

## TEMA DE REVISION: TRICHOMONAS VAGINALIS

Juan Manuel Ospina Diaz <sup>1</sup>, Nelly Esperanza Ariza Riaño <sup>2</sup>.

1. MSc. Epidemiología, Profesor Asociado Escuela de Medicina U.P.T.C. Grupo de Investigación en Salud Pública (GISP). [duendex56@yahoo.com](mailto:duendex56@yahoo.com)
2. Enfermera. Profesora Auxiliar Escuela de Enfermería U.P.T.C. Grupo de Investigación en Salud Pública (GISP). [nearjuan@yahoo.com](mailto:nearjuan@yahoo.com)

1

**Recibido:** 20 de octubre de 2008. **Aceptado:** 20 de noviembre de 2008.

### RESUMEN

La tricomoniasis es una ETS de alta prevalencia en los medios urbanos y campesinos de Colombia sobre la cual se ha mantenido un relativo silencio, atribuible a la consideración de no ser una infección catastrófica, ni de difícil tratamiento. No obstante, con este trabajo se pretende llamar la atención sobre historia natural y médica de la infección, las características generales del protozoo, su estructura microscópica, la fisiopatología y características clínicas de la infestación y unas pocas consideraciones sobre las técnicas de diagnóstico más adecuadas así como diferentes esquemas de tratamiento.

**Palabras clave:** Trichomonas Vaginalis, Infecciones de Transmisión Sexual, Diagnóstico, Terapéutica.. (fuente DeCS, BIREME)

### INTRODUCCION

La avalancha de información sobre el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) ha eclipsado el debate sobre otras enfermedades de transmisión sexual (ETS). A pesar del silencio informativo, las ETS

siguen afectando a millones de personas en todo el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se declaran alrededor de 333 millones de casos nuevos. Aunque los tratamientos han conseguido la reducción del número de afectados de las más conocidas, como la sífilis y la gonorrea, hay otras, como el Virus del Papiloma Humano (HVP) y la trichomoniasis, que afectan a un número similar de personas

Se piensa erróneamente que ETS como la trichomoniasis han dejado de ser un problema de salud pública. Si bien la irrupción de los antibióticos supuso la posibilidad de curar enfermedades que antes mataban a muchas personas, como la sífilis; los cambios en los hábitos sexuales, (por ejemplo el hecho de que los jóvenes hayan adelantado su edad de iniciación sexual) han influido en que la incidencia esté aumentando

En Colombia, la prevalencia de ETS tales como la sífilis, la infección gonocócica y la trichomoniasis urogenital, se encuentran por encima de los promedios mundiales. La tasa de incidencia de la sífilis congénita es de 0.95 por 1.000 nacidos vivos, pero se estima que la cifra esconde un subregistro muy alto. La hepatitis B y el herpes genital muestran una clara tendencia al aumento, no se tienen registros precisos sobre la frecuencia de infección por tricomonas. La incidencia del VIH/SIDA y ETS ha aumentado en grupos de población distintos a los jóvenes y mujeres, además de homosexuales y hombres que tienen sexo con otros hombres. Entre 1986 y 2000, la proporción de infectados por VIH pasó de 47 a 7 hombres por mujer.

La prevención de ITS y VIH exige la continuidad y calidad de los controles prenatales y el acceso a las pruebas de diagnóstico de personas distintas a las tradicionalmente consideradas en riesgo de adquirir alguna de estas enfermedades, incluyendo a las mujeres embarazadas.

## RESEÑA HISTORICA

Donné, en 1837 fue el primero que describió “Animalículos en los materiales purulentos y los productos de secreción de los órganos genitales del hombre y de la mujer”, al año siguiente los clasificó, para lo cual creó el género trichomonas y dio a esta especie el nombre de vaginalis.

Desde el punto de vista del estudio morfológico, este protozoario solo ha sido conocido en fase de trofozoíto, solo existen diferencias discretas con los individuos de las otras dos especies T. Tenax y T. Hóminis

El tratamiento de la tricomoniasis antes de la aparición de los 5-nitroimidazoles se realizaba con compuestos como la solución de oxicianida de mercurio en irrigaciones, fosfato ácido sódico por vía oral o el acetarsol por vía local. Estos compuestos actuaban mediante la disminución de pH vaginal y como consecuencia del número de parásitos, logrando tasas de curación del 22%-40%.

El metronidazol fue descubierto en la década de los años 50, cuando investigadores de los laboratorios Rhône-Poulenc (Francia) observaron que un derivado semisintético 2-nitroimidazol (azomicina) de Streptomyces aislado en Japón tenía actividad débil contra Trichomonas vaginalis, fue el punto de partida para la investigación de fármacos con actividad contra protozoos anaerobios. En 1959. Cosar y Julou

descubrieron un compuesto 5-nitroimidazólico denominado metronidazol (1-β-hidroxietilo-2-metilo-5-nitroimidazol) que se mostró útil en el tratamiento de las tricomoniasis humanas, fue introducido en la práctica clínica al año siguiente -

**ESTRUCTURA:** La forma del parásito es variable en organismos vivos y en preparaciones fijadas y coloreadas, pues se ha establecido que la estructura se afecta por el método de fijación. En general células creciendo en medios de cultivo in vitro tienen una forma más uniforme, ovoide o piriforme, que las células obtenidas de muestras humanas. La forma parece depender de la presión osmótica del medio, pues en solución salina hipertónica tienden a aparecer de forma espigada, mientras que en solución salina hipotónica se redondean y se tornan vacuoladas. Estos animales, en las secreciones vaginales parecen ser más elongados que los obtenidos por cultivo celular. En conclusión, las condiciones ambientales parecen afectar la forma y tamaño de *Trichomonas vaginalis*. Es probable que un grado significativo de efecto de estas condiciones se dé sobre el proceso de división, pues su aspecto es siempre más redondeado en poblaciones en proceso de división activa, sus flagelos tienden a ser más desiguales, y la fibrilla basal cromática es más larga en relación con la longitud total. Las tricomonas de menor longitud, al parecer en proceso de crecimiento y multiplicación activa se encuentran en pacientes sintomáticas, mientras que las formas de mayor longitud (>16 micras) se obtienen de individuos asintomáticos.

3

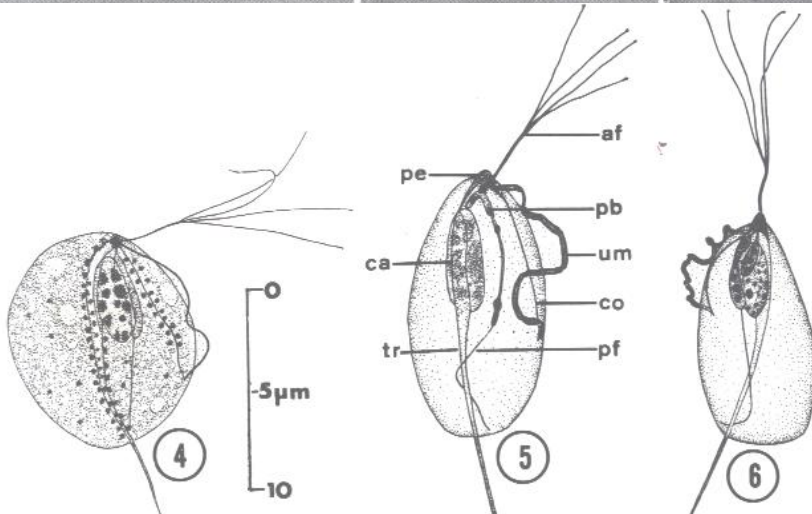
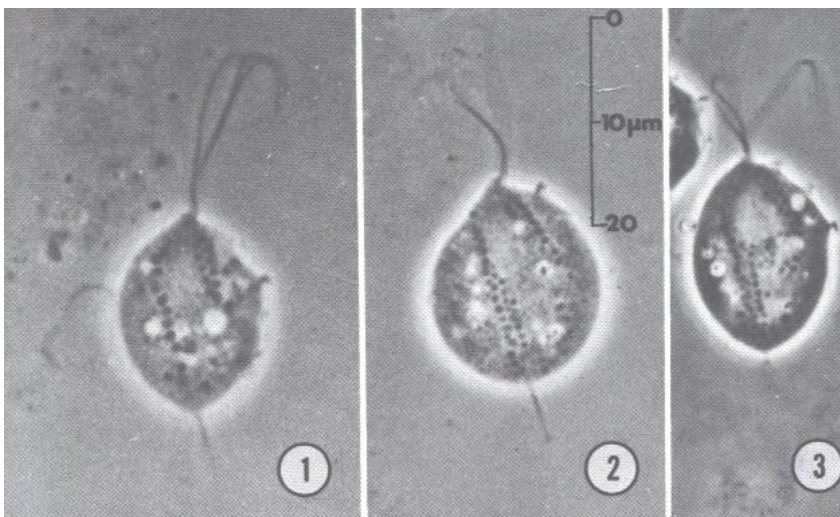
Si no están en fase de replicación, presentan cuatro flagelos que se originan en un complejo cinetosomal anterior. En algunos individuos, los flagelos parecen ordenados en dos grupos, cada uno conteniendo dos flagelos. El flagelo anterior más largo mide en promedio 12.5 2 micras. La membrana ondulante y la fibrilla basal cromática, típicamente más corta es relativamente suave.

