heiligenberg M, Wermeling PR, van Rooijen MS, Urbanus AT Speksnijder AG, Heijman T, et al. Recreational drug use during sex and sexually transmitted infections among clients of a city sexually transmitted infections clinic in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Dis.* 2012; 39: 518-527.
112. Hunter LJ, Dargan PI, Benzie A, White JA, Wood DM. Recreational drug use in men who have sex with men (MSM) attending UK sexual health services is significantly higher than in non-MSM. *Postgrad Med J.* 2014; 90: 133-138.
113. de Vries HJ, Zingoni A, White JA, Ross JD, Kreuter A. 2013 European guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *Int J STD AIDS.* 2013; 25: 465-474.
114. Carter JW, Hart-Cooper GD, Butler MO, Workowski KA, Hoover KW. Provider barriers prevent recommended sexually transmitted disease screening of HIV-infected men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2014; 41: 137-142.
115. Panel de expertos del Grupo de estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Documento de consenso sobre las infecciones de transmisión sexual en personas con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29: 286.e1-19.
116. Herrero M, Merino L, Sánchez-Rivas E, Trastoy M, Sánchez M, Espinosa N, et al. Prevalencia de Chlamydia trachomatis en muestras anales en población homosexual infectada por el VIH. En: XV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) Jaén 12-14

- diciembre 2013. Sevilla: Avances en Enfermedades Infecciosas; 2014. p.39.
117. Taylor MM, Newman DR, González J, Skinner J, Khurana R, Mickey T. HIV status and viral loads among men testing positive for rectal gonorrhoea and chlamydia, Maricopa County, Arizona, USA, 2011-2013. HIV Medicine. En prensa 2014.
118. van Benthem BH, Prins M, Larsen C, Delmas MC, Brunet JB, van den Hoek A. Sexually transmitted infections in European HIV-infected women: incidence in relation to time from infection. European study on the natural history of HIV infection in women. AIDS. 2000; 14: 595-603.
119. Mole L, Ripich S, Margolis D, Holodniy M. The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load. JID. 1997; 176: 766-770.
120. Palacios R, de la Fuente J, Murillas J, Nogueira JM, Santos J. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24(Supl. 2): 34-39.
121. Sulkowski MS, Chaisson RE, Karp CL, Moore RD, Margolick JB, Quinn TC. The effect of acute infectious illnesses on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load and the expression of serologic markers of immune activation among HIV-infected adults. J Infect Dis. 1998; 178: 1642-1648.
122. Dyer JR, Eron JJ, Hoffman IF, Kazembe P, Vernazza PL, Nkata E, et al. Association of CD4 cell depletion and elevated blood and seminal plasma human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA

- concentrations with genital ulcer disease in HIV-1 infected men in Malawi. *J Infect Dis.* 1998; 177: 224-227.
123. Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal Chlamydia and Gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *CID.* 2005; 41: 67-74.
124. de Coul EL, Warning TD, Koedijk FD. Sexual behaviour and sexually transmitted infections in sexually transmitted infection clinic attendees in the Netherlands, 2007-2011. *Int J STD AIDS.* 2014; 25: 40-51.
125. Dave SS, French RS, Jungmann E, Brook G, Cassell JA, Mercer CH. The need for innovative sexually transmitted infection screening initiatives for young men: evidence from genitourinary medicine clinics across England. *Int J STD AIDS.* 2011; 22: 600-603.
126. Giomi B, Silvestri C, Bravi S, Foretic M, Zuccati G, Martini P, et al. Epidemiological and clinical characteristics of patients attending STI Clinics in Tuscany, Italy: a multicentre report of new infections in 2011. *G Ital Dermatol Venereol.* En prensa 2014.
127. Templeton DJ, Read P, Varma R, Bourne C. Australian sexually transmissible infection and HIV testing guidelines for asymptomatic men who have sex with men 2014: a review of the evidence. *Sex Health.* 2014; 11: 217-229.

