



Mesa 3: Consulta básica de Salud Sexual

Moderadores: Dr. Fernando Lozano y Dr. Pompeyo Viciano

Pruebas diagnósticas en una consulta de ITS

Técnicas diagnósticas de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y *M. genitalium*

Dr. Samuel Bernal Martínez PhD

F.E.A Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (UCEIM)

H.U.Valme, Sevilla

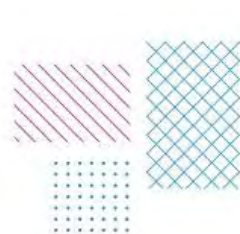


Ya deberíamos saber



- Aumento de la incidencia de todas las ITS
 - Control del VIH
 - Relajación de medidas de protección
 - Chemsex
 - APPs
 - Diagnosticamos mejor
- Elevada prevalencia a nivel urogenital y extragenital
- Mayoría son asintomáticas

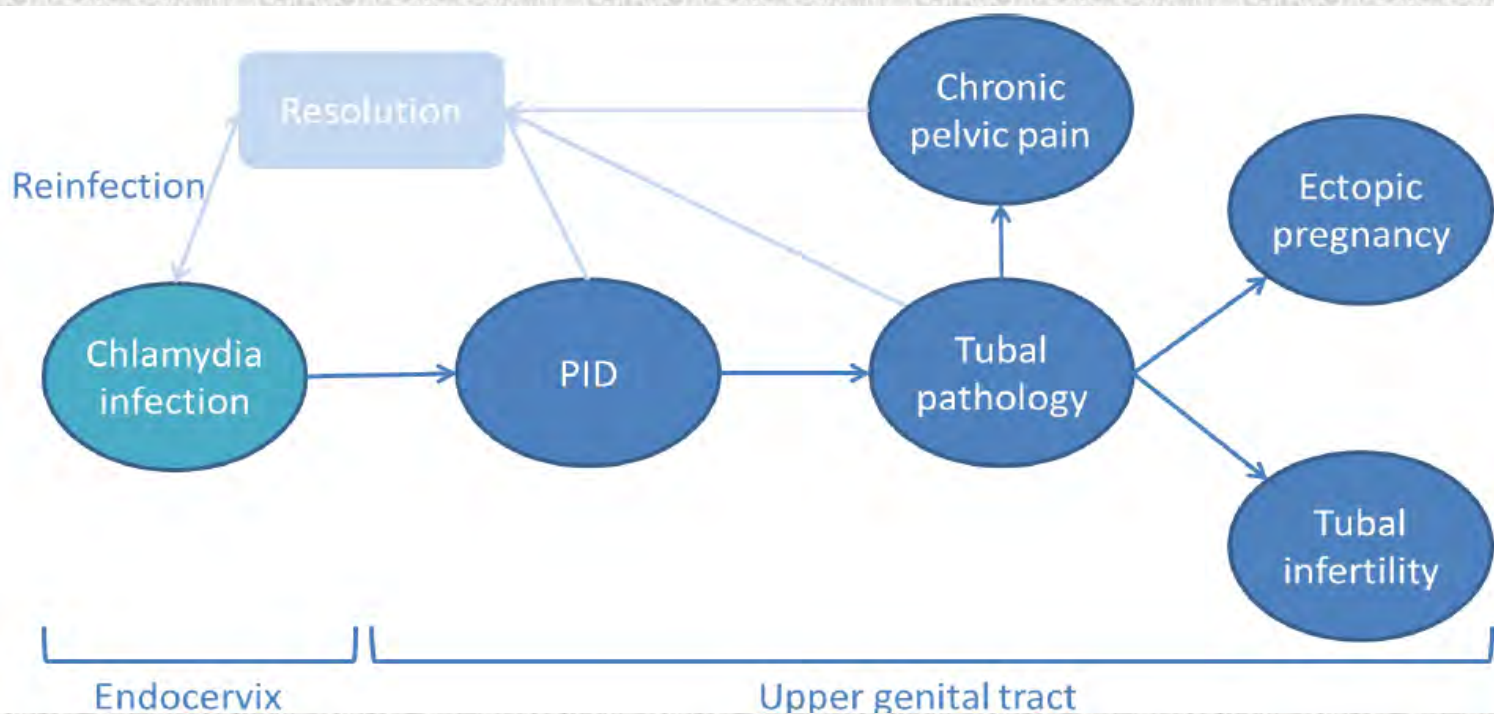
Sintomatología



Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío

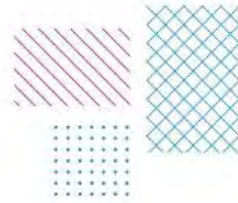
- ❑ Hombre: Uretritis, Proctitis, úlceras (LGV), faringitis
- ❑ Mujer: cervicitis



¡La mayoría son asintomáticas ¡

Todas las ITS son un factor de riesgo de contraer o transmitir el VIH.

***M.genitalium*: Un problema adicional**

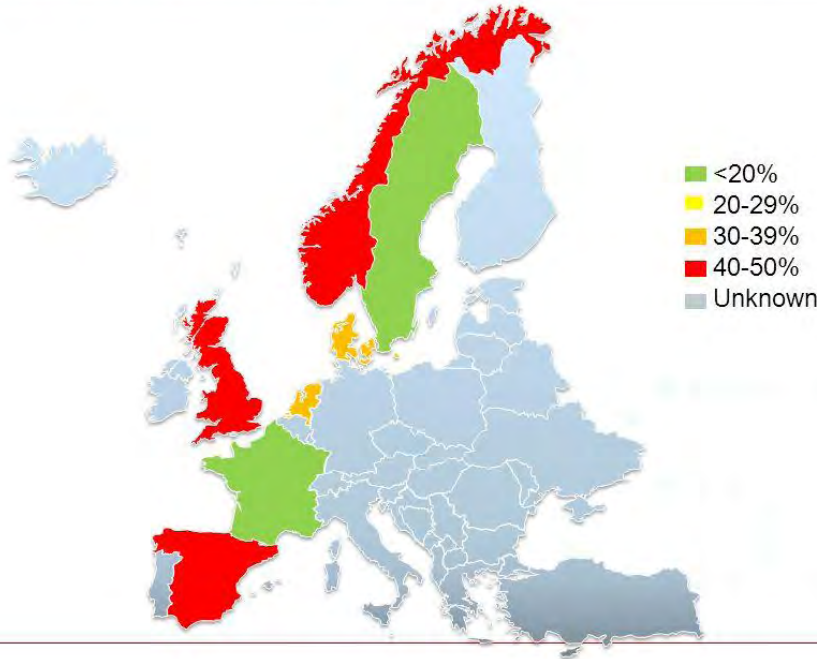


Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío

Macrolide resistance in Europe

STATENS
SERUM
INSTITUT 



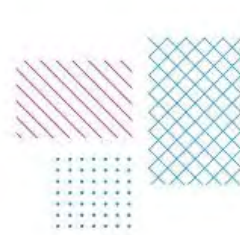
Barberá MJ et al. Sex Transm Dis. 2017
CITS Barcelona: 35%
HSH Tto azitro 12 meses antes

Asenjo et al. Enferm Infecc Microbiol clin
Marzo 2018. Madrid: 20%

La causa más probable de adquisición de resistencia a macrólidos es el uso de azitromicina 1g en dosis única

Jensen et al European guidelines on *M.genitalium* infections Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2016 1650-1656 j

D.etiológico Vs D.sindrómico



Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío

El tratamiento antimicrobiano óptimo es específico para cada microorganismo y los regímenes terapéuticos eficaces frente a la gonorrea o la clamidia no lo son para curar las infecciones por *M.genitalium* e incluso provocar resistencias.

Recommended Antibiotic Treatments^{1*}:

NG

- Cephalosporins
- Doxycycline

CT

- Azithromycin[†]
- Doxycycline
- Ofloxacin
- Levofloxacin

TV

- Metronidazole
- Tinidazole

MG

- Azithromycin[†]
- Moxifloxacin

Horner P, et al. 2015 UK National Guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV. *Int J STD AIDS*. 2015. doi:10.1177/0956462415586675

Infecciones asintomáticas



¿Por qué debemos diagnosticarlas y tratarlas?

- Aumento del riesgo de VIH
- Mujer : Prevenir las consecuencias a medio y largo plazo.
 - ✓ La mayoría de los estudios consideran que con una prevalencia entre 5-10%, el cribado de mujeres entre 15-25 años sería costo-efectivo respecto a no hacer nada o un cribado selectivo
- Actuar sobre los reservorios: Cortar cadena de transmisión

JJ Ong et al Chlamydia screening for pregnant women aged 16–25 years attending an antenatal service: a cost-effectiveness study BOJG 2015 1194-1202

Kwame Owusu-Edusei Jr et al. Cost-Effectiveness of Opt-Out Chlamydia Testing for High-Risk Young Women in the U.S. Am J Prev Med 2016

¿Quién? ¿Qué? ¿Cuándo?



DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN ADULTOS, NIÑOS Y ADOLESCENTES

(Marzo 2017)



GeITS



Grupo Español para la
investigación de las
enfermedades de
transmisión sexual de la



Sociedad Española de
Infectología Pediátrica (SEIP)

- Embarazadas
- Jóvenes sexualmente activos (15-25 años)
- HSH
- VIH
- Factores de riesgo de ITS

VIH
VHC/VHB/VHA
CT/NG. LGV
Sífilis
VPH
T. vaginalis
Herpes I y II

¡¡De momento no recomiendan el despistaje de *M.genitalium*

Diagnóstico de *N.gonorrhoeae*



- ◆ Siempre que sea posible: T. Gram (ex uretrales)
- ◆ Otras muestras: pérdida de sensibilidad

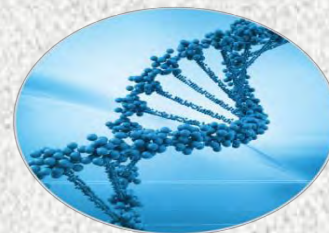
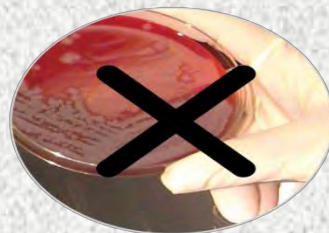


- ◆ Cultivo: Estudio de sensibilidad
Problema: Falsos negativos



- ◆ TAAN (Técnica de amplificación de ácidos nucleicos)

Diagnóstico *C.trachomatis*/*M.genitalium*



- Microscopía: No sirve
- Cultivo: Lento, laborioso, Poco sensible, No útil en rutina
- Técnicas de Detección de Antígenos: Poco sensible
- TAAN: Recomendado en las guías
(Actualmente no hay ninguna TAAN aprobada por FDA para *M.genitalium*)

Organización Mundial de la Salud. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. 2015.

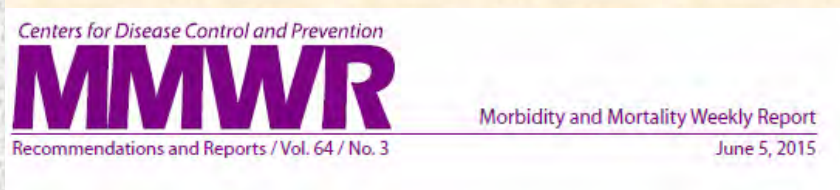
CDC. Sexually Transmitted Diseases and Treatment Guidelines: *Mycoplasma genitalium*.

T. Meyer. Diagnostic Procedures to Detect *Chlamydia trachomatis* infections. Microorganism 2016 4,25

¿Qué recomiendan las Guías?



- ◆ Todas las guías recomiendan las TAAN
 - ❑ Más rápidas
 - ❑ Más sensibles
 - ❑ Muy específicas (similar al cultivo)
 - ❑ No requieren viabilidad del Microorganismo: transporte de muestras
 - ❑ Automatizables: Muchas muestras simultáneamente
 - ❑ Gran variedad de proveedores



Muestras y transporte



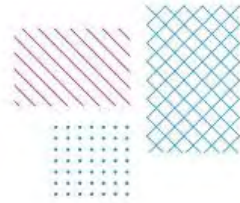
- ◆ FDA: Sólo aprobado las TAAN en muestras urogenitales
 - ❑ Ex. Cervical
 - ❑ Ex. Vaginal (autotoma)
 - ❑ Hombre: Orina (Primera parte de la micción)/Ex. Uretral
- ◆ CDC: Recomienda también muestras extragenitales (Ex. rectales, Ex. faríngeos). Laboratorios con experiencia
- ◆ Tomar y transportar en el dispositivo que indique el laboratorio de Micro
- ◆ Temperatura ambiente
- ◆ Se pueden guardar a $-20^{\circ}\text{C}/-80^{\circ}\text{C}$
- ◆ Si uretritis sintomática tomar muestras para T. Gram y cultivo de gonococo

Inconvenientes



- ◆ Solo aprobadas para diagnóstico, no para seguimiento: no distingue entre bacterias viables y no viables.
- ◆ TAAN comercializadas: No sensibilidad antibiótica (gonococo, *M.genitalium*)
- ◆ A veces hay que recurrir al cultivo (lab de referencia)
- ◆ TAAN en muestras extragenitales. Falsos positivos??
- ◆ ¿Precio?

TAAN aprobadas CE/IVD



Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

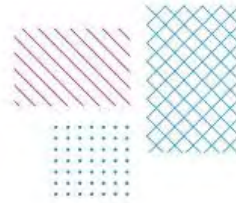
22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío

- Muestras urogenitales: No falsos positivos
- Diferentes tecnologías
 - PCR a tiempo real : La mayoría
 - ARN: Amplificación mediada por transcripción (TMA). Mayor sensibilidad clínica
 - Amplificación por desplazamiento de cadena (SDA) Becton Dickinson



Recommendations for the Laboratory-Based Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* — 2014

PCR a tiempo real

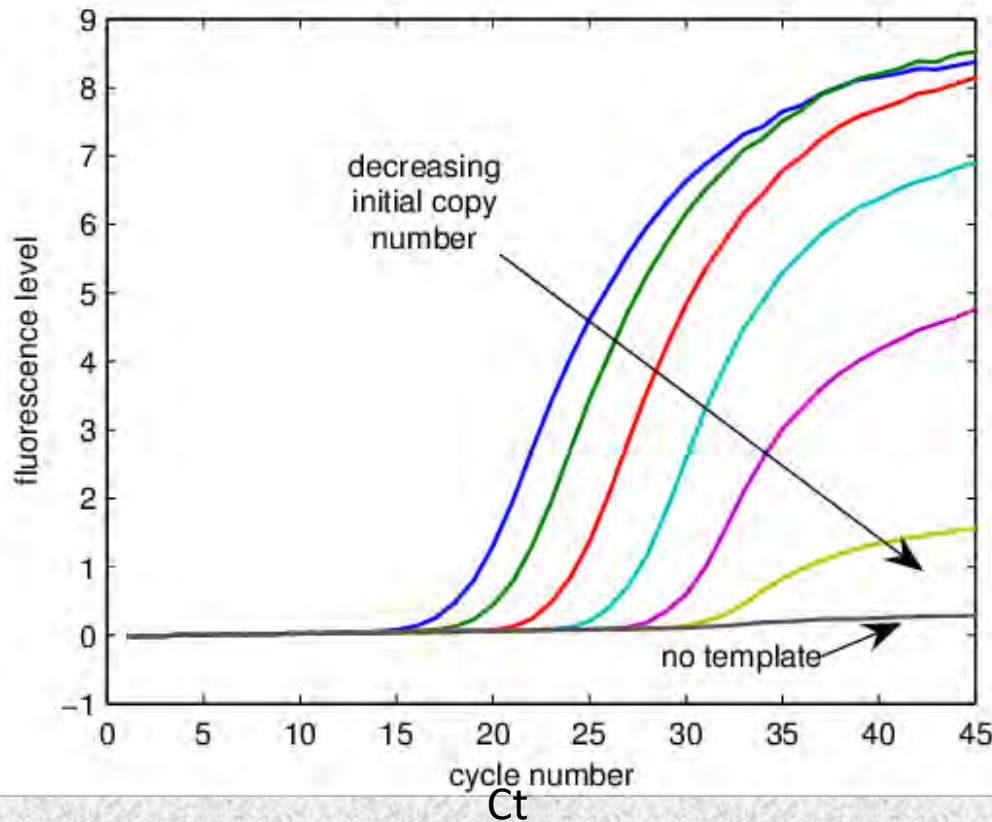


Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío

La importancia del Ct o Cycle threshold

Medida relativa de la concentración de ADN en la muestra



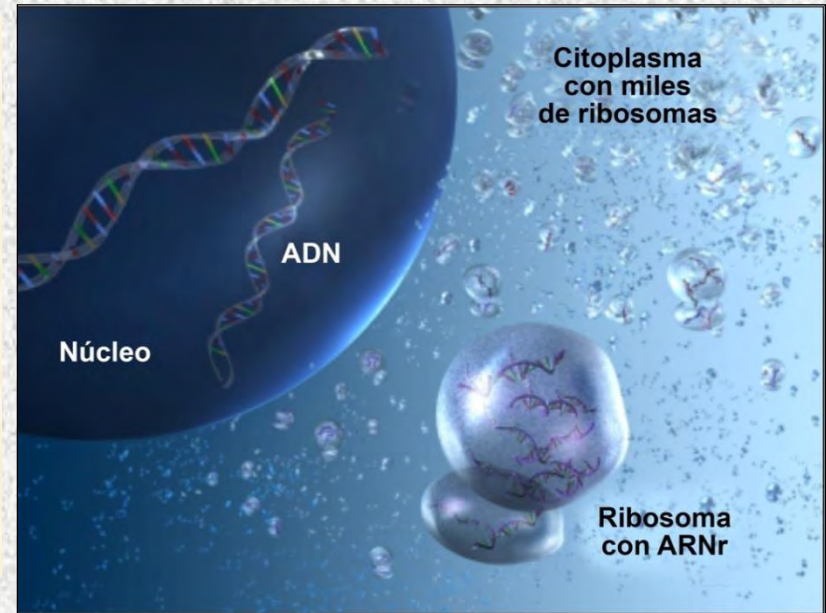
Inversamente proporcional

- **Ct bajo** → **Mayor concentración**
- **Ct ≥ 40** **negativa**
- Ct entre 38-40:
 - Muy baja concentración
 - Falso Positivo
 - Contaminación-arrastre
 - Valorar según clínica

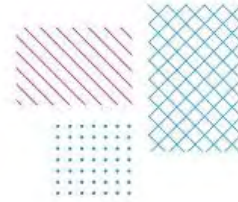
TMA: Detección de ARNr



- Hasta 10000 veces más moléculas diana de ARNr por célula, en comparación con el ADN.
- Aumenta la sensibilidad analítica global respecto a otros ensayos
- Mayor sensibilidad clínica



TAAN Automatizadas



Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío

- Alto número de muestras
- Tubo primario: No extracción previa del AN

Cobas 6800 (Roche) ADN



Vipper (BD)

C. trachomatis
N. gonorrhoeae
Combinados
FDA

Año 2018
M. genitalium
Cobas 6800
Panther

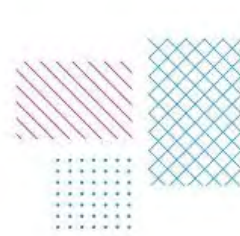
Panther (Hologic) ARNr



M2000rt (ABBOTT)



Comparativa entre plataformas



Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío



Head-to-Head Comparison of Second-Generation Nucleic Acid Amplification Tests for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* on Urine Samples from Female Subjects and Self-Collected Vaginal Swabs

Max Chernesky,^a Dan Jang,^a Jodi Gilchrist,^a Todd Hatchette,^b André Poirier,^c Jean-Frederic Flandin,^d Marek Smieja,^a Sam Ratnam^{o,f}

July 2014 Volume 52 Number 7

Journal of Clinical Microbiology p. 2305–2310

Assay	Sensitivity (95% CI) (no. positive/total no.)
AC2 (Tigris)	98.1 (90.1–99.7) (52/53)
AC2 (Panther)	96.2 (87.3–99.0) (51/53)
RealTime CT/NG	98.0 (89.7–99.7) (50/51)
ProbeTec CT/GC Q ^x	90.6 (79.8–95.9) (48/53)
cobas CT/NG	84.6 (72.5–92.0) (44/52)

Otras plataformas



ELITE InGenius™ System



- 12 muestras simultáneas
- Conserva el extraído
- CT/NG y *M.genitalium*

TAAN semiautomatizadas



- ◆ Requieren previamente extracción del ADN
- ◆ Normalmente son kits multiplex. Detectan diferentes microorganismos según el síndrome a diagnosticar (uretritis, úlceras genitales)
- ◆ Adaptables a varios equipos de RT-PCR
- ◆ **Cada vez más automatizadas (“Reactivos intubados”)**
- ◆ Incluyen *M.genitalium*
- ◆ Acumular varias muestras para optimizar controles
- ◆ Gran competencia entre proveedores: Precios competitivos



TAAN multiplex CE/IVD



Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío



- CT+NG+ *M.genitalium*
- Reactivos intubados
- Reactivos liofilizados



5TI Essential Assay

- *C. trachomatis* GE 0086
- *N. gonorrhoeae*
- *M. genitalium*
- *M. hominis*
- *T. vaginalis*
- *U. urealyticum*
- *U. parvum*

Sensibilidad: 93-100%

Enferm Infect Microbiol Clin. 2016;34(8):471-476



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/elmcl



Original

Usefulness of a novel multiplex real-time PCR assay for the diagnosis of sexually-transmitted infections



Gema Fernández ^{1,*}, Elisa Martró ^{2,B}, Victoria González ^{D,C}, Verónica Saludes ^{3,D}, Elisabet Bascuñana ², Clara Marcó ⁴, Belén Rivaya ², Evelin López ⁵, Pep Coll ^{D,E}, Lurdes Matas ^{2,B}, Vicente Ausina ^{2,F}

fast-track >>> DIAGNOSTICS

<i>Chlamydia trachomatis</i>	>	>	>		>		
<i>Gardnerella vaginalis</i>			>				
herpes simplex virus 1			>	>	>		>
herpes simplex virus 2			>	>	>		>
<i>Mycoplasma genitalium</i>	>	>	>		>		
<i>Mycoplasma hominis</i>		>					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	>	>	>		>		
<i>Neisseria gonorrhoeae (Opa)/ (Pilin)</i>						>	
<i>Treponema pallidum</i>				>	>		
<i>Trichomonas vaginalis</i>		>	>				
<i>Ureaplasma parvum</i>		>	>				
<i>Ureaplasma urealyticum</i>		>	>				

Técnicas rápidas



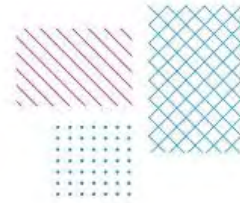
- Idealmente: Diagnóstico y tratamiento en un solo acto. No retorno del paciente
- Actualmente no es posible: Tiempo de resultados 3h-3:30
- Posibilidades:
 - T. Gram: Uretritis gonocócica
 - Técnicas de detección de Ag de CT y NG: sensibilidad inaceptable
 - TAAN: GenXpert CT/NG (no incluye *M.genitalium*)



Guy RJ, et al. Performance and operational characteristic of point of care test for the diagnosis of urogenital gonococcal infections *Sex Transm Infect* 2017; 93:S16-S21

Kelly H, et al. Systematic reviews of point of care for the diagnosis of urogenital *Chlamydia trachomatis* infections. *Sex Transm Infect* 2017;93:S22-S30

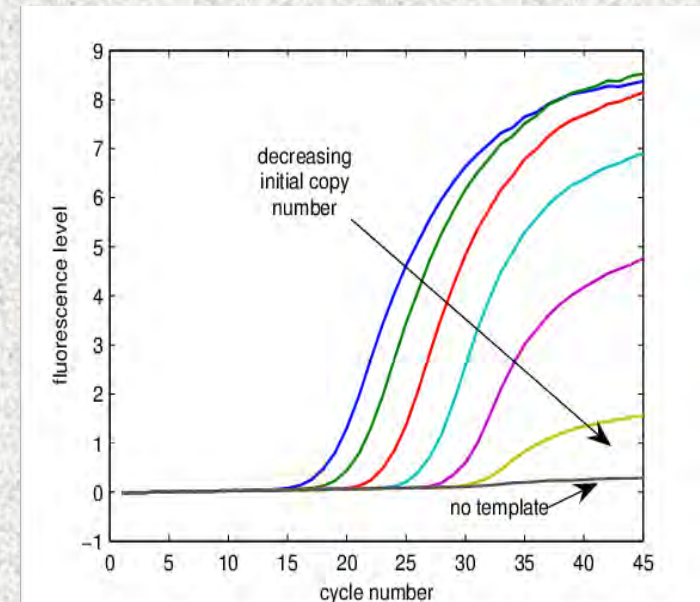
GenXpert CT/NG



Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío

- Preparación: 1 minuto
- Resultados: 90 minutos
- No requiere infraestructura
- Sensibilidad : 97,5-100%
- Aprobado por FDA en muestras Urogenitales
- No para cribado general
- Sólo CT/NG
- Seguir instrucciones Insert (FN).
- Interpretación del Ct (FP)
- Económico?



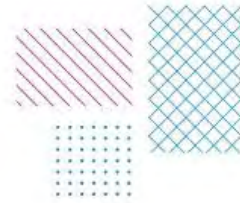
C.A Gaydos Review of use of a new rapid real-time PCR, the Cepheid GenXpert (Xpert) CTNG assay, for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results for patients while in a clinical setting. Expert Rev Mol Diagn. 2014 March; 14 (2): 135-137

Conclusiones



- Aumento de incidencia de ITS tanto urogenitales como extragenitales la mayoría asintomáticas
- Cribado justificado en determinadas poblaciones de riesgo: Población joven, HSH, prácticas de riesgo, etc
- Hay que hacer un diagnóstico etiológico para tratamiento dirigido
- Habría que incluir *M.genitalium* y resistencia a macrólidos
- La técnica de elección son las TAAN
- Hay formatos de TAAN adaptables a las necesidades de cada laboratorio.
- Técnicas Rápidas como el Xpert adecuadas en algunas situaciones

Muchas gracias



Modelos organizativos para el abordaje de ITS en población con VIH o en riesgo: prevención, evaluación y seguimiento

22-23 Junio
Hospital Virgen del Rocío