El borde externo libre de la membrana está conformado por un filamento accesorio y el flagelo recurrente adherido, el cual no va más allá del final de la membrana ondulante como un flagelo posterior libre. Este organelo está acompañado a a cada lado por una fila de gránulos paracostales, visibles claramente al microscopio de luz, conocidos como hidrogenosomas

T Vaginalis mide en promedio 13 micras, con rangos variables entre 7 hasta 23 micras, aunque B.M. Honiberg reporta tamaños de 9.7 0.065 por 7 0.043 micras (rangos de 4.5-19X2.5-12.5 micras)

Especímenes que no se están dividiendo presentan cuatro flagelos anteriores, los cuales se originan en un complejo cinetosomal anterior. En algunos individuos, los flagelos aparecen ordenados en dos grupos. El flagelo anterior más largo, mide en promedio 12.5 o.2 micras. La membrana ondulante y la costa se originan también del complejo cinetosómico, algo posterior y dorsales al flagelo anterior. La membrana, típicamente más corta que el cuerpo es relativamente baja. El borde externo libre de la membrana constituye un filamento accesorio, que no va más allá del final de la membrana ondulante como un flagelo posterior libre. La costa es de diámetro uniforme y se corresponde con el flagelo anterior a través de su longitud. Este organelo es acompañado a cada lado por una fila de gránulos paracostales. El capítulo espatulado axostilar, estrechamente cercano al núcleo, mide alrededor de un tercio de la longitud total del axostilo; anteriormente, el capítulo se conecta con una forma de escudo creciente. La congruencia con el axostilo es relativamente

delgada y atraviesa más o menos por el centro de la célula, y se proyecta por alguna distancia desde la superficie posterior del cuerpo.



TRICHOMONAS VAGINALIS. 1-3 Microfotografías en contraste de fase oscura de organismos vivos. Las figuras 1 a 3 muestran el flagelo anterior, la membrana ondulante, axostilos y gránulos paraaxostilares y paracostales. La típica organización de los gránulos paraaxostilares en tres filas longitudinales se ve en la figura 2, aunque las dos filas, cada una cursando a los lados de la costa son mostrados en las figuras 1 y 3.

En la figura 4, vista izquierda, se ven todos los organelos, excepto el escudo, el complejo cinetosómico aparece bastante más largo y el perfil del cuerpo parabasal tiene forma de vara o salchicha. Figura 5, vista izquierda. Es visible el escudo (pe) y su relación espacial con el capítulo del axostilo (ca), el doble borde libre de la membrana ondulante (um), el cuerpo parabasal en forma de V con brazos muy desiguales (pb), el largo filamento parabasal (pf), el flagelo anterior (af), la costa (co), confluencia del axostilo (tr). Figura 6, vista derecha. El cuerpo parabasal con forma de V tiene la estructura típica de este organelo, el escudo se ve como una membrana en forma de mancha oscura triangular en el extremo anterior del cuerpo, el flagelo recurrente (interno) y el "filamento accesorio" (externo) son identificables en el borde libre de la membrana ondulante (Tomado de Honiberg and King. Structure of trichomonas vaginalis Donné. J. Parasitology. 50: 345-364. 1964)

## PRINCIPALES HALLAZGOS POSTERIORES CON MICROSCOPIA ELECTRONICA

M. H. Nielsen se interesó por las diferencias ultra estructurales en las formas más irregulares y ameboides de *T. vaginalis* obtenidas de descargas vaginales, comparadas con las formas ovoides obtenidas en cultivos, mantenidos en medio de diamante. Evidentemente, después de 2 a 4 semanas en cultivo, la forma de las células es reemplazada, una de las diferencias ultra estructurales observadas fue la desaparición de la capa "ectoplásmica", por ejemplo la parte periférica del citoplasma que formaba los pseudópodos, que permanecían en contacto con células descamadas en la descarga vaginal, hecho también descrito por el mismo autor en biopsias humanas. El citoplasma de los pseudópodos contiene numerosos microfilamentos similares a los de las amebas

La forma del núcleo en las tricomonas cultivadas es más regular que el núcleo de los parásitos obtenidos de descargas vaginales, sin embargo el contenido de cromatina no cambia. Como era de esperarse, los pequeños fagosomas conteniendo partículas incluidas no aparecen en los cultivos in vitro, sugiriendo que las grandes vacuolas pueden tornarse contráctiles y jugar algún papel en la osmoregulación.

5

Este autor también comparó la ultraestructura de *T. vaginalis* en fases de reproducción y estacionaria, en un medio de Diamond sin Agar, en una atmósfera de 95% de Nitrógeno y 5% de  $O_2$ , aunque se considera que el tiempo promedio de generación de 3.5 horas reportado, parece ser inusualmente corto comparado con otros estudios

El aparato de Golgi se encontró significativamente más largo en la fase reproductiva que en la estacionaria, posiblemente debido a un alto nivel de pinocitosis, también se encontraron mayores cantidades de ribosomas citoplasmáticos libres, pero el número de polisomas alrededor de los microgránulos, probablemente hidrogenosomas. Presumiblemente en fase de generación, estos gránulos se replican por elongación y subsiguiente fisión de inclusiones preexistentes

Brugerolle reportó la más completa descripción hecha por microscopía electrónica, de la división de *T. vaginalis*; él consideró el proceso como "cryptopleuromitosis", un término acuñado por Hollande y Caruette-Valentin. Brevemente, La primera manifestación de la división de *T. vaginalis* es la aparición de un nuevo cinetosoma, situado en un ángulo de  $180^\circ$  respecto del antiguo cinetosoma, luego, dos cuerpos polares aparecen, cada uno conectado a los cinetosomas y al filamento parabasal. Entre los cuerpos polares se forma un fardo de microtúbulos que se extienden entre los polos de división; el alargamiento de estos microtúbulos es responsable por la separación de las mastigotas hijas. Después, microtúbulos microsomales se extienden desde cada uno de los cuerpos polares hasta el núcleo y se adhieren a los centrómeros situados en la envoltura nuclear. Cada mastigota hija consta de tres cinetosomas, el cuarto aparece más tarde. Un nuevo axostilo se forma cerca de los cinetosomas. Los cromosomas "hijas" migran a los polos opuestos del núcleo, el cual en últimas se divide en dos núcleos. La separación de los microtúbulos continuos comienza en los puntos en que se adhieren a los cuerpos polares.

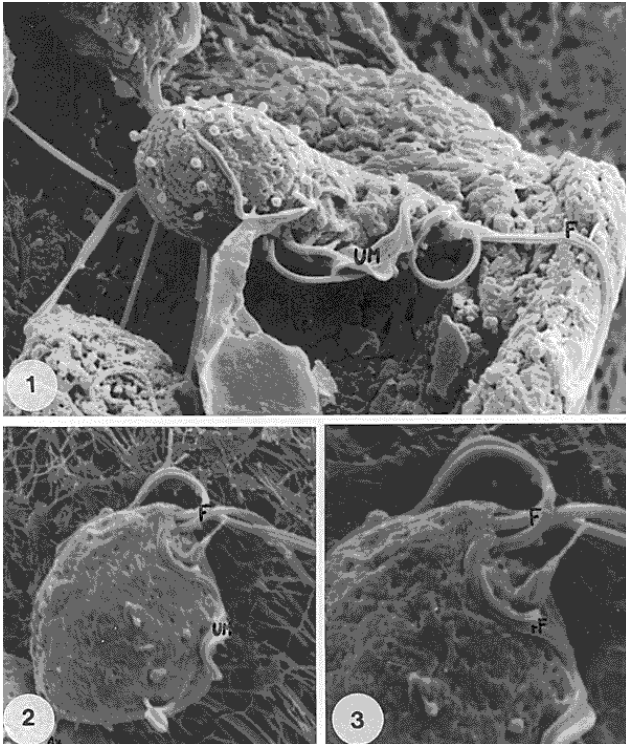


Figura. 1. Conformación ovoide de *T. vaginalis*: son visibles los Flagelos (F) y la membrana ondulante (UM). Se pueden observar estructuras cocoides sobre los flagelos (C) (X9,000). Figura 2. SEM microfotografía de *T. vaginalis*. Cuatro flagelos (F) emergen desde la región anterior; pueden ser observados la membrana ondulante (UM) y parte del axostilo (Ax) en la región posterior (X8,600). Figura. 3. Gran aumento de la Fig 2. Flagelos (F); El flagelo recurrente (rF) acompaña a la membrana ondulante (X15,000). Tomado de Costamagna, S R y Prado F, M. On the ultrastructure of *Trichomonas vaginalis*: cytoskeleton, endocytosis and hydrogenosomes. *Parasitol. día*, jul. 2001, vol.25, no.3-4, p.100-108. ISSN 0716-0720.

## DIAGNOSTICO, IDENTIFICACION POR ANTIGENOS Y OTROS ASPECTOS INMUNOLOGICOS

Como en el caso de otras enfermedades de transmisión sexual, los síntomas de la tricomoniasis no son adecuadamente sensibles o específicos para su diagnóstico, pudiendo darse hasta un 50% de infecciones asintomáticas por lo que es necesaria la realización de pruebas de laboratorio para confirmar la presencia del organismo. El diagnóstico rutinario se realiza normalmente mediante la observación al microscopio de parásitos móviles a partir de preparaciones húmedas. Pese a su rapidez y falta de complejidad, tiene el inconveniente de que solo detecta un 60 % de las muestras positivas. El cultivo del parásito aumenta la sensibilidad de su detección, pero deja aún un 10 % de casos positivos sin identificar además de requerir observaciones continuadas durante 7 días.

Riedmüller fue el primero en reportar observaciones inmunológicas sobre T Vaginalis. El demostró débiles reacciones de fijación del complemento, en suero de cerdos de guinea que habían recibido repetidas inoculaciones intraperitoneales de material vaginal conteniendo las tricomonas. Muy pronto, Tokura , usando organismos formalizados de cultivos no bióticos por inyección en conejos, mostró aglutinación de flagelados vivos en presencia de suero inmune de conejo. El advirtió también significativas diferencias antigénicas entre T Vaginalis y Pentatrichomonas hominos.

Las investigaciones inmunológicas sobre T Vaginalis no se desarrollaron mucho hasta la aparición de los antibióticos, que permitió el establecimiento de cultivos separados de esta especie. Evidentemente, la inoculación intravenosa de tricomonas constituye el método de elección para obtener altos títulos de aglutininas. Por otra parte, con la difusión en gel, la inmunoelectroforesis y métodos de inmunofluorescencia de anticuerpos se obtienen satisfactorios resultados a través del empleo de sueros inmunes preparados por inoculación subcutánea de fragmentos de tricomonas en presencia del coadyuvante de Freund completo.

7

La presencia de diferentes tipos antigénicos se ha demostrado por precipitación, aglutinación, fijación del complemento y test de hemoaglutinación. El número de serotipos reportado por varios trabajos varía desde 2 entre 7 experimentos realizados , hasta 8 en 19 ensayos . En general, el número de serotipos encontrados tiende a incrementarse con el número de ensayos realizados.

La más amplia investigación sobre los tipos antigénicos básicos fue realizada en los años 60's por el grupo estoniano del profesor Teras, solo 4 serotipos con antígenos comunes y únicos fueron identificados: TLR, TN, TRT, y TR; este estudio abarcó grandes áreas del Centro y Occidente de Europa, y los hallazgos fueron confirmados por Rõigas por el método de fluorescencia directa de anticuerpos. En resumen, los estudios realizados en el Centro y Oriente de Europa refieren la identificación de entre 3 y 5 serotipos diferentes de T. Vaginalis

## INMUNODIAGNOSTICO

A pesar de los hallazgos de Ackers et al , el análisis de anticuerpos de T Vaginalis no parece constituir una herramienta de diagnóstico útil. Varios métodos se han empleado con diferentes grados de éxito. Entre ellos se incluye la fijación del complemento, hemoaglutinación y micro aglutinación, y técnicas de fluorescencia de anticuerpos. También se han obtenido algunos éxitos a través de reacciones de hipersensibilidad retardada.

Fijación del complemento.

La más amplia investigación de la aplicabilidad del método de fijación del complemento para el diagnóstico y estudio epidemiológico fue realizada por Hoffman et al , los resultados se resumen en la Tabla II. Se encontró una correlación significativa entre la reacción de fijación del complemento y la infección por T Vaginalis. Aparece también correlación entre la eficiencia del examen y las formas clínicas. Las reacciones positivas fueron más frecuentes con el suero de personas con infección crónica y menos frecuente en aquellas con

formas agudas de la infección. Más aún, se observaron reacciones positivas frecuentemente y con títulos más elevados en mujeres que en hombres infectados.

Table II

Complement Fixation Reactions in Persons Infected with *T. vaginalis* and in Parasite-Free Individuals <sup>a</sup>

Symptoms	<i>T. vaginalis</i> present						<i>T. vaginalis</i> absent					
	Women			Men			Women			Men		
	No.	No.	%	No.	No.	%	No.	No.	%	No.	No.	%
None	46	30	65.2	78	24	30.5	154	10	6.5	208	9	4.3
Acute	13	7	53.8	21	6	28.5	3	0	0.0	26	0	0.0
Chronic	61	58	95.0	56	32	57.0	23	7	30.4	26	10	38.4

<sup>a</sup> After Hoffmann *et al.* (1963); from Honigberg (1970); reproduced with permission of the publishers of *Med. Doct. Mikrobiol.* and Appleton-Century-Crofts.

(Tomado de Kreier, JP. (editor) Parasitic protozoa. The Ohio state University. 1978)

Una aproximación superficial a la evaluación de esta tecnología diagnóstica permite hacer las siguientes aproximaciones.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Eficiencia
<b>Mujeres</b>	<b>0.79</b>	<b>0.90</b>	<b>0.84</b>	<b>0.86</b>	<b>0.86</b>
<b>Hombres</b>	<b>0.40</b>	<b>0.92</b>	<b>0.76</b>	<b>0.72</b>	<b>0.73</b>
<b>TOTAL</b>	<b>0.57</b>	<b>0.918</b>	<b>0.813</b>	<b>0.774</b>	<b>0.78</b>

De lo que se puede concluir una regular sensibilidad y una alta especificidad, lo que perfilaría este examen como adecuado para el diagnóstico y pronóstico clínico. Los análisis clínico y epidemiológico de personas con sueros positivos, pero libres de la infección reveló que entre las mujeres hubo 7% de chicas cuyas madres albergaban tricomonas en el tracto urogenital y alrededor de 4% de mujeres mayores que fueron tratadas para infección pro T Vaginales pocos años atrás. Entre el 16% de hombres seropositivos y aparentemente libres de tricomonas, 6% asintomáticos y 10% con uretritis crónica revelaron haber tenido relaciones sexuales con mujeres infectadas

Estudios en pacientes tratados con Metronidazol indican que la desaparición de los parásitos del huésped era seguida por una continua reducción en los niveles de anticuerpos por fijación del complemento hasta más o



menos un año después del tratamiento, en general esta reducción es más rápida en los hombres que en las mujeres

### Aglutinación

Los estudios de Honiberg (1970) y de Jirovec y Petru (1968) incluyen datos que despejan muchas dudas sobre la aplicabilidad de este método en propósitos diagnósticos. Algunos de los títulos obtenidos bajos se consideran en general dependientes de los anticuerpos naturales, y por consiguiente, inespecíficos, ya que solo pocos sueros de pacientes diagnosticados positivos por examen microscópico o cultivo tuvieron elevados títulos.

**Agglutination Reaction with Sera from Patients Showing Different Clinical Manifestations of Urogenital Trichomoniasis <sup>a</sup>**

Clinical manifestations	Women			Men		
	No.	Titer		No.	Titer	
		Over 1:320	1:200 to 1:240		Over 1:320	1:200 to 1:240
Acute or subacute	127	122	5	20	20	0
Chronic	115	113	2	70	65	5
None <sup>b</sup>	14	14	0	40	31	9
Totals	256	249	7	130	116	14

<sup>a</sup> After Nigesen (1966); from Honigberg (1970); reproduced with permission of the Estonian SSR Acad. Sci. and Appleton-Century-Crofts.

<sup>b</sup> "Latent" trichomoniasis.

(Tomado de Kreier, JP. (editor) Parasitic protozoa. The Ohio state University. 1978)

Los datos precedentes muestran evidentemente que los sueros del 94% e hombres y mujeres infectados dieron reacciones de aglutinación claramente positivas (Títulos por encima de 1:320). Sin embargo, poca o ninguna correlación se encontró sin embargo entre los títulos de aglutinación de los sueros positivos y manifestaciones clínicas observadas en los donantes de estos sueros

Los resultados permiten concluir que el método de aglutinación puede ser usado en estudios epidemiológicos de tamizaje (sensibilidad 94%)

### Hemaglutinación

La más convincente evidencia de la aplicabilidad de la hemaglutinación pasiva para diagnóstico y estudios epidemiológicos fue dada por los resultados de Hoffmann . Empleó extracto de Fuller de 5 cultivos frescos aislados de tricomonas, pertenecientes a muchos tipos antigénicos, para sensibilización de células rojas de oveja y lo cruzó con suero de 380 personas infectadas y 1240 individuos elegidos aleatoriamente.

Un cierto número de débiles reacciones positivas ocurrió con el suero de individuos escogidos aleatoriamente, el porcentaje era sin embargo muy bajo en este último grupo que en el de personas infectadas, lo cual permitió asumir que algunas de las personas aleatoriamente seleccionadas, aunque sin manifestaciones clínicas estaban infectadas

Hoffmann concluyó que el método combina una relativa simplicidad con buenos niveles de sensibilidad se mantiene como una buena herramienta para estudios de tamizaje epidemiológico. Los resultados de su estudio se muestran a continuación:

Hemagglutination with Sera from Persons Infected by *T. vaginalis* <sup>a</sup>

Sex	Clinical manifestations	Serologic reactions					Mean titer
		No.	Weak positive		Positive		
			No.	%	No.	%	
Female	Acute	16	6	37.5	8	50.0	1:17.7
	Chronic	93	1	1.1	92	98.9	1:68.7
	None	77	8	10.4	68	88.3	1:25.4
Totals		186	15	8.1	168	90.3	1:46.4
Male	Acute	24	12	50.0	7	29.2	1:10.0
	Chronic	74	10	13.5	59	79.7	1:48.3
	None	96	46	47.8	40	41.8	1:18.3
Totals		194	68	35.0	103	54.6	1:28.8

<sup>a</sup> After Hoffmann (1966b); from Honigberg (1970); reproduced with permission of the publishers of *Wiad. Parazytol.* and Appleton-Century-Crofts.

Hemagglutination with Sera from a Random Group of Persons <sup>a</sup>

Sex	Age (years)	No.	Serologic reactions				Mean titer
			Weak positive		Positive		
			No.	%	No.	%	
Female	Under 15	83	30	36.1	6	7.3	1:4.4
	Over 15	540	204	37.8	233	43.2	1:15.6
Totals		623	234	37.6	239	38.4	1:14.0
Male	Under 15	96	43	44.8	0	0.0	1:3.3
	Over 15	523	216	41.3	125	23.9	1:9.6
Totals		619	259	41.8	125	20.2	1:8.6

<sup>a</sup> After Hoffmann (1966b); from Honigberg (1970); reproduced with permission of the publishers of *Wied. Parazytol.* and Appleton-Century-Crofts.

(Tomado de Kreier, JP. (editor) Parasitic protozoa. The Ohio state University. 1978)

**Fluorescencia de anticuerpos**

Aunque parece ser muy prometedor, este método no ha sido ampliamente explorado como herramienta en diagnóstico o estudios epidemiológicos. El uso completo de estos métodos ha sido demostrado en estudios de composición antigénica, esta técnica ha sido empleada exitosamente también en el diagnóstico de la amebiasis, toxoplasmosis y malaria, aunque ninguno de los métodos directo o indirecto ha sido ampliamente empleado en diagnóstico de trichomoniasis. Hayes y Kotcher sugirieron que la eficiencia de este método se ajusta comparativamente con la de cultivo: de 225 especímenes de secreción vaginal, 39.6% fueron positivos para *T. vaginalis* por fluorescencia de anticuerpos y 40% por cultivo en medio de glicolato sódico, siendo estas dos técnicas superiores a los extendidos de material en fresco.

**Dermorreacción (skin test)**

En 1947, Adler y Sadowsky usaron antígeno fijado en fenol para obtener reacciones de hipersensibilidad tipo retardada claramente positivas (1-2 cm de diámetro dentro de 48 horas) en el 81% de 43 pacientes diagnosticados por observación microscópica como portadores de *T. vaginalis*, 14% dieron reacciones no definidas y 5% negativas. Los autores sugirieron que estas reacciones podrían deberse a que los pacientes habían adquirido recientemente la infección.

En 1963 Aburel et al encuestaron a 263 mujeres para la presencia de T Vaginales mediante skin test y examen directo microscópico. De las personas encontradas como portadores 82% tenía también una reacción positiva (> 1 cm 24 horas después de la inoculación). Se ofrecieron 3 explicaciones alternativas para la reacción negativa en 18% de los pacientes: A. los parásitos infectantes pertenecían a serotipos diferentes a los empleados en el test. B. las infecciones podrían ser relativamente recientes. C. la ausencia de reacción podría depender de la anergia de algunos individuos. 25% de las pacientes que fueron negativas para Tricomonas en el frotis en fresco y cultivo dieron dermorreacción positiva, a lo cual se adujo que probablemente había fallas en el diagnóstico microscópico o en los cultivos

A la luz de los resultados resumidos anteriormente, parece ser que la dermorreacción no ofrece ventajas sobre los otros métodos diagnósticos, aunque en el futuro podría considerarse su empleo en la demostración de infecciones crípticas o en la detección de parejas de individuos libres del parásito infectadas

### Métodos de diagnóstico molecular

la prueba de detección de T. vaginalis mediante la amplificación de secuencias específicas del ADN de su genoma, proporciona la más elevada sensibilidad y especificidad que se puede conseguir para la identificación del parásito así como una razonable rapidez en la obtención del resultado.

### Características Bioquímicas

El análisis de los reportes referidos al metabolismo de T Vaginalis indican que alrededor de 9 o 10 azúcares pueden estimular el crecimiento del parásito; se encontró que algunos de ellos también alimentan la producción de gas y ácido . También es evidente que solo la Glucosa y sus polímeros con (1-4) enlaces glicosídicos, como Maltosa, Dextrina, Glucógeno y almidones solubles se identificaron como buenos soportes para el crecimiento del parásito, siendo la Maltosa un sustrato más eficiente que la Glucosa

### Metabolismo anaeróbico

Es evidente, a partir de los datos disponibles, que T Vaginalis debe considerarse como un microorganismo básicamente anaerobio, que depende de las reacciones de la vía glicolítica para la mayor parte de su obtención de energía. La actividad de todas las enzimas de la vía glicolítica han sido demostradas en T Vaginalis, excepto Fosforilasa y alcohol deshidrogenasa. Estas incluyen: Fosfoglucomutasa, fosfohexoisomerasa, hexoquinasa, fosfofructoquinasa, aldolasa, trifosfato exomerasa, trifosfato deshidrogenasa, fosfoglicerato quinasa, fosfogliceromutasa, enolasa, piruvato quinasa y deshidrogenasa láctica. Arese y capuccinelli encontraron que: A. En la presencia de aire la presencia de actividad de las enzimas de ambas vías decrece, mientras que en Atmósfera de Nitrógeno se incrementa. B. En un ensayo de actividad d estas enzimas en 100000 gramos de fluidos sobrenadantes y fragmentos, todas estas enzimas fueron localizadas en el citosol. C. Existe una proporción constante de un grupo de enzimas (trifosfato

isomerasa, trifosfato deshidrogenasa, fosfoglicerato quinasa, y enolasa que tienen proporciones falseadas de las proporciones de componentes enzimáticos. También se ha sugerido la ruta del ciclo de la pentosa fosfato que jugaría un papel importante en la fijación de por las tricomonas en el tracto genitourinario. Se sugiere también que el ciclo de pentosa fosfato sería importante en la síntesis de los ácidos nucleicos

Las tricomonas son parásitos eucariotas unicelulares que no poseen mitocondrias, en su lugar poseen unas estructuras especiales denominadas hidrogenosomas, organelos unidos a membrana y con una función inusual:

1. En anaerobiosis producen hidrógeno molecular por oxidación del piruvato o malato . Se producen así cantidades equimoleculares de CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> y acetato de piruvato por la piruvato- ferredoxina oxidorreductasa (PFO) con formación de ATP.

2. En aerobiosis no se forma H<sub>2</sub> y se consume oxígeno que es rápidamente inactivado lo que indica toxicidad para estos organelos.

El papel de los hidrogenosomas in vivo es participar en el metabolismo general de la célula, representaría una ventaja selectiva para vivir en nichos con poco oxígeno.

Metabolismo aeróbico

Existen opiniones controversiales sobre el mecanismo de metabolismo aeróbico, pues mientras algunos estudios sugieren bloqueo o disminución de actividad metabólica en sentido directamente proporcional a la tensión de oxígeno, otros autores reportan resultados en sentido contrario, la ruta más apoyada en este sentido es la del ciclo del ácido tricarbónico, la que se ha relacionado con efectos inhibitorios de hormonas esteroideas como el cortisona e hidrocortisona, estrógenos y progesterona. Recientemente se ha descartado la presencia de mitocondrias al interior de TVaginalis, lo que estaría a favor de un metabolismo anaeróbico

## Patogenicidad

### La exposición

En primer lugar debemos considerar que la infestación ocurre si el parásito logra romper una barrera abiótica representada por las condiciones fisiológicas del huésped, es decir contar con un hábitat adecuado en términos de disponibilidad de nutrientes, temperatura, pH, presión de Oxígeno, presión osmótica, etc.

Como quiera que T vaginalis no produce quistes, se considera que, por no sobrevivir por fuera de los tejidos humanos, se transmite directamente de una persona a otra, lo cual implica la existencia de un micro ambiente adecuado en los genitales, implica alteración del pH normalmente ácido de la vagina, y probablemente al interior de la uretra masculina. Normalmente, la principal manifestación somato fisiológica de la excitación sexual femenina es la secreción genital, proveniente como trasudado del epitelio vaginal, este aumento del volumen hídrico al interior de la vagina diluye el ácido láctico presente, lo cual ocasiona el aumento automático del pH ( se hace menos ácido el medio), circunstancia que, sumada al aporte en volumen de la eyaculación (que normalmente tiene un pH alcalino para garantizar la supervivencia de los espermatozoides),

sería capital para generar las condiciones ambientales favorables a la anidación del protozooario, con el consecuente contagio, tanto de hombre a mujer como en sentido inverso

Por lo expuesto respecto de las características biológicas de *T vaginalis*, vías de contagio diferentes a la directa, son muy difíciles de considerar, no obstante, Komorowska y colaboradores reportaron en 1962, en la Europa oriental de la post guerra la posible transmisión de mujer a mujer en circunstancias específicas de deplorable sanidad ambiental y hacinamiento, probablemente por no haber facilidades para el uso del baño , o por intercambio de ropa interior contaminada

Desde la época de su descubrimiento por Donné, la *Trichomona vaginalis* ha sido reconocida como un comensal dañino, y se le reconoce como un importante agente causal de vaginitis, algunos sectores médicos la consideran una infección relativamente trivial. Aunque existe amplia evidencia del daño que puede causar en mujeres (De hecho ya se ha sugerido una positiva relación causal entre esta infección y el cáncer cervicouterino), menos frecuentemente se encuentra trichomoniasis sintomática en los hombres

### Localización de la infección

En las mujeres el más frecuente sitio de infección aguda es la vagina, en infecciones latentes el microorganismo se refugia en la región del cervix. Sin embargo, infecciones por encima de él son relativamente raras, probablemente por un papel de barrera desempeñado por el moco cervical . Diversos trabajos estiman un porcentaje de 86% de infecciones agudas en vagina y muy pocas localizadas en el tracto genitourinario bajo.

En los hombres la uretra y la glándula prostática son los sitios de infección más frecuentes, aunque no se pueden considerar como muy raros el epidídimo e incluso, el testículo. En hombres no circuncidados, se ha encontrado frecuentemente en el saco subprepuical

### Signos y síntomas

En las mujeres, si el micro ambiente, principalmente pH menos ácido, de la vagina le es favorable, tras un corto período de 1-5 días de incubación, las colonias de flagelados proliferan y causan degeneración y descamación del epitelio vaginal, las cuales se acompañan de un proceso inflamatorio a partir de la lámina basal, lo cual probablemente favorece la difusión de materiales nutrientes desde los tejidos subyacentes

En muchas mujeres infectadas no hay síntomas, numerosos investigadores desde Trusell (1947) han manifestado que el número de asintomáticas excede al de mujeres manifestando la infección. En algunas cuantas mujeres, una escasa descarga vaginal en el fornix posterior es la única manifestación, de hecho, en los casos crónicos esta puede ser la única manifestación. En algunas mujeres, sin embargo, hay una copiosa descarga vaginal purulenta, espumosa, verdeamarillenta y con un olor algo característico, a pescado seco. Generalmente la descarga se origina en la vagina o el introito, típicamente se asocia con dolor, inflamación y prurito de la vulva que aparece roja y edematizada. Puede aparecer también escoriación en la cara interna de

los muslos. Puede haber sangrado vaginal anormal, incluso manchas sanguinolentas y manchado postcoital, especialmente en mujeres asintomáticas portadoras, en las que se debe estudiar tricomoniasis después de descartar otras causas más severas como carcinoma, mioma o pólipos.

Los nódulos linfáticos inguinales tienden a agrandarse y ser palpables. El eritema de la vagina y la porción vaginal del cerviz es frecuente. En casos agudos, pequeñas hemorragias puntiformes pueden ser vistos en la mucosa vaginal y cervical, apariencia moteada que ha sido comparada con aspecto de fresa. La descarga crónica puede desencadenar la aparición de verrugas genitales. La tricomoniasis sintomática se asocia frecuentemente con dispareunia

En el examen colposcópico se ha descrito el proceso como en forma de horquilla, cuerno o forma de hoja de trebol

En la infección del tracto urinario son frecuentes la disuria, polaquiuria y nicturia. Característicamente los signos y síntomas se incrementan durante la menstruación y la gestación. Dentro de las complicaciones más frecuentes se cuentan la infección de los conductos de Skene, la bartholinitis, uretritis y la cistitis. Aunque no se ha demostrado un efecto evidente de *T. vaginalis* sobre la gestación o causa de aborto, si se ha sugerido la posibilidad de que ella sea causa de infertilidad en algunas mujeres, o incluso que tenga efectos nocivos sobre la viabilidad de los espermatozoides

En la mayoría de los varones infectados las tricomonas subyacen en estado de latencia, lo que técnicamente los convierte en el vector de la enfermedad, solo en circunstancias específicas aproximadamente el 25% de los varones portadores evolucionan hacia algunas formas de uretritis o prostatitis inespecíficas, en los que se ha encontrado tricomonas en 10 – 36,9 % de los varones infectados

En los casos crónicos puede haber una leve sensación de prurito al interior del pene, también ligeros goteos de vaciamiento. En algunos casos puede haber descarga purulenta antes de la primera micción de la mañana y escasa secreción a través del día, algo de disuria. La erección puede ser dolorosa y el coito difícil, aunque en general estos casos se acompañan de uretritis y sobreinfección por *Neisseria* u otros patógenos

Las complicaciones incluyen prostatitis, balanitis, estrechez uretral, cistitis, inflamación de las glándulas de Cowper, el epidídimo o los testículos, que puede llevar incluso a la esterilidad . La complicación más inusual reportada ha sido la bronquitis crónica recurrente secundaria a la práctica del sexo oral con mujeres infectadas

Jira ha propuesto una clasificación para la infección en los hombres por etapas: 1. Primaria aguda. Caracterizada por inicio rápido y acompañada de descarga uretral copiosa. 2. Primaria subcrónica, de comienzo leve y escasa descarga. 3. Primaria latente La más frecuente y caracterizada por ausencia de síntomas. Todas ellas llevan al estado crónico

## Microorganismos asociados con T Vaginalis

Es muy raro que la infestación por T vaginales ocurra sola, ya que los cambios de pH vaginal también pueden ser aprovechados por otros oportunistas como *Cándida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, bacilos anaerobios, Gram positivos y Gram negativos, manifestándose entonces el cuadro de vaginitis mixta, particularmente frecuente esta circunstancia en mujeres gestantes o usuarias de métodos anticonceptivos hormonales, evento asociado al efecto sobre los tejidos de altos niveles circulantes de estrógenos y progestágenos

Aunque falta investigar muchos aspectos sobre la forma de asociación de la infección por T Vaginalis que lleva a la llamada vulvovaginitis inespecífica, algunos hechos están bien establecidos, en especial lo referido a la infección en el tracto urogenital femenino: 1. La asociación de T Vaginalis con *Neisseria Ghonorrae* es relativamente frecuente. 2. En la mayoría de los casos se asocia con una variada gama de microorganismos excepción hecha del báculo de Döderlein, incluso no son raras las levaduras y hongos. Esto debido a la elevación del pH vaginal de 4-4.5 hasta 5.5-6 por encima de lo normal, lo cual implica que los cocos, especialmente estreptococos, micoplasma y diphteroides encuentren microambiente propicio para su desarrollo

16

Robinson y Mirchandani examinaron la flora microbiana en 800 mujeres embarazadas y no embarazadas encontrando: 1. Los Micrococos son abundantes en prácticamente cualquier estado 2. Los estreptococos se encuentran francamente asociados con la trichomoniasis, pero no con la candidiasis 3. La población de lactobacilos decrece en trichomoniasis activa, pero no en moniliasis. 4. Se encontraron enterobacterias en 25-50% de las mujeres examinadas, independientemente de la presencia o no de otros microorganismos

Otros investigadores encontraron entre 1 y 11 especies de microorganismos presentes concomitantemente con la infección por tricomonas, ellos también anotaron que la distribución de esta microflora no varió después del tratamiento con imidazoles. Acorde con las características del cuadro microscópico de vulvovaginitis asociada con T Vaginalis, se establecieron cuatro categorías asociadas al grupo V de infecciones vaginales (vieja clasificación):

V/A Trichomoniasis aguda: Parásitos que presentan división activa en el frotis de secreción, disminución en el número de células epiteliales, considerable número de leucocitos, disminución en el número de báculos de döderlein, escasa flora bacteriana.

V/B Trichomoniasis paroxística: el frotis vaginal contiene numerosas tricomonas, pocas células epirteliales, numerosos leucocitos, ausencia de lactobácilos, presencia de muchas bacterias

V/C Trichomoniasis crónica: frotis vaginal con número fluctuante de tricomonas, muchas células epiteliales, pocos leucocitos y una mezcla de cocos, bastones y otras bacterias, pero sin lactobácilos



I/V Trichomoniasis latente: frotis con pocas tricomonas, muy pocos leucocitos, número de células epiteliales normal y presencia de lactobácilos. Este estadio, puede incluso observarse después del tratamiento convencional

En 1969 Walecki et al y Zwiars reportaron la presencia de los siguientes microorganismos en la flora de 2408 mujeres infectadas con T Vaginalis: Estreptococo, estafilococo, Sarcina, Pseudomonas, corynebacterium, bastones gram negativos, Neisseria y Cándida albicans.

### Heterogeneidad genética

Hay un amplio cuerpo de evidencia acerca de que T Vaginalis se comporta de manera diferente en los variados niveles de infección reportados, resultados que se soportan tanto en la valoración clínica, antigénica y microscópica como en la práctica experimental adelantada con roedores y cultivos celulares, Honiberg sostiene a partir de los estudios adelantados con T Gallinae , que el nivel de patogenicidad inherente está controlado genéticamente. Factores sistémicos del huésped incluyendo las condiciones inmunológicas y el estado endocrinológico, pueden modificar la expresión de la patogenicidad inherente del parásito. Las condiciones microambientales del tracto genital el cual en muchas circunstancias depende de las condiciones sistémicas, también parecen jugar un importante papel en la expresión de patogenicidad potencial de las cepas de T Vaginalis. Las interrelaciones entre la flora vaginal bacteriana y la patogenicidad de las tricomonas también ha sido sugerida.

17

### Cambios patológicos en mujeres:

En la tercera parte de las muestras provenientes de mujeres portadoras asintomáticas no se hallaron cambios histológicos. En el resto (mujeres con infección activa) se observaron los siguientes cambios:

A. Vascularización del epitelio escamoso: La presencia de tricomonas se acompaña frecuentemente de dilatación de los vasos sanguíneos al interior de las papilas, especialmente en mujeres postmenopaúsicas. La elongación de las papilas varía en magnitud siendo la situación extrema, la de papilitis, éxtasis sanguíneo, extravasación local y marginación de leucocitos. La apariencia de “fresa” del cervix se debe a distensión vascular y microhemorragias, más que a ulceración, la cual es más bien rara. En algunos casos, la vascularización es desproporcionada en relación con el nivel de infección en el estroma subyacente, lo cual sugiere una forma de irritación intrínseca desencadenada por el parásito.

B. Edema del Epitelio escamoso: Se acompaña por separación de las células, las cuales muestran sus conexiones intercelulares. Halos perinucleares son característicos en las células de todas los estratos del epitelio. Nótese que en cervicitis no causada por tricomonas estos halos son menos frecuentes y se confinan a los estratos subyacentes del epitelio

C. Fenómenos inflamatorios. Afectan el epitelio escamoso, manifestados por la ausencia de ordenamiento de los estratos de células escamosas descamativas, que aún en mujeres jóvenes asemejan los epitelio de

mujeres postmenopaúsicas, las células de la superficie son alargadas y de forma irregular, y en ocasiones, binucleadas. Formas que sugieren necrosis. En algunos casos, un exudado recubre la superficie del epitelio dañado y en casos más avanzados lo reemplaza. En estos casos, en la base del epitelio proliferan leucocitos. Se aprecian también anomalías de las células, especialmente variabilidad en la relación núcleo citoplasma, con una tendencia al alargamiento del núcleo. Nótese también que en los casos de cervicitis no causada por tricomonas, los fenómenos inflamatorios son menos frecuentes en el epitelio escamoso, el cual en general, nunca es recubierto por exudado purulento

D. Hiperactividad basal del epitelio escamoso, moderada a intensa, puede observarse en un número relativamente pequeño de casos de cervicitis por tricomonas, sin que se pueda asociar, hasta la fecha de estas observaciones (1971), a la presencia de cáncer de cervix.

E. Metaplasia escamosa de la mucosa endocervical puede ser observada en una apreciable cantidad de casos de cervicitis por trichomoniasis. Realmente, epitelio escamoso con diversos grados de maduración puede reemplazar completamente o en parte, el epitelio columnar. No siendo difícil sin embargo, diferenciar las condiciones de metaplasia a partir de un carcinoma in situ, pues los cambios nucleares característicos del cáncer no están presentes en las células metaplásicas

18

Sobre la base de estos hallazgos, durante la década de los 70's se planteó un intenso debate referido a la agresividad de *T. Vaginalis* para con las células del epitelio escamoso cervicovaginal. El punto álgido se refiere al hecho de si este microorganismo es capaz de atacar las células intactas, o solo se alimenta de células necróticas. El apoyo a favor del primer argumento se presenta en estudios fotomicrofotográficos que muestran un notable incremento de microfilamentos en el citoplasma de los parásitos activos, en especial en áreas de contacto con células epiteliales, con evidencia de interdigitación de proyecciones citoplasmáticas desde las tricomonas hacia las células epiteliales, lo que sugeriría que el daño celular provendría de esta actividad además de efectos indirectos mediados por toxicidad de metabolitos del parásito

### Hallazgos citológicos

Se encuentran cambios inflamatorios, muchos de los cuales son inespecíficos. El trasfondo de los extendidos es típicamente rico en leucocitos polimorfonucleares, con algunos histiocitos, incluyendo células gigantes multinucleadas, células plasmáticas y linfocitos. En casos agudos, es visto un copioso exudado inflamatorio, esto ocurre con mayor frecuencia en localizaciones vaginales que en las cervicales. En muchas ocasiones, los parásitos se agrupan alrededor de las células epiteliales en proceso de degeneración, y son subsecuentemente reemplazadas por neutrófilos. En tales casos, invariablemente hay cambios en el epitelio escamoso estratificado, es infrecuente que haya estos cambios en el epitelio endocervical, el cual generalmente se torna hipersecretante y en ocasiones aloja neutrófilos en grandes vacuolas. Entre los cambios sufridos por las células superficiales e intermedias, se observa en frecuencias más altas que en otras infecciones: halos perinucleares ya descritos, eosinofilia de las capas intermedias y aquellas células superficiales aún inmaduras. Esta eosinofilia se caracteriza por un peculiar tinte amarillo, que confiere a todo el extendido este tono (orangophilia). Hialinización extrema puede observarse en algunas células. Células

binucleadas y trinucleadas con patrón en forma de hoja de trébol se ven también con frecuencia. El alargamiento del núcleo y del citoplasma se observa comúnmente en las células superficiales escamosas. La externa displasia nuclear vista en algunos casos, tanto en el epitelio escamoso como el columnar, reviste particular importancia, pues los núcleos celulares se tornan hiper cromáticos, con áreas de cromatina agrupada irregularmente sobre la membrana nuclear. Estos grupos carecen de bordes bien definidos y el núcleo aparece "tiznado". La histolisis es más frecuente en las infecciones cuando ocurre la menstruación

### Asociación de trichomoniasis con cáncer de cervix

Aunque no se ha demostrado una asociación causal entre T Vaginalis y el cáncer de cervix, existe la aplastante evidencia de una significativamente alta frecuencia de infecciones por T Vaginalis en pacientes que presentan serias lesiones epiteliales del cervix, incluyendo carcinomas, e incluso en experimentación con animales.

Los criterios sobre el papel que desempeña T Vaginalis en el desarrollo de cáncer de cervix varían ampliamente entre la creencia de una asociación puramente oportunista hasta declaraciones acorde con las cuales la trichomoniasis urogenital puede iniciar una progresiva hiperactividad de las células epiteliales, displasia y el desarrollo de carcinoma , incluyendo la teoría de que la presencia de metabolitos derivados de la actividad del parásito serían las responsables del desarrollo de los cambios histopatológicos conducentes al carcinoma

19

### Epidemiología

Se considera que la infección por T Vaginalis es la más común de las Enfermedades urogenitales de transmisión sexual en el hombre. El estimado de número anual de personas infectadas por año es variable según diversas fuentes y oscila entre 180 millones en 1972 Hasta 120 millones en 2001 . Aunque se considera que estas estimaciones son muy bajas. La prevalencia de la infección se incrementa después de la pubertad (antes de esta edad es insignificante), y alcanza su más alto nivel en mujeres entre los 30 y 40 años, para decrecer posteriormente, llegando a mínimos valores en mujeres posmenopáusicas. Claro está, que si se tiene en cuenta que la mayoría de información obtenida proviene de datos registrados por usuarias de los servicios prenatales de salud y clínicas de enfermedades venéreas, estos datos deben estar sesgados. Los datos más confiables provienen de las más grandes encuestas epidemiológicas realizadas una en Polonia con 222000 mujeres, prevalencia del 28.2% y la otra en los Estados Unidos con 4290 mujeres blancas, prevalencia global del 14.5% (aunque los mismos autores reconocieron que podría elevarse a 17% si se repitieran los estudios, ya que los datos fueron obtenidos de láminas para evaluar Papanicolau).

No obstante, dado el nivel de detalle de la encuesta norteamericana, es posible llegar a algunas aproximaciones y caracterizaciones sociodemográficas y culturales que concuerdan con las de otros estudios en Europa, particularmente los realizados en Polonia y la antigua Checoslovaquia: Cerca del 20% de las pacientes se encontraban con cuadros agudos de la infección, Se encontró una correlación negativa entre la prevalencia de la infección y el nivel educativo, hecho que refleja las diferencias en estilo de vida y hábitos de

higiene personal entre los diferentes grupos de mujeres. La frecuencia de infección fue más baja entre mujeres casadas, registrándose el doble entre mujeres solteras y el triple entre mujeres divorciadas o separadas, aunque se reconoció un posible sesgo dado que las mujeres no casadas fueron más renuentes a participar en el estudio norteamericano y también en el hecho de que para la época, en las mujeres casadas era más probable el uso de duchas vaginales, jaleas anticonceptivas, muchas de las cuales por contener nonoxinol-9, un espermicida con reconocidas propiedades tricomonocidas. También se encontró una mayor frecuencia de infección en mujeres gestantes, lo que sugeriría una probable interacción hormonal en el desarrollo de la infección.

Otros aspectos socioculturales importantes a tener en cuenta en el comportamiento epidemiológico de la trichomoniasis: las mujeres con mayor inclinación religiosa, y por lo mismo tanto con menor probabilidad de tener relaciones extramatrimoniales registraron frecuencias más bajas de la enfermedad, las mujeres de familias en nivel de pobreza, hacinamiento (más de 2 personas por habitación) o pobres condiciones sanitarias, tuvieron prevalencias más altas, y también las mujeres casadas con hombres empleados en trabajos no calificados o jornaleros, Mujeres de raza afro americana, registran una frecuencia 8 veces mayor, respecto de las mujeres blancas, Aunque hay que tener en cuenta que los estudios que sustentan esta afirmación no tienen muy en cuenta la relación socioeconómica de las personas estudiadas respecto de su raza

Por tratarse en esencia de una enfermedad de transmisión sexual, se considera que, en todos los grupos humanos, el que se encuentra en mayor riesgo esta conformado por adolescentes y adultos jóvenes en etapa reproductiva, con vida sexual activa, y en los que se dan además, características ligadas a lo sociocultural y económico de manera más o menos evidente, algunas de ellas serían:

- Profesionales o usuarios del sexo comercial
- Múltiples compañeros sexuales
- Nuevo compañero sexual
- Uso de anticonceptivos (Hormonales, particularmente de dosis alta, DIU)
- Uso repetitivo de duchas vaginales o jabones alcalinos
- Bajo nivel Socio cultural y económico
- Bajo nivel educativo
- Uso de alcohol y drogas psicoactivas vinculado a las prácticas sexuales

En lo que tiene que ver con el ambiente, es importante tener en cuenta entre otros aspectos, los siguientes:  
Servicios de salud con limitada capacidad para brindar información, educación y atención preventiva oportuna y efectiva, y para hacer tamizajes diagnósticos en los grupos de alto riesgo

Inconsistencias en el diseño de los programas del sector educativo que limitan el acceso a información completa y veraz

Fuerte influencia de las convicciones religiosas y culturales que llevan a hacer clandestina la práctica esporádica del sexo pre y extra matrimonial

Abuso, explotación, e inequidad de género.

Fuerte influencia de los medios de comunicación que invitan tácitamente a las prácticas sexuales indiscriminadas y frecuentes

Pobre participación de los jóvenes en los programas dirigidos a ellos, no reconocimiento y aceptación de los derechos sexuales de jóvenes y adolescentes por parte de los adultos y de los mismos jóvenes.

Estigmatización cultural de las Enfermedades de transmisión sexual

Migración, los movimientos poblacionales, ya sean voluntarios o forzados, ponen a grupos e individuos en contacto con infecciones a las que de otra manera no habrían sido expuestos.

Existencia de estándares de comportamiento diferentes para hombres y mujeres: en el ámbito del doble patrón moral, mientras el hombre tiene la opción de buscar experiencias sexuales pre o extramaritales, la mujer debe ser monógama. Por consiguiente, aún cuando su propio comportamiento no sea de riesgo, las mujeres pueden estar expuestas a infecciones como resultado del comportamiento de sus compañeros sexuales estables

### Tratamiento

Clasificación de los nitroimidazoles:

1.) 2-nitroimidazoles: misonidazol y benznidazol

2) . 5-nitroimidazoles.

A. Con 2- metilo:

a) Metronidazol.

b) Tinidazol. Fue sintetizado en 1969 y presenta igual eficacia a dosis de 2 gramos en la mujer y a dosis de 1-1,5 gramos en el varón. Se diferencia del metronidazol en una mayor solubilidad lipídica por lo que penetra más en el líquido cefalorraquídeo, rápido inhibidor del ADN y mayor actividad in vitro quizás debido a que difunde más rápidamente en el interior de la célula En la clínica ambos compuestos tienen la misma actividad frente a T. vaginalis

TABLA 1. Comparación entre metronidazol y tinidazol

Característica	Metronidazol	Tinidazol
Fórmula	$C_8H_9N_3O_3$	$C_8H_{13}N_3O_2S$
Biodisponibilidad vaginal (mayor en crema)	20%	20%
Pico sérico con 0,5 gramos	10µg/ml	12µg/ml
Pico sérico con dosis única de 2 gramos	40µg/ml	NA*
*T 1/2 h	6-8	13
Unión proteica	15-20%	12%
Metabolismo hepático	Sí	Sí
Eliminación		
Renal	70%	70%
Heces	15-20%	15-20%
Actividad del metabolito**	Sí	Sí
Efecto tricomonocida <i>in vitro</i>	1	1,3-8
Efecto tricomonocida <i>in vivo</i>	Similar	Similar

\*NA: No aplicable; \*\* Mayor actividad del metabolito del tinidazol que del metronidazol; Vm: Vida media; t 1/2: semivida de eliminación. Modificado de la referencia<sup>14</sup>.

(Tomado de: Vásquez, F. et al. Trichomonas vaginalis: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001 Mar;19(3):114-24.)

c) Ornidazol. Tiene un radical clorado en vez del átomo de hidrógeno. Se ha utilizado casos de tricomoniasis con resistencia al metronidazol pero presenta más efectos secundarios a dosis única, sobre todo vértigo.

d) Secnidazol.

e) Carnidazol.

B. Sin 2- metilo : nimorazol y satranidazol.

En la actualidad se han sintetizado nuevas moléculas imidazólicas mono y bi-aciladas, también compuestos láctamicos sustituidos con cadenas laterales más hidrofóbicas que el metronidazol, lo que puede justificar que presenten una actividad hasta 50 veces superior , ya que el lugar de activación del metronidazol está localizado en la membrana del protozoo, donde se encuentra la vía de transporte de electrones. Aún está por comprobar *in vivo* si este incremento de hidrofobicidad potencia la actividad de estos fármacos. También se ha visto resistencia cruzada entre nitroimidazoles en *T. vaginalis*

Se ha encontrado que el mecanismo de acción de los imidazoles se desarrolla en cuatro fases:

1. Penetración del fármaco por difusión pasiva a través de la pared celular del protozoo, se incrementa por el nivel de reducción intracelular.
2. Reducción del grupo nitro a un intermediario transitorio tóxico.
3. Acción sobre el ADN del parásito. Inhiben la síntesis y degradan el ADN, siendo mayor cuando más contenido de Adenina+Timina (A+T) tiene el ADN, por eso las roturas se producen entre estos residuos, sobre todo en la timina, y liberan una mezcla de timina y timidina fosfato. *T. vaginalis* tiene un contenido de A+T mayor del 70%, por eso la concentración mínima letal (CML) está entre 1-1 µg/ml
4. Liberación de productos finales inactivos.

## Resistencia al metronidazol. Papel del hidrogenosoma

La importancia del hidrogenosoma en el modo de acción de los fármacos tricomonocidas viene determinado por el hecho de que los 5- nitroimidazoles no son por sí mismos tóxicos para el parásito; pero son activados por nitrorreducción a derivados tóxicos de vida corta .

Factores que intervienen en los fallos del tratamiento

Extrínsecos al parásito

No cooperación del paciente, reinfección, medicación irregular (estos aspectos pueden ser disminuidos utilizando dosis única), absorción insuficiente y/o transporte del fármaco al sitio de infección , presencia de flora que inactiva el fármaco , concentraciones bajas de zinc sérico . Numerosos trabajos han analizado estos aspectos en casos de resistencia estudiando los efectos de absorción y transporte del antibiótico, el efecto de la flora vaginal y hospitalizando a los pacientes para asegurar el tratamiento, por lo que hoy se sabe que es un fenómeno dependiente del parásito.

## Resistencia intrínseca del parásito

Después de la primera descripción de resistencia por Robinson en 1962, dos años después de introducirse en clínica han ido publicándose nuevos casos. La resistencia viene caracterizada por tolerancia al oxígeno en el ambiente. Los estudios in vitro han demostrado varios niveles de resistencia

**TABLA 2. Niveles de resistencia al metronidazol en *Trichomonas vaginalis* y dosis recomendadas para su tratamiento**

CML* aerobia (µg/ml)	Nivel de resistencia	Dosis oral total /día (gramos)	Duración del tratamiento (días)
<50	Sensible	2	1
50	Marginal	2	3
100	Ligera	2	3-5
200	Moderada	2-2,5	7-10
>200	Severa	3-3,5	14#

\*CML: concentración mínima lítica; #: y tratamiento por via vaginal con 500-1.000 mg de metronidazol.

Tomado de: Vásquez, F. et al. *Trichomonas vaginalis*: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001 Mar;19(3):114-24.)

El estudio de las cepas resistentes ha mostrado que la resistencia depende de uno o más de los factores siguientes:

1. Una actividad enzimática de PFO reducida.
2. Una conformación alterada del hidrogenosoma.
3. Ferredoxina con un potencial redox excepcional.
4. Una cantidad reducida de ferredoxina intracelular.

Epidemiología de la resistencia al metronidazol

El hábitat normal de *T vaginalis* esta conformado por la vagina en las mujeres y la glándula prostática vesículas seminales y uretra del hombre, crece mejor en medios alcalinos y, de alguna manera, más ácidos que la vagina normal, se nutre una vez alojado en los epitelios mucosos, de hidratos de carbono, glucosa o sus polímeros como sustrato, también es capaz de ingerir bacterias y algunos tipos de leucocitos, a la vez que es fagocitado por los Macrófagos. Es un protozoo de carácter cosmopolita, y se encuentra distribuido en todo el mundo, ya que se le ha encontrado dondequiera que se le ha buscado; sucumbe a temperaturas mayores a 40° centígrados, frente a la luz solar directa, en exposiciones de hasta 35 - 40 minutos en agua, en orina sobrevive mas de 24 horas

Durante los 80, y después, se han descrito casos aislados con resistencia baja y alta al metronidazol en numerosos países. La mayoría representan una resistencia relativa más que una resistencia todo o nada ; por ello, si se aumenta la dosis existe éxito terapéutico

No hay datos fiables de la prevalencia de resistencia; en 1989 The Center for Disease Control (CDC) estimaba un 5% de todas las trichomonas aisladas con algún nivel de resistencia , lo que supone hasta 30.000 casos al año en EE.UU. que no podrían ser tratados con metronidazol, si se incluye a los resistentes y las personas alérgicas al mismo. En el Reino Unido durante los años 1987 a 1989 se encontraron 24 casos (en 9 de 12 aislados, había una resistencia marginal) en un total de 18 instituciones con tricomoniasis de difícil tratamiento, aunque estas cifras pueden estar infraestimadas , la resistencia parece ser un hecho poco común.

todos los fármacos disponibles para su tratamiento son derivados 5-nitroimidazoles con el mismo mecanismo de acción, por lo que es razonable mantener bajo vigilancia este problema. Además, evidencias recientes apuntan a que la infección por trichomonas puede incrementar el riesgo de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) , lo que hará más importante las pruebas de sensibilidad en zonas geográficas donde las infecciones son frecuentes y poco controladas<sup>49</sup>

### Tratamiento de las tricomoniasis

El tratamiento inicialmente protocolizado era de 200 mg de metronidazol por vía oral tres veces al día durante 7 días, con un nivel de curación superior al 90% y del 100% cuando se trataba a la pareja. Posteriormente otros investigadores de forma empírica mostraron que podía implantarse una dosis única de 2 gramos aumentando el cumplimiento y la comodidad del tratamiento , hecho confirmado por otros autores como la mejor opción terapéutica. El nivel de curación con una dosis de 2 gramos va desde el 82% al 88% y llega hasta el 100% en pacientes a las que se trata su pareja o parejas.



Vía	Dosificación	Dosis total (g)	Curación (%)
Oral	200 mg/3 veces al día/ 7 días	4,2	90-100
Oral	Dosis única	0,5	35
Oral	Dosis única	1	16-84(62)
Oral	Dosis única	1,5	85-100
Oral	Dos dosis de 800 mg	1,6	99
Oral	Dosis única	2	82-100
Rectal	2 supositorios de 1 gramo	2	82-100
Vaginal	5 g gel al 0,75% /7 días /2 veces día (7.500 µg/ g de gel)	0,45	30-60
Vaginal	Crema	2	50

(Tomado de: Vásquez, F. et al. Trichomonas vaginalis: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001 Mar;19(3):114-24.

Existen pocