

40
2es.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA
TRICOMONIASIS**

TRABAJO ESCRITO VIA EDUCACION CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ALICIA CHAVEZ FERNANDEZ

MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION	1
I. GENERALIDADES	
A. TRICOMONIASIS. ASPECTOS GENERALES	
1. Clasificación	2
2. Etiología	2
3. Morfología y características particulares	3
4. Epidemiología	4
5. Manifestaciones clínicas	9
II. ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA TRICOMONIASIS	
1. Antígenos de superficie	12
2. Variación de la estructura antigénica	14
3. Proteínas involucradas en la citoadherencia	15
4. Actividad de proteinasas	17
5. Candidatos para vacunas y reactivos de inmunodiagnóstico	19
6. Papel de los anticuerpos y neutrófilos en la inmunidad	20
7. Regulación en la adherencia a <u>T. vaginalis</u>	22
III. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO DE LA TRICOMONIASIS	
A. TECNICAS DE LABORATORIO	
1. Examen en fresco con solución salina	23
2. Frotis de Papanicolaou	24
3. Metodología de cultivos	25
4. Ensayo de inmunofluorescencia directa	26
5. Inmunoensayo de enzima directa	27
6. Prueba de aglutinación de látex	28

B. TRATAMIENTO DE LA TRICOMONIASIS	
1. Preparaciones locales	29
2. Nitroimidazoles	29
3. Tratamiento durante el embarazo	31
4. Resistencia al metronidazol	31
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA	35

INTRODUCCION

Las enfermedades de transmisión sexual siempre han tenido gran importancia, debido al modo de transmisión y a la elevada promiscuidad sexual existente en prácticamente todas las agrupaciones humanas, así como a las alteraciones físicas y emocionales que provocan en los enfermos. El aumento en la prevalencia de estas enfermedades está relacionado con el incremento de grupos de riesgo a la enfermedad, de la promiscuidad y con el elevado índice de individuos infectados asintomáticos; entre otros.

Una de las enfermedades de transmisión sexual más comun es la tricomoniasis; producida por el parásito flagelado Trichomonas vaginalis, el cual afecta principalmente a la población femenina y con menor frecuencia a la masculina.

La principal razón, en el incremento de esta infección, es el gran porcentaje de portadores asintomáticos del microorganismo, lo cual significa, que si nos confiáramos solamente de los síntomas clínicos para su diagnóstico, nos perderíamos de un gran número de infecciones, por lo que es importante apoyarse en los exámenes de laboratorio para obtener un diagnóstico exacto.

El objetivo de este trabajo, es conocer los aspectos más importantes de la tricomoniasis como: Su etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, y principalmente, los aspectos inmunológicos acerca de la relación huésped-parásito que opera en esta infección urogenital, lo cual es importante para poder identificar los posibles mecanismos en la patogénesis de la enfermedad, y de ese modo, poder desarrollar pruebas serológicas sensibles y exactas para detectar pacientes sintomáticos como asintomáticos; ya que el diagnóstico de esta enfermedad se basa en la detección microscópica del parásito, que aún cuando es una técnica sencilla y de bajo costo, está lejos de ser la óptima en términos de su confiabilidad.

I. GENERALIDADES

A. TRICOMONIASIS. ASPECTOS GENERALES

1. Clasificación

Familia:	TRICHOMONADIDAE
Phylum:	Protozoa
Subphylum:	Sarcomastigophora
Superclase:	Mastigophora
Clase:	Zoomastigophorea
Género:	Trichomonas
Especie:	vaginalis

2. Etiología

El género *Trichomonas* fue originalmente descrito por Donne en 1836, cuando examinaba al microscopio las secreciones vaginales de una mujer con vaginitis. En aquel tiempo, se consideraba un microorganismo comensal inofensivo, ya que la mayoría de los pacientes, tanto del sexo femenino como masculino que albergaban al microorganismo se presentaban asintomáticos. No fue hasta 1916, cuando Hoehne demostró los efectos patogénicos del parásito, al insistir sobre la participación de éste en los cuadros clínicos de vaginitis, cuya sintomatología desaparecía después de su erradicación con medicamentos adecuados (24). Actualmente, su papel como

agente patógeno es aceptado universalmente (22).

Se han encontrado tres especies del género *Trichomonas* en el huésped humano: *T. hominis* en el intestino, *T. tenax* en la boca, y *T. vaginalis* en la vagina. No se han demostrado poderes patógenos de *T. hominis*, no obstante, su presencia en la materia fecal indica una condición anormal que requiere atención médica (11). *T. tenax* es un comensal inocuo de la boca del hombre, vive en el sarro dental, en el borde de las encías o en los abscesos purulentos de las amígdalas y su presencia se debe a una higiene bucal deficiente (35).

Trichomonas vaginalis es la única especie de este género considerada patógena y es responsable de una de las enfermedades de transmisión sexual más común en el mundo: La tricomoniasis. Este parásito afecta principalmente a la población femenina y las consecuencias emocionales y económicas que produce en las sociedades mundiales son significantes (20), por lo tanto, el interés de este trabajo se centrará en los aspectos de importancia en la enfermedad.

3. Morfología y características particulares

Trichomonas vaginalis es un protozoario flagelado que se encuentra únicamente en fase de trofozoíto. Posee cuatro flagelos anteriores y un quinto flagelo posterior, que junto con una membrana ondulante son los encargados de la locomoción (movimiento ondulante progresivo). Su tamaño varía enormemente; de 10 a 30 micras de largo por cuatro a 15 micras de ancho, es la especie más grande de las tres descritas en el hombre. Su aspecto depende de las condiciones del medio ambiente en que se encuentre, usualmente es piriforme aún cuando se puede encontrar en forma redonda. Son extremadamente sensibles a la temperatura, mueren en menos de

cuatro minutos a 60°C, su exposición a la temperatura ambiente por un tiempo prolongado causa pérdida de su movilidad característica, son sensibles a la desecación y no soportan más de 40 minutos en el agua. Son sumamente exigentes para su crecimiento, necesitan para sobrevivir: Vitaminas, purinas, pirimidinas, colesterol, varios minerales, carbohidratos y hierro (24).

T. vaginalis carece de mitocondrias, es capaz de reproducirse en un medio ambiente anaeróbico. Estos organismos contienen unos gránulos llamados hidrogenosomas, los cuales generan hidrógeno que al combinarse con oxígeno se produce agua; de este modo se remueve el oxígeno del ecosistema vaginal, creando condiciones anaeróbicas o microaerofílicas (16). El pH óptimo de crecimiento del parásito es de 5.5 a 5.8, por lo que no pueden sobrevivir en la secreción ácida de las mujeres sanas (29).

4. Epidemiología

La infección por Trichomonas vaginalis es probablemente la enfermedad de transmisión sexual más común, aproximadamente se cuentan 180 millones de casos anuales por todo el mundo. El hecho de que la tricomoniasis es un padecimiento común puede comprobarse al observar los datos de 1975, donde indican que en Estados Unidos se presentaron de 2.5 a 6 millones de casos en ese año, también se menciona que 25% de las mujeres que han sido madres padecen de esta enfermedad (24).

Ciertos grupos de personas tienen desproporcionadamente un alto porcentaje de prevalencia a la tricomoniasis. Las mujeres con vida sexual activa tienen mayor riesgo de adquirirla, debido a que la presencia del semen puede aumentar el pH vaginal y de ese modo producir la proliferación de bacterias patógenas anaeróbicas. Es

bastante conocido que el riesgo a la vaginitis y a todas las enfermedades de transmisión sexual aumenta en mujeres con varios compañeros sexuales (17). Stary A. y Kopp W., en su estudio realizado con una población de prostitutas en Viena, mencionan que la prevalencia de T. vaginalis es cuatro veces mayor en la población de prostitutas no registradas, en comparación con la población de prostitutas registradas, lo cual nos indica, que debido a un buen servicio de información, examen de salud y tratamiento gratuito de los grupos de riesgo a ésta y otras enfermedades de transmisión sexual, puede reducirse su prevalencia como sucedió en el grupo de prostitutas registradas (34).

Glaser J.B., et al, en su estudio realizado en 1991, con pacientes femeninas víctimas de asalto sexual, demostraron que 22% de dicha población fue infectada de tricomoniasis (14), este dato es alto en comparación con otros estudios semejantes, en los que se reportan 6.2% a 19.6% de infección (13). A la mayoría de las pacientes se les trató de detectar la infección dentro de las 60 hrs siguientes al asalto, igualmente, la mayor parte se presentó asintomática, a causa de que el período de incubación para la infección sintomática en mujeres es habitualmente de cinco a 28 días, lo que nos explica el porque solamente una séptima parte de las mujeres infectadas se presentan sintomáticas, mencionando también, que los síntomas a menudo inician durante la menstruación (14).

En cuanto a la edad y su relación con la tricomoniasis, un estudio realizado en Valladolid, España, entre 1982 y 1988, demuestra que la máxima prevalencia de Trichomonas vaginalis, se encuentra en el grupo comprendido por mujeres de 26 a 30 años de edad, en comparación con otras enfermedades de transmisión sexual como: Sífilis, gonorrea, infecciones por Gardnerella vaginalis y Candida albicans, que encontraron su máximo entre mujeres de 21 a 25 años de edad (28). En mujeres de edad adulta y avanzada, no disminuye el riesgo para adquirir la tricomoniasis, sin embargo, los datos demuestran que la enfermedad es predominante en mujeres jóvenes (17), al respecto se hizo un estudio con 2,224 mujeres

adultas, en clínicas citológicas de Nigeria, donde se menciona que el aumento de la promiscuidad, ya sea como resultado de divorcios o un incremento en el uso de anticonceptivos por mujeres mayores, se piensa que son los responsables de la persistencia de estas infecciones en personas de 45 o más años de edad (18).

En su reporte sobre la epidemiología de la tricomoniasis en Estados Unidos y Escandinavia de 1991, Hent H., hace un recuento de las visitas a 2,100 médicos para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, menciona que hay una alta frecuencia de mujeres negras con tricomoniasis, lo cual coincide con el reporte mundial a este respecto. Los datos sugieren que las mujeres negras solicitan tratamiento para esta enfermedad con una frecuencia de cuatro veces más que las mujeres blancas, a pesar de lo anterior, casi 2/3 partes de todas las visitas al médico por esta infección ocurren en mujeres blancas (17).

Como ya se mencionó, T. vaginalis tiene gran adaptabilidad en secreciones vaginales que por algún motivo pierden su acidez, explicando la alta prevalencia de este padecimiento en mujeres embarazadas, destacando los siguientes datos:

En noviembre de 1991, se hizo un estudio en Nigeria, sobre la incidencia de T. vaginalis utilizando dos grupos de estudio, se encontró un porcentaje de infección mayor en la población del área metropolitana, en comparación con la población rural; ambos grupos infectados presentaron un rango de pH vaginal de 6 a 8, desecho vaginal espumoso de color amarillo verdoso y olor típico, algunas presentaron irritación vulvar y ligera temperatura durante las noches. Algunas mujeres presentaron solamente infección por este parásito, mientras que otras presentaron infección mezclada como: Tricomoniasis y candidiasis, tricomoniasis y gonorrea o tricomoniasis, candidiasis y gonorrea (27).

En diciembre del mismo año, se hizo un estudio en Maryland, E.U., señalando que la incidencia en este grupo de riesgo, se encuentra con mayor frecuencia entre mujeres negras, fumadoras, solteras y de baja educación e higiene. Otros factores asociados con esta infección incluyen: Mujeres con gran número de compañeros sexuales

cinco años o más de actividad sexual, edad al primer coito, y el uso de antibióticos, alcohol o drogas durante el embarazo. Las mujeres que usaron anticonceptivos orales o condón durante el coito (los compañeros sexuales), seis meses antes del embarazo, son menos probables de padecer la infección (12).

Se ha reportado la relación de los diferentes métodos anticonceptivos con las enfermedades de transmisión sexual, el uso de los anticonceptivos orales y el anillo vaginal, están asociados con una gran frecuencia de candidiasis, incremento en el número de organismos anaerobios y de Chlamydia trachomatis, y una reducida frecuencia de vaginosis bacteriana y tricomoniasis. El impacto de los esteroides anticonceptivos en los factores inmunológicos, humorales y celulares pueden explicar estas observaciones, ya que ambos métodos anticonceptivos contienen levonogestrol y estradiol como ingredientes activos. Para respaldar estas observaciones, se mencionan datos obtenidos por Bramley y Kinghorn en 1979, que reportan una disminución de T. vaginalis en usuarias de anticonceptivos orales, en comparación con las de otros métodos (30).

Trichomonas vaginalis puede transmitirse a un infante en el momento del parto. Durante los primeros días de vida, el infante está influenciado por los estrógenos maternos, por lo que es más susceptible de adquirir la infección en ese momento que tiempo después o durante la pubertad (24). Aún cuando, se asocia la tricomoniasis urogenital con un resultado gestacional deficiente, permanece la interrogante de que si realmente es el único agente etiológico asociado con la ruptura prematura de la membrana y nacimientos de bajo peso, o quizás la flora anaeróbica de otras enfermedades de transmisión sexual que frecuentemente acompañan a T. vaginalis son los responsables (22).

Para la mayoría de los investigadores, este parásito se considera el representante clásico de enfermedades venéreas, debido a su ligero potencial para la transmisión no venérea (muy raras veces se transmite en coitos anales y al parecer nunca en coitos orogenitales). A pesar de lo anterior, los casos de trico-

moniasis en mujeres púberes, permiten sostener que la infección, también se pueden adquirir por contacto con ropa infectada, instrumentos de exploración ginecológica y otros objetos contaminados, como asientos de excusados o el contacto directo con mujeres infectadas, como sucede entre homosexuales del sexo femenino (15).

Otros investigadores sugieren, que a pesar de reportarse la transmisión de tricomoniasis no venérea, su detección en pacientes femeninas premenarca, puede ser indicador de abuso sexual (24).

La tricomoniasis tiene menor frecuencia en la población masculina, causando menos del 5% de infecciones uretrales, aún cuando, todos los hombres adultos son susceptibles de adquirirla, se identifica solamente en 14% a 60% de hombres con compañeras sexuales infectadas, inversamente, 67% a 100% de mujeres con compañeros sexuales masculinos infectados, podrían abrigar el organismo, estando de acuerdo en que las mujeres infectadas son el reservorio de T. vaginalis, mientras que el hombre actúa como vector de una mujer a otra (24).

La infección adquirió gran importancia debido a su significativo modo de transmisión venérea y su alta prevalencia entre la población homosexual masculina. En un estudio realizado en hombres con un alto riesgo para las enfermedades de transmisión sexual, se encontró una prevalencia mayor de T. vaginalis, en comparación con otras enfermedades como: Gonorrea, infecciones por C. trachomatis y Condyloma acuminata (31). Krieger y Rein, han postulado que el alto contenido de zinc en el fluido prostático, es un agente citotóxico para Trichomonas vaginalis, y puede ser un importante mecanismo de defensa para esta infección (24).

5. Manifestaciones clínicas

Una de las principales razones de la alta prevalencia de las infecciones producidas por T. vaginalis, y la dificultad para definir su epidemiología, es el alto porcentaje de transporte asintomático del microorganismo, el cual puede llegar a ser hasta 40% a 50%, lo que indica que si solamente nos confiáramos en los síntomas clínicos en base a un examen médico, nos perderíamos de aproximadamente 80% de las infecciones (24).

Las mujeres sintomáticas, pueden tener una descarga que al principio es clara y espumosa, y posteriormente adquiere aspecto lechoso o color amarillo verdoso y olor fétido. La leucorrea suele acompañarse de prurito, inflamación en la zona vulvar y dolor, dando lugar a infecciones bacterianas secundarias y en algunos casos puede haber sintomatología del aparato urinario (como disuria y nicturia). El clásico cervix de fresa que se encuentra en infecciones por T. vaginalis, y se caracteriza por lesión hemorrágica en puntos, solamente se ve en 2% de los casos (38).

James J.A., et al, en su estudio realizado con mujeres embarazadas, encontraron que los mismos criterios presentes para la identificación de vaginosis bacteriana estaban presentes en mujeres con tricomoniasis, los cuales incluyen: Elevado pH vaginal, flujo homogéneo, olor vaginal, incremento en la flora bacteriana anaeróbica y elevados niveles de enzimas bacterianas (16).

Trichomonas vaginalis, parece causar estos efectos patógenos a través de mecanismos contacto dependientes y no son evasivos del tejido. Por eso, aún cuando las glándulas de Skene y periuretrales son a menudo infectadas, la linfadenopatía generalizada es poco común. No se ha comprobado que este microorganismo sea el agente causal de enfermedad inflamatoria pélvica (24).

En el hombre cuando los síntomas están presentes que es aproximadamente en 10% de los casos, las complicaciones pueden incluir: Descarga uretral mucopurulenta, disuria media, irritación,

eyaculación y micción ardiente. La prostatitis, epididimitis y balanitis por T. vaginalis son poco comunes, pero pueden producirse por una uretritis no tratada, también es poco usual causa de uretritis nongonococal (24).

Algunos investigadores han reportado una disminución " in vitro ", de la movilidad del espermatozoide producida por este parásito, por lo que se le asocia con la esterilidad masculina, al respecto Moskowitz y Mellinger en su estudio efectuado en febrero de 1992, señalan que existe una relación entre las enfermedades de transmisión sexual y la infertilidad en hombres y mujeres, estas infecciones pueden afectar negativamente, obstruyendo los conductos reproductores masculinos y femeninos, posiblemente causan atrofia testicular, aborto o muerte neonatal. La infertilidad afecta a más de dos millones de parejas en Estados Unidos, y se estima que 20% puede atribuirse a enfermedades de transmisión sexual. Sin embargo, ésto generalmente está relacionado con la mujer, pero los factores masculinos son la causa de aproximadamente 40% de todos los casos de infertilidad entre los que se incluyen: Anormalidades endócrinas, ideopáticas, exposición a agentes tóxicos e infecciosos (25).

Las bacterias son menos frecuentes en hombres fértiles que en infértiles, la bacterospermia altera la calidad de la eyaculación por disminución del conteo de espermatozoides y su movilidad, incrementa morfología anormal induciendo efecto de agrupamiento, disminuye la penetración del semen dentro del moco cervical y cambia el medio bioquímico del plasma seminal (25).

Aún cuando, se han efectuado reportes que la infección por protozoarios causa esterilidad y aborto en ganado vacuno, el papel de la tricomoniasis en la fertilidad humana es obscuro.

Recientemente, Jarecki-Black, et al, desarrollaron en un modelo " in vitro ", los efectos de T. vaginalis, sobre la movilidad y viabilidad de los espermatozoides humanos, ellos identificaron una substancia proteinasa secretada por el parásito, que inmoviliza o mata a los espermatozoides, indicando que este

microorganismo puede elaborar un factor inhibitorio de la movilidad del espermatozoide o un factor espermicida y por lo tanto se puede considerar que juega un papel importante en la infertilidad de parejas (25).

II. ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA TRICOMONIASIS

Pocos datos se encuentran disponibles acerca de la relación huésped-parásito que opera en esta infección urogenital, los cuales producen información de los posibles mecanismos en la patogénesis de la enfermedad. Debido a que el diagnóstico clínico de la tricomoniasis es tedioso, consume tiempo, y se basa en la detección microscópica del parásito, es necesario una búsqueda básica para el desarrollo de ensayos serológicos sensibles y exactos, para detectar pacientes sintomáticos como asintomáticos y quizás monitorear el progreso de la enfermedad, por lo tanto, es importante conocer los aspectos inmunológicos de la tricomoniasis.

1. Antígenos de superficie

Alderete J.F., realizó los primeros trabajos para identificar proteínas inmunogénicas unidas a la membrana superficial de Trichomonas vaginalis. Se realizó la caracterización de proteínas inmunogénicas, por medio de un ensayo de radioinmunoprecipitación, utilizando un extracto de organismos marcados extrínsecamente con Cloramina-T, anticuerpos de clase IgG dirigidos hacia proteínas inmunogénicas (producidos en animales experimentales), y proteína A de S. aureus para unir los complejos antígeno-anticuerpo. Se encontró que los anticuerpos son reactivos siempre y cuando las proteínas de la membrana se encuentren en su estado nativo, sugiriendo que la solubilización con el sistema de detergente no permite la identificación de determinantes inmunogénicos por anticuerpos debido a las alteraciones en la estructura cuaternaria del antígeno, o sea, donde se destruyen los sitios reactivos con el anticuerpo (1).

En ese reporte, se identificaron aproximadamente 20 proteínas accesibles a anticuerpos, con un peso molecular entre 200,000 a 20,000 Daltones, donde las proteínas 14 y 10 de 92 Kd y 65 Kd, respectivamente, mostraron mayor intensidad en el ensayo electroforético, utilizando gel de sodio-dodecil-sulfato poliacrilamida. También de importancia fue la demostración, de las proteínas 16 y 20 como antígenos que poseen títulos elevados con IgG en antisuero de conejos inmunizados. La identificación de algunos anticuerpos utilizando organismos marcados intrínsecamente con S³⁵-metionina, confirma el origen parasitario de estos polipéptidos (1).

Altamente inmunogénicos resultaron los anticuerpos accesibles a las proteínas de la membrana de Trichomonas vaginalis que están agrupadas dentro de aquellas con peso molecular de 100 Kd (16 al 20) y aquellas entre 65 Kd y 100 Kd (9 al 15). Finalmente, los anticuerpos IgG no parecen estar relacionados directamente con el flagelo anterior y el axostilo posterior (1).

Estudios mas recientes, se enfocaron en producir anticuerpos monoclonales hacia inmunógenos superficiales, encontrando que casi todos estaban dirigidos hacia una molécula de alto peso molecular, lo cual sucedió cuando un anticuerpo monoclonal dirigido contra inmunógenos de superficie (C20A3), se probó citofluorométricamente para examinar poblaciones de T. vaginalis. Se encontraron dos tipos de aislados de este parásito: El tipo I homogéneo fue arbitrariamente asignado a los aislados no fluorescentes (fenotipo negativo), el tipo II heterogéneo, contenía parásitos no fluorescentes y fluorescentes (fenotipo positivo). Los aislados tipo I y T. vaginalis fenotipo negativo fraccionadas de aislados heterogéneos tipo II, poseían cantidad de inmunógeno cinco a 10 veces menor que aquellos de parásitos fenotipo positivo y tipo II, aún cuando 80% de los aislados eran del tipo I, casi todos los pacientes poseían anticuerpos séricos hacia el inmunógeno reactivo con C20A3, lo cual proporciona evidencia del alto carácter inmunogénico de esta molécula, la cual sufre variación fenotípica. Esto es importante para establecer la relación entre fenotipos específicos y propiedades virulentas de este parásito (6).

2. Variación de la estructura antigénica

Los distintos fenotipos de aislados de T. vaginalis resultan de la distribución en su superficie, de inmunógenos específicos y parece ser un importante aspecto en la biología de este parásito. Estos fenotipos se definieron en un ensayo de inmunofluorescencia indirecta con cinco anticuerpos monoclonales: cuatro dirigidos hacia inmunógenos superficiales (C20A3, DM126, DM116, y C55), y un anticuerpo monoclonal para componente citoplasmático (164), basándose en la presencia (fenotipo positivo) o ausencia (fenotipo negativo), de los principales inmunógenos en la superficie del parásito (3).

Se encontró que T. vaginalis con fenotipo negativo, sintetiza la molécula y puede llegar a ser fenotipo positivo; esto sucedió entre aislados frescos de T. vaginalis que durante su crecimiento y multiplicación " in vitro ", sufrieron variación fenotípica determinada con C20A3 (3).

Distintamente, DM126, DM116 y C55 no produjeron fluorescencia en Trichomonas vaginalis vivas, ésto se debe a la inaccesibilidad de epítopes para sus respectivos anticuerpos monoclonales y no a la ausencia de inmunógenos en la membrana. Con este estudio se demuestra claramente, que es necesario monitorear la población de aislados frescos por largos períodos de tiempo, para apreciar mejor que puede ocurrir el cambio de fenotipo negativo a positivo. Sin embargo, el examen de pares de aislados, tomados del mismo paciente a dos diferentes tiempos, revelan predominancia de fenotipo negativo, por lo que es probable que un intervalo de cinco a seis días no sea suficiente para el cambio en los fenotipos. Por otro lado, Trichomonas vaginalis de pacientes en los cuales se observó variación fenotípica, no mostraron esta habilidad durante su crecimiento " in vitro ", lo cual puede deberse a que fueron colocados en un medio complejo o a la pérdida de organismos fenotipo positivo (3).

En otro estudio, se fraccionaron aislados de T. vaginalis cultivados por largos periodos de tiempo (cepa NYH286) con IgG de suero de pacientes con tricomoniasis, obteniendose subpoblaciones de T. vaginalis con fenotipo reactivo (ps+) y no reactivo (ps-). Estos fenotipos se analizaron citofluorométricamente, con un anticuerpo monoclonal C20A3, el cual reaccionó con un inmunógeno de alto peso molecular contenido en el parásito, se obtuvieron fenotipos positivo (fluorescentes) y negativo (no fluorescentes). Al cultivar " in vitro " aislados de la cepa NYH286 sufrieron variación fenotípica de (ps+) a (ps-) y viceversa (2).

El suero humano utilizado contenía muy poco anticuerpo para la cepa NYH286 con un peso molecular menor a 70,000 Daltones, por lo que el anticuerpo para inmunógeno de alto peso molecular es responsable del fraccionamiento de las poblaciones del parásito. La presencia de anticuerpos en el suero de pacientes con tricomoniasis, para el inmunógeno visto con C20A3, son capaces de matar " in vitro " Trichomonas vaginalis fenotipo positivo por un mecanismo dependiente del complemento. Así, la presencia de anticuerpos en los pacientes sugiere influencia inmunológica del huésped (3).

Por otro lado, los aislados frescos de poblaciones fenotipo negativo, mostraron mayor citotoxicidad a células HeLa, comparado con los aislados fenotipo positivo. Estos datos muestran relación inversa entre la expresión de un repertorio inmunogénico mayor y la habilidad para atacar células del huésped, posiblemente a través de adhesinas tricomonales (2).

3. Proteínas involucradas en la citoadherencia

Estudios recientes han demostrado, que las interacciones de tipo receptor-ligando, son importantes para el parasitismo a las

células del huésped. La capacidad de T. vaginalis patógenas para la citoadherencia es esencial y prerequisite para matar las células del huésped. Alderete J.F., presenta un mínimo de cuatro proteínas superficiales de masa molecular entre 21 Kd a 65 Kd, implicadas en la citoadherencia a células Hela. No se detectaron adhesinas biofuncionales similares en los parásitos no patógenos como T. tenax, reforzando la idea de que las adhesinas junto con los inmunógenos prominentes son factores virulentos en los organismos patógenos. Las adhesinas también sufren variación fenotípica durante el crecimiento y multiplicación del parásito " in vitro ", y solamente aquellos que carecen del mayor inmunógeno son capaces de adherirse y producir citotoxicidad a células Hela (5).

Se realizaron experimentos similares a los anteriores, sobre la citoadherencia de T. vaginalis, utilizando células del epitelio vaginal de mujeres normales y pacientes con tricomoniasis; ésto se hizo para poder relatar las observaciones " in vitro " con células Hela, a la situación " in vivo ", y para poder entender mejor los eventos del parasitismo en humanos y patogénesis de la enfermedad (4).

Los datos obtenidos en estos estudios demuestran que las adhesinas de T. vaginalis, fácilmente reconocieron y atacaron a células del epitelio vaginal en un modelo similar o igual, a los descritos con células Hela. Todas las células del epitelio vaginal probadas fueron igualmente susceptibles a la infección por este parásito, y una resistencia a la infección puede deberse a otras variables, tales como la disponibilidad de macromoléculas del huésped requeridas para el crecimiento y multiplicación del parásito. Aún cuando los anticuerpos para T. vaginalis se detectaron en fluidos vaginales, no se puede considerar inmunidad adquirida o que los anticuerpos mucosos puedan reconocer y eliminar parásitos vivos (4).

Por otro lado, no se observó correlación entre sintomatología y la citoadherencia, apoyando la idea que el amplio espectro de síntomas, no se debe a los diferentes niveles de patógenos de

T. vaginalis, sino que cada aislado, contiene organismos capaces de infectar al huésped y producir enfermedad patogénica (4).

Finalmente, los anticuerpos IgG de conejo generados contra las adhesinas, inhibieron la citoadherencia tricomonial y la solubilización suave de los organismos puede causar la liberación de proteinasas activas (5).

4. Actividad de proteinasas

La solubilización de organismos vivos con detergentes, causa la liberación de proteinasas de cisteína. Estas proteinasas (enzimas proteolíticas), degradaron un inmunógeno superficial, produciendo autólisis de las moléculas reactivas con C20A3. Los modelos observados por autólisis sugieren que los sitios de desunión presentes en el inmunógeno, son reconocidos por las proteinasas cisteína del parásito, pero donde realmente está la reactividad para anticuerpos monoclonales, es en una región terminal del polipéptido (6).

Recientemente, se han efectuado estudios para demostrar la importancia de las proteinasas cisteína en el ataque del parásito a células epiteliales humanas, ya que la citoadherencia de T. vaginalis a células epiteliales es altamente específica y un paso fundamental en el inicio de la infección y patogénesis de la enfermedad (10).

Se han identificado un mínimo de 11 proteinasas de cisteína, las cuales difieren en base a su peso molecular, pH óptimo, y relativa sensibilidad a inhibidores. Se demostró que N-alfa-para-tosil-L-lisina-clorometil cetona (TLCK), es un excelente inhibidor de todas las proteinasas de cisteína de Trichomonas vaginalis. Otros inhibidores que han demostrado severa inactividad, pero no para todas las proteinasas cisteína son: Acido iodoacético,

leupetin, climostatin y algunos analgésicos. Mientras que inhibidores de proteinasas aspártico o serina como pepstatin y fenilmetil-sulfonil-fluoruro respectivamente, no produjeron inactividad de las proteinasas cisteína.

Los inhibidores de proteinasas tricomoniales son de importancia, ya que el pretratamiento de los parásitos con ellos, disminuye el reconocimiento y ataque a las células epiteliales, sin embargo, T. vaginalis pretratadas con TLCK, fueron capaces de regenerar la habilidad para la citoadherencia, al ser tratadas con tripsina, y de ese modo, liberar proteínas superficiales capaces de sintetizar y reexpresar las adhesinas después de un cierto tiempo (10).

Otros estudios se realizaron para evaluar las proteinasas de aislados viejos y recientes de T. vaginalis, encontrándose 23 distintas proteinasas activas con masas moleculares entre 23 y 110 Kilodaltones y punto isoeléctrico entre 5.7 y 7.0. El número de proteinasas presentado en este estudio puede deberse a la existencia de una pequeña autólisis o a la presencia de fragmentos de grandes proteinasas (26).

Varios perfiles de proteinasas fueron similares en los aislados frescos y viejos, detectándose cambios en los aislados frescos después de varias semanas, mostrando la capacidad de las proteinasas para sufrir variación fenotípica, como sucedió con aislados T005, compuestos por una población homogénea del parásito y los cuales no sufren fase de variación para los inmunógenos y las adhesinas (26).

Los resultados de estos estudios indican que la proteinasa de 43 Kd puede expresarse en la superficie y removerse con tratamientos enzimáticos específicos en organismos vivos, además de expresarse intracelularmente o estar expuesta en el medio de cultivo. Animales inmunizados experimentalmente, produjeron anticuerpos para varias proteinasas de cisteína, lo cual indica la naturaleza inmunogénica de estas proteinasas tricomoniales (26).

Para respaldar lo anterior, se estudiaron sueros de pacientes

con tricomoniasis (para evaluar la presencia de anticuerpos a proteinasas tricomoniales), logrando detectar que todos los sueros presentaron anticuerpos de clase IgG antiproteinasa (7).

Se realizaron estudios semejantes, para examinar la presencia de proteinasas en la vagina de pacientes infectadas con el protozooario T. vaginalis; se detectaron proteinasas solubles, así como anticuerpos a proteinasas solubles en lavados vaginales, y los anticuerpos reaccionaron con las proteinasas cisteína presentes en un extracto de parásitos (8). En ambos estudios se notó la naturaleza de corta vida de los anticuerpos séricos y vaginales a proteinasas, después del tratamiento de las pacientes (7,8). Por lo tanto, esta respuesta de anticuerpos antiproteinasa, puede tener poco o nada de valor en la protección del huésped (8).

Estos reportes muestran que las proteinasas del parásito, se expresan durante la infección y que los anticuerpos a las proteinasas pueden secretarse o realizarse por lisis de organismos durante la infección. Esto puede representar la respuesta del huésped que limita la extensión de la citopatología, especialmente si la enfermedad o el número de parásitos incrementa después de la menstruación (7).

Similar a lo que sucedió con las adhesinas, fue difícil establecer cualquier asociación entre sintomatología y presencia o ausencia de proteinasas o anticuerpos antiproteinasa (8).

5. Candidatos para vacunas y reactivos de inmunodiagnóstico

- A) Las proteínas inmunogénicas de la membrana de T. vaginalis, las cuales reaccionaron con los anticuerpos (siempre y cuando las proteínas se encuentren en su estado nativo), son candidatos para vacunas y reactivos de inmunodiagnóstico (1).

- B) las proteinasas en la superficie del parásito, pueden ser importantes, no solamente para entender la biología del paso inicial en el reconocimiento a las células y tejidos de huéspedes humanos, sino también para determinar los ligandos tricomoniales que pueden representar los reactivos para el desarrollo de vacunas, por interferir en un paso inicial durante la infección (5).
- C) La participación directa de las proteinasas, en el establecimiento de la infección, es requisito para la citoadherencia, por eso, cualquier dato que pueda definir la importancia de las proteinasas de T. vaginalis, es determinante para conocer los reactivos farmacológicos que intervendrán en el control de la enfermedad (26).
- D) El hecho de que a todos los aislados de T. vaginalis les afecta el mismo inhibidor de proteinasas, en un importante paso durante la infección, es una observación fundamental para examinar su intervención farmacológica en el desarrollo de vacunas y reactivos para el control de la infección, por este agente de enfermedad de transmisión sexual (10).
- E) La desaparición de proteinasas de cisteína y anticuerpos anti-proteinasa cisteína, en el suero de pacientes después del tratamiento, representa futuros modelos en el mercado para confirmar la erradicación del parásito, la vaginitis y posiblemente el restablecimiento de las condiciones normales en la vagina; así como la producción de una futura vacuna para la protección contra este patógeno (8).

6. Papel de los anticuerpos y neutrófilos en la inmunidad

Hasta después de repetidas infecciones en el huésped, se presentan anticuerpos de clase IgG e IgA en lavados vaginales, que muestran reactividad con inmunógenos superficiales de T. vaginalis.

en huéspedes humanos. Hasta junio de 1991, nada se conocía acerca de la identidad de cualquier antígeno detectado por anticuerpos presente en la vagina de las pacientes. En estudios recientes, se describe por primera vez la respuesta específica de anticuerpos en lavados vaginales, hacia una proteína en la superficie del parásito altamente inmunogénica y con una masa molecular de 230 Kd (P230), la cual sufrió variación del epítope al anticuerpo único, aún cuando la molécula reside en la superficie del parásito todo el tiempo, por lo que se dificulta la citólisis mediada por anticuerpos y en presencia de complemento, el cual está disponible en el sitio de la infección durante la menstruación. Por desgracia los anticuerpos vaginales contra P230, parecen inefectivos y sin valor en la protección del huésped (9).

Por otro lado, recientemente se demostró, el asesinato de Trichomonas vaginalis mediada por neutrófilos. Shaid M., confirmó que los neutrófilos pueden matar a los parásitos a través de la activación alterna del complemento; también provee sólidas evidencias que demuestran el papel de la IgG en la activación del complemento por la vía clásica y la participación tricomonocida de los neutrófilos (9).

Estudios anteriores habían demostrado, que T. vaginalis, es fácilmente lisada por suero humano normal, sin embargo, Rein y colaboradores, no observaron muerte del parásito con la aplicación del suero solamente, mas bien, determinaron el papel de la activación alterna del complemento en la muerte de T. vaginalis por los neutrófilos. Por todo esto, la presencia única del anticuerpo no es determinante para la muerte del parásito (33).

7. Regulación en la adherencia a T. vaginalis

La adherencia específica de patógenos a las células del huésped y su interacción son necesarias y prerequisite para la infección y patogénesis. La citoadherencia es un mecanismo por el cual los organismos infectantes superan los efectos contrarios de las secreciones mucosas (8).

Trichomonas vaginalis, coloniza el epitelio vaginal por interacciones específicas receptor-ligando (4). La habilidad de este parásito para la citoadherencia, es el resultado de una cascada de eventos compleja que involucran: Adhesinas (5) y proteinasas activas (10). Además, el crecimiento, multiplicación y ciertas propiedades virulentas de T. vaginalis se encuentran moduladas por hierro, el cual es un nutriente esencial para este parásito (19).

Estudios recientes muestran que este parásito tiene diferente reconocimiento y enlace a células epiteliales, cuando crece en un medio con niveles variados de hierro. Específicamente, el hierro regula positivamente la síntesis de cuatro adhesinas, dando como resultado elevados niveles de citoadherencia. En un estudio realizado, se obtuvieron mayores niveles de citoadherencia al utilizar un medio saturado de hierro que en uno con bajas concentraciones.

La relación entre concentración de hierro, niveles de citoadherencia y el incremento en la expresión de adhesinas, en un medio con altas concentraciones de hierro, se encontró que depende de la transcripción y translación de genes; indicando que el hierro regula la expresión de genes de adhesinas tricomoniales (20).

III. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO DE LA TRICOMONIASIS

A. TECNICAS DE LABORATORIO

Froust y Kraus, demostraron que una descarga purulenta y espumosa, es característica de vaginitis por T. vaginalis.

Sin embargo, si este criterio se utilizara solamente para el diagnóstico, 88% de las mujeres con infección no se identificarían y 29% serían falsamente identificadas de tener la infección. Por eso, el diagnóstico no puede hacerse solamente en base a los síntomas y a los descubrimientos médicos, los cuales deben apoyarse en los exámenes de laboratorio para obtener un diagnóstico más exacto (24).

Como en otras enfermedades infecciosas, el diagnóstico de la tricomoniasis, se ha visto grandemente influenciado, por el desarrollo de pruebas de laboratorio con anticuerpos monoclonales. Aquí se expondrá una revisión de seis procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la tricomoniasis.

1. Examen en fresco con solución salina

Desde hace 150 años, aproximadamente, ha sido el método más común para el diagnóstico de una infección por T. vaginalis.

La secreción vaginal puede obtenerse por raspado de la vagina lateral, obteniéndose un mínimo de 15 a 25 células epiteliales por campo microscópico (utilizando microscopio óptico

con objetivo de 100 X). En el hombre se pueden utilizar como muestras: Descarga uretral, muestra tomada con hisopo con punta de algodón y secreción prostática (24).

Un examen en fresco se hace originando una suspensión con 0.85% de NaCl fisiológica. El examen microscópico debe hacerse lo mas pronto posible, después de que se ha obtenido la muestra, ya que el microorganismo pierde su característica de movilidad en el frío y puede confundirse con el gran número de leucocitos típicos (24).

El examen en fresco con solución salina de las secreciones vaginal o prostática, ha sido recientemente sujeto a escrutinio, tanto por su sensibilidad como por su especificidad. Aproximadamente, 60% a 70% de las infecciones pueden detectarse por este método, sin embargo, cuando se compara con la sensibilidad del cultivo, los rangos de sensibilidad de las preparaciones húmedas van del 45% al 60% en manos de un microscopista promedio y de 60% a 92% en manos de un microscopista altamente adiestrado (22).

En cuanto a la sensibilidad, Thomason y Gelbart creen que la verdadera sensibilidad en la práctica está suspendida entre 50%. Por eso, aún cuando este método es el más efectivo en costo, está lejos de ser óptimo en términos de su confiabilidad (36).

2. Frotis de Papanicolaou

Unos investigadores han respaldado el uso de los frotis de Papanicolaou para el diagnóstico de la tricomoniasis, citando porcentajes de sensibilidad y especificidad de 63% y 95% respectivamente. Una ventaja de estas preparaciones es que son permanentes, se pueden guardar y revisar tiempo después (37).

Desafortunadamente, como en las preparaciones en fresco,

la especificidad y sensibilidad de este procedimiento, se determinó solamente en la década pasada. En manos de un citólogo experimentado, esta prueba tiene una sensibilidad similar a la de la preparación húmeda y 99% de especificidad (24).

Así como en el examen en fresco, había poca seguridad en la calidad de las interpretaciones de estas preparaciones, hasta que recientemente, algunos laboratorios tomaron también cultivos vaginales como una revisión de referencia. Se encontró que sin los cultivos de rutina, ambos, clínico y técnico, no tendrían el conocimiento de que la sensibilidad y especificidad de la prueba de diagnóstico en su laboratorio es la apropiada, por lo que los cultivos de rutina proveen al citólogo de información importante para mejorar su capacidad diagnóstica (22).

Cuando las preparaciones de Papanicolaou se utilizan en mujeres asintomáticas, exhiben sensibilidad y especificidad menor que cuando se emplean como pruebas de diagnóstico en pacientes sintomáticos, cuando la carga de los agentes infecciosos es alta en estos últimos pacientes, la preparación húmeda y frotis de Papanicolaou demuestran una gran sensibilidad. Además, los resultados preliminares de las pruebas citológicas pueden confirmarse antes de iniciar la terapia (22).

A pesar de algunos avances en los procedimientos de tinción y el desarrollo del microscopio de campo oscuro y contraste de fase, ninguna de estas técnicas se usan en bases extensas.

3. Metodología de cultivos

El cultivo de las secreciones se considera el " Estándar de oro ", contra el cual todos los otros métodos de diagnóstico se comparan, tienen un porcentaje de sensibilidad entre 86% y 97% (24).

Estos cultivos poseen la habilidad para aumentar el número de Trichomonas vaginalis de la muestra original, además se usan para hacer estudios de susceptibilidad en cepas específicas.

El medio de cultivo Diamond's TYM (tripticasa, levadura, maltosa), se considera el mejor medio. Debido a que el parásito crece bajo condiciones anaeróbicas, la incorporación de 0.05% a 0.1% de agar sobre el medio permite un mejor desarrollo, ya que se reduce la difusión de oxígeno dentro del medio de cultivo.

Las desventajas de esta técnica son: El alto costo de los procedimientos y la necesidad de esperar de 3 a 7 días para que se confirme el diagnóstico. Este último factor, causa una inaceptable tardanza en la iniciación de la terapia (22).

4. Ensayo de inmunofluorescencia directa

Disponible desde hace dos años, como resultado del desarrollo de anticuerpos monoclonales, los frotis de anticuerpos fluorescentes directos, son más sensibles que el examen en fresco, del 80% al 90%, aún cuando menos que los cultivos (22). En 1988, Krieger, et al, reportaron que los anticuerpos monoclonales, identificaron correctamente 86% de 88 muestras positivas, adicionalmente, 77% de 35 casos clínicos por examen en fresco fueron positivos (24).

Además de la sensibilidad, una ventaja es que el diagnóstico por esta técnica es más rápido que el cultivo (menos de un día), y la estabilidad por arriba de siete días, lo cual permite su transporte a otro laboratorio. Entre sus desventajas están: El uso de un microscopio de fluorescencia y un microscopista adiestrado, mayor costo que el cultivo y los ocasionales resultados falsos positivos. Su especificidad está suspendida entre 99% a 99.5%. Debido a que es una técnica relativamente nueva, los datos de

especificidad y sensibilidad están disponibles solamente en los centro de investigación donde los técnicos adiestrados están haciendo estas pruebas. Quizás sea más exacta cuando esté a disposición del mercado de diagnóstico (22).

5. Inmunoensayo de enzima directa

Como el ensayo de inmunofluorescencia directa, el inmunoensayo ligado a enzima con base a anticuerpo monoclonal, ofrece las ventajas de transporte, estabilidad y una gran sensibilidad en comparación con el examen en fresco (39). Similar a la prueba anterior, estos datos de sensibilidad permanecen en los centros de investigación, hasta definirse en el comercio de laboratorios clínicos. Una ventaja de esta prueba en comparación con la anterior, es la promesa de hacerse como un procedimiento de oficina, tiene la posibilidad de repetirse igual que las preparaciones en húmedo y solamente necesitan para su interpretación un microscopio óptico.

El ensayo de la enzima directa, selecciona cepas de organismos en base a anticuerpos monoclonales pegados a la membrana proteínica exterior; sin embargo, esta habilidad, se limita en ciertas áreas geográficas, debido a la distribución de cepas aberrantes de T. vaginalis, que no se pegan fácilmente al anticuerpo. A causa de que éste no es un ensayo amplificado, su sensibilidad es menor que el cultivo para el diagnóstico de la tricomoniasis (22).

6. Prueba de aglutinación de látex

Otro método de diagnóstico que mantiene una gran promesa, es la prueba rápida de aglutinación de látex, esta prueba tiene una gran especificidad y sensibilidad (99% y 95% respectivamente) que el examen en fresco, y puede hacerse en unos cuantos minutos sin el uso del microscopio (24).

Esta prueba de cinco minutos, fue básicamente propuesta para reponer el examen en fresco, como una prueba fácil de hacer y que provee resultados inmediatamente. Una punta de algodón con secreción vaginal se introduce y agita en 500 ml de solución salina buferizada con glicina, el examen se hace mezclando 30 microlitros de la preparación anterior con 30 microlitros de la prueba y preparaciones control de látex. Las mezclas se leen en una placa oscura y se investiga la aglutinación en un período de 2 minutos (22).

B. TRATAMIENTO DE LA TRICOMONIASIS

1. Preparaciones locales

Antes de 1960, el tratamiento disponible para la tricomoniasis era local, ofreciendo solamente un descanso en los síntomas pero no la curación definitiva. Entre los medicamentos locales utilizados estaban: Insuflaciones, agentes que reducían el pH y trichofuron. Aún cuando la eficacia de la terapia nunca estaba bien definida, los datos disponibles sugerían una mejoría en solamente 20% a 40% de los casos (22). Mas recientemente, los agentes locales incluyen: Clotrimazol, providone-iodine y nonoxinol-9. Los dos primeros se recomiendan como un tratamiento alternativo en pacientes en quienes el metronidazol está contraindicado, produciendo descanso de los síntomas pero no la curación definitiva. El uso del tópico intravaginal nonoxinol-9, mostró una eficacia " in vitro " contra *T. vaginalis*, no produce complicación con la terapia, pero la coinfección tricomonial de la uretra, glándulas de Skene y compañeros sexuales no parecen resolverse por tal terapia (21).

2. Nitroimidazoles

La introducción de los nitroimidazoles en 1960, para el tratamiento sistémico de la tricomoniasis, cambió dramáticamente la terapéutica inicial para esta infección. El metronidazol es el único nitroimidazol disponible en Estados Unidos, pero la lista de agentes similares en el mundo entero es larga: Misonidazol,

tinidazol, ornidazol, secnidazol y cornidazol (22).

El metronidazol atraviesa la membrana celular del parásito a través de difusión pasiva, el grupo nitro se reduce, haciendo posible que la droga interrumpa la síntesis de ácidos nucleicos y por lo tanto matar al organismo (32).

El metronidazol puede administrarse en dos equivalentes dosis por vía oral: Primera; administrar 250 mg tres veces al día por un período de siete días. Segunda; administrar 2 g en una sola dosis. Aún cuando la eficacia de una sola dosis oral esta confirmada en mujeres, se ha reportado baja eficacia en hombres (22). Sin embargo, el tratamiento de una sola dosis es preferible, ya que la desobediencia del paciente es alta y se evitan los efectos producidos por un largo tiempo de administración (24).

El tratamiento local con supositorios de metronidazol solamente produce 30% a 60% de alivio, estos datos no son sorprendentes, ya que la tricomoniasis es una infección multifactorial, afectando también las glándulas de Skene, glándulas de Bartholin, el epitelio uretral y la uretra (22).

Los efectos adversos al metronidazol parecen relacionarse con la dosis y la autolimitación. Los más comunes son: Náuseas y vómitos, ocurriendo en 2.6% a 26% de los pacientes. Otro efecto a este medicamento es un amargo sabor metálico en la boca, acompañado por dolor de cabeza, vértigo y obscurecimiento de la orina, estos efectos ocurren aproximadamente en 8% de los pacientes (24). También se ha visto una significativa leucopenia a causa de este medicamento, pero desaparece una semana después de suspendida la terapia. Otros reportes asociados con este medicamento incluyen: Pancreatitis, erupciones en la piel, colitis pseudomembranosa y síndrome urémico hemolítico.

Un dato importante, es que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con metronidazol, ya que la mezcla de ambas sustancias, puede producir efectos desagradables debido a una asociada reacción de disulfuración (23).

3. Tratamiento durante el embarazo

Se ha reservado el uso del metronidazol durante el embarazo, debido a que atraviesa la placenta y se asocia con mutagénesis en sistemas bacterianos y carcinogénicos en animales (22).

Desafortunadamente, no hay una droga efectiva para el tratamiento de T. vaginalis durante el embarazo, sin embargo, el tratamiento de mujeres embarazadas con síntomas fuertes consiste inicialmente de 100 mg de clotrimazol en supositorios por cada día durante dos semanas, lo cual parece curar 50% de las infecciones. Se debe tener precaución de evitar el uso del metronidazol durante el primer trimestre del embarazo, pero si la intervención prenatal es absolutamente necesaria, y el tratamiento inicial ha fallado, se puede aceptar una dosis de 2 g durante el segundo o el tercer trimestre (39).

4. Resistencia al metronidazol

Las tricomoniasis resistentes al metronidazol son raras, algunos casos de infecciones resistentes finalmente se encontraron ser reinfecciones de compañeros sexuales no tratados. Las infecciones resistentes verdaderas, son frecuentemente tratadas con altas dosis de metronidazol. Lössick reportó que 90% de estas infecciones son curadas con largas dosis de metronidazol, oscilando entre 6 g a 52 g, tomados en un período de tres a 14 días (24).

En un estudio realizado en Estados Unidos, con 300 aislados de T. vaginalis, se llegó a la conclusión de que existen cuatro niveles de resistencia al metronidazol: Marginal, baja, moderada y alta. Resistencia marginal puede ocurrir en uno de 50 a 75 casos

y pueden curarse por retratamiento con la dosis estándar; resistencia baja y moderada puede ocurrir en uno de 200 a 400 casos y la curación se logra con ligeros incrementos de los niveles estándar o con una dosis de 2.5 g divididos en un día, durante siete a 10 días; finalmente, niveles altos de resistencia pueden ocurrir en uno de 2,000 a 3,000 casos, sin embargo, estos casos son difíciles de tratar, ya que requieren terapia con metronidazol a largo plazo y altas dosis, lo cual puede estar asociado con la toxicidad (22).

Dombrowski, et al, reportaron recientemente una alternativa efectiva para el tratamiento de alta resistencia, tratando a los pacientes con 2 g de metronidazol intravenoso cada 6 hr a 8 hr, durante tres días. Se reportaron náuseas moderadas solamente después de la última dosis, lo cual puede estar relacionado con la acumulación del metabolito hidroxil, que ocurre cerca del tercer o cuarto día de tratamiento y se ha encontrado ser la causa de producir efectos adversos en el paciente (22).

CONCLUSIONES

La tricomoniasis es una infección común en todo el mundo, por lo que es importante conocer algunos aspectos relacionados con esta enfermedad de transmisión sexual.

En este trabajo, se trataron de exponer algunos puntos de interés, relacionados con: Etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad; entre otros.

Trichomonas vaginalis se considera el representante clásico de enfermedades venéreas, por su bajo potencial para la transmisión no venérea (debido a las características del parásito).

Los elevados índices de prevalencia a la tricomoniasis, se deben a su alto porcentaje de transporte asintomático, por lo que es importante, que los grupos de riesgo a esta enfermedad, se mantengan informados por los institutos de salud correspondientes de la manera de prevenir o disminuir la infección como pueden ser: Número de compañeros (as) sexuales, uso del condón durante el coito, buenas condiciones de higiene, etc.

Debido a lo anterior, es necesario contar con exámenes de laboratorio para el diagnóstico preciso de la enfermedad y en el menor tiempo posible, para iniciar inmediatamente la terapia. Por eso, aún cuando el examen en fresco para la identificación microscópica del parásito ha permanecido en uso durante muchos años, está lejos de ser óptimo, debido a su baja sensibilidad y especificidad.

Las técnicas en estudio para el diagnóstico de la infección, se basan en los aspectos inmunológicos de la enfermedad como son: Detección de proteínas inmunogénicas unidas a la membrana exterior del parásito y en la investigación de anticuerpos séricos o mucosos presentes en pacientes con tricomoniasis.

Dentro de los aspectos inmunológicos de la tricomoniasis, de

importancia fue la identificación (en algunos aislados de Trichomonas vaginalis), de proteínas inmunogénicas unidas a la membrana exterior del parásito, principalmente de una, con alto peso molecular y elevado carácter inmunogénico, la cual sufre variación fenotípica.

Inversamente, los aislados que no sintetizaban la molécula, produjeron mayor ataque a las células del huésped, a través de adhesinas tricomoniales. También se identificó la liberación de proteinasas solubles que degradaron la molécula inmunogénica, provocando el ataque del parásito a las células epiteliales. Este ataque disminuyó al tratar los parásitos con inhibidores de proteinasas (como TLCK).

La producción de anticuerpos antiproteinasa en el suero de pacientes con tricomoniasis, puede representar la respuesta del huésped que limita la extensión de la citopatología, sin embargo, se notó la naturaleza de corta vida de estos anticuerpos después del tratamiento de los pacientes con el medicamento adecuado.

Con estos descubrimientos, se pueden desarrollar reactivos de inmunodiagnóstico o detectar candidatos para vacunas, al identificar las moléculas que intervienen en el reconocimiento a las células y tejidos de huéspedes humanos.

BIBLIOGRAFIA

1. Alderete, J.F. Identification of immunogenic and antibody binding membrane proteins of pathogenic T. vaginalis. Infect immun. 1983. 40 (1). 284-291.
2. Alderete, J.F. Trichomonas vaginalis NYH286 phenotypic variation may be coordinated for a repertoire of trichomonad surface immunogens. Infect immun. 1987. 55 (9). 1957-1962.
3. Alderete, J.F., et al. Phenotypes and protein epitope phenotypic variation among fresh isolates of T. vaginalis. Infect immun. 1987. 55 (5). 1037-1041.
4. Alderete, J.F., et al. Specific parasitism of purified vaginal epithelial cells by Trichomonas vaginalis. Infect immun. 1988. 56 (10). 2558-2562.
5. Alderete, J.F., Garza, Guillermo E. Identification and properties of Trichomonas vaginalis proteins involved in cytoadherence. Infect immun. 1988. 56 (1). 28-33.
6. Alderete, J.F., Nelae, K.A. Relatedness of structures of a major immunogen in Trichomonas vaginalis isolates. Infect immun. 1987. 55 (9). 1957-1962.
7. Alderete, J.F., Newton E., et al. Antibody in sera of patient infected with Trichomonas vaginalis is to trichomonad proteinases. Genitourin med. 1991. 67 (4). 331-334.
8. Alderete, J.F., Newton E., et al. The vagina of women infected with Trichomonas vaginalis has numerous proteinases and antibody to trichomonad proteinases. Genitourin med. 1991. 67 (6). 469-474.
9. Alderete, J.F., Newton E., et al. Vaginal antibody of patients with trichomoniasis is to prominent surface immunogen of T. vaginalis. Genitourin med. 1991. 67 (3). 220-225.

10. Arroyo, Rossana., Alderete, J.F. Trichomonas vaginalis surface proteinase activity is necessary for parasite adherence to epithelial cells. *Infect immun.* 1989. 57 (10). 2991-2997.
11. Bozner, P., Demes P. Degradation of collagen types I, II, III, IV and V by extracellular proteinases of an oral flagellate Trichomonas tenax. *Arch oral biolog.* 1991. 36 (10). 765-770.
12. Cotch, M.F., et al. Demographic and behavioral predictors of Trichomonas vaginalis infection among pregnant women. The vaginal infections and prematurity study group. *Obstet gynecol* 1991. 78 (6). 1087-1092.
13. Estreich, S., Forster, G.E. Sexually transmitted diseases in rape victims. *Rev infect dis.* 1990. 12. 159.
14. Glaser, J.B., et al. Sexually transmitted diseases in post-pubertal female rape victims. *J infect dis.* 1991. 164 (4). 726-736.
15. Harold, W., Brown., Frankly, A. *Parasitología clínica* 5ta. edición. Nueva editorial Interamericana, S.A. de C.V. México. 1986. 37-41.
16. James, J.A., et al. Is tricomoniasis often associated with bacterial vaginosis in pregnant adolescents?. *Am J obstet gynecol.* 1992. 166 (3). 859-863.
17. Kent, H.L. Epydemiology of vaginitis. *Am obstet gynecol.* 1991. 165 (4 pt 2). 1168-1176.
18. Konje, J.C., et al. The prevalence of Gardnerella vaginalis, Trichomonas vaginalis and Candida albicans in the citology clinic at Ibadan, Nigeria. *Afr J mec Sci.* 1991. 20 (1). 29-34.
19. Lenhker, M.W. and Alderete J.F. Iron regulates growth of Trichomonas vaginalis and the expression of immunogenic trichomonad proteins. *Mol microbiol.* 1992. 6 (1). 123-132.
20. Lenhker, M.W., Arooyo, E., Alderete, J.F. The regulation by iron of the synthesis of adhesin and cytoadherence levels in

- the protozoan Trichomonas vaginalis. 1991. 174 (2). 311-318.
21. Livengood, CH., Lossick, J.C. Resolution of resistant vaginal trichomoniasis associated with the use of intravaginal nonoxinol-9. *Obstet gynecol.* 1991. 78 (5 pt 2). 954-956.
 22. Lossick, J.C., Kent, H.L. Trichomoniasis: Trends in diagnosis and management. *Am J obstet gynecol.* 1991. 165 (4 pt 2). 1217-1222.
 23. Mc Cary. *Sexualidad humana*. Editorial El manual moderno. México. 1983. 333-334.
 24. Moldwin, R.M. Sexually transmitted protozoal infections, Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica and G. lamblia. *Urology clin north am.* 1992. 19 (1). 93-101.
 25. Moskowitz, M.O., Mellinger, B.C. Sexually diseases and their relation to male infertility. *Urology clin north am.* 1992. 19 (1). 35-45.
 26. Nelaé, K.A. and Alderete, J.F. Analysis of the proteinases of representative Trichomonas vaginalis isolates. *Infect immun.* 1990. 58 (1). 157-162.
 27. Ogbonna, C., et al. Studies on the incidence of T. vaginalis amongst pregnant women in Jos area of Plateau State, Nigeria. *Afr J. med Sci.* 1991. 20(1). 29-34.
 28. Orduña, D.A., et al. Age and sex distribution of sexually transmitted diseases in Valladolid. A study of 5,076 cases. *Rev sanid hig publica (Madrid)*. 1991. 65 (3). 247-258.
 29. Rashad, A.L., et al. Vaginal pO₂ in healthy women and women infected with Trichomonas vaginalis potential implications for metronidazole therapy. *Am J. obstet gynecol.* 1992. 166. (2). 620-624.
 30. Roy, S. Nonbarrier contraceptives and vaginitis and vaginosis. *Am J obstet gynecol.* 1991. 165 (4 pt 2). 1240-1244.
 31. Saxena, S.B. Jenkins, R.R. Prevalence of T. vaginalis in men at high risk for sexually transmitted diseases. *Sex transm dis* 1991. 18 (3). 138-142.

32. Scully, B.E. Metronidazole. *Med clin north am.* 1988. 72. 613.
33. Shaio, M.F., et al. The role of immunoglobulin and complement in the enhancing the respiratory bust of neutrophils against Trichomonas vaginalis. *Parasite immunol.* 1991. 13 (3). 241-250.
34. Stary, A., et al. Medical health care for viennese prostitutes. *Sex transm dis.* 1991. 18 (3). 159-165.
35. Strube, E., et al. Peritonitis caused by *Trichomonas*, a preliminary case report. *Int J med microbiol.* 1991. 275 (3). 294-296.
36. Thomason, J.L. Gelbart, S.M. *Trichomonas vaginalis*. *Obstet gynecol.* 1989. 74 (part 2). 536.
37. Werness. B.A. Cytopathology of sexually transmitted diseases. *Clin lab med.* 1989. 9. 559.
38. Wolner, H.P., et al. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA.* 1989. 261-571.
39. Yule, A. Gellan, M.C., Driel, J.D., et al. Detection of Trichomonas vaginalis antigen in women by enzyme immunoasay. *J. clin pathol.* 1987. 40. 566-568.