ANEXOS

6. ¿En tus relaciones sexuales utilizas el preservativo?

Siempre Casi siempre Algunas veces Casi nunca Nunca

7. ¿Has tenido alguna vez infecciones de transmisión sexual?

Infección por Chlamydia Sí No

Gonorrea Sí No

Sífilis Sí No

Tricomonas Sí No

Herpes genital Sí No

Úlceras genitales Sí No

Condilomas Sí No

Hongos Sí No

Hepatitis Sí No

Uretritis Sí No

Ladillas o piojos Sí No

8. ¿Con qué frecuencia has consumido bebidas alcohólicas de cualquier tipo durante el último año?

Diariamente

De cuatro a seis días a la semana

De dos a tres días a la semana

Un día a la semana

Un día cada dos semanas

Un día al mes

Menos de un día al mes

9. Los días que consume bebidas con alcohol, aproximadamente, ¿cuántas copas acostumbra a tomar al día, en situaciones habituales, es decir sin considerar fiestas u otras ocasiones especiales?

Una o dos copas o cañas

Tres o cuatro copas o cañas

Cinco o seis copas o cañas

Más de seis copas o cañas

10. Casi todo el mundo ha estado bebido alguna vez. En los últimos 30 días ¿cuántos días considera que ha estado bebido, aunque sólo fuera un poco?

Si no lo ha estado ningún día introduzca 0. Si no desea contestar introduzca

99.

Nº de días _____ | | |

11. ¿Utilizas drogas diferentes del alcohol en tus relaciones sexuales?

Drogas de diseño (cristal, éxtasis, anfetaminas...) Sí No

Cocaína Sí No

Porros, marihuana Sí No

Heroína, crack Sí No

Viagra, Cialis, Levitra Sí No

Otras Sí No

No, no utilizo drogas en mis relaciones sexuales

12. ¿Con qué frecuencia?

Siempre Casi siempre Algunas veces Casi nunca Nunca

Anexo 2. Hoja de información al paciente y consentimiento informado

La UGC de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen de la Victoria está realizando un estudio al que le invita a participar. La infección por el VIH puede provocar que algunas infecciones como las de transmisión sexual (ITS) tengan un comportamiento diferente al de la población general. Por una parte pueden tener una presentación más agresiva y atípica y por otra, muchas veces son asintomáticas por lo que es más difícil el diagnóstico. También sabemos que aquellos sujetos que tienen ITS se contagian más del VIH y a la vez contagian más el VIH, por lo que ser VIH y tener otra ITS incrementa la contagiosidad del VIH. Dado que a veces las ITS se presentan de forma asintomática hemos diseñado este estudio en el que tomaremos muestras a pacientes asintomáticos (que no tengan síntomas de infección). Las muestras serían: orina, una muestra faríngea y una muestra rectal. Las dos últimas se recogen con una torunda especial. Este proceder es algo molesto, no doloroso y exento de riesgos y se hará por personal experto en nuestra Consulta Externa. También se hará una encuesta sobre hábitos sexuales para conocer y ponderar el riesgo de ITS. En caso de que alguna muestra sea positiva se procederá al tratamiento de dicha infección y se aconsejará la evaluación de los contactos. El estudio está aprobado por el Comité de Ética e Investigación y sus datos personales serán tratados con toda confidencialidad, sin identificarle a usted de un modo personalizado en ningún informe ni en la eventual publicación de los resultados. Se podrá usted retirar del estudio cuando lo desee sin por ello tener que dar explicaciones ni verse afectada su asistencia posterior en nuestra Consulta, a la que podrá seguir acudiendo de forma habitual.

CONSENTIMIENTO

Yo (nombre y apellidos) _____, he leído la hoja de información que se me ha entregado y explicado por el Dr _____ He podido hacer preguntas y he recibido suficiente información sobre el estudio. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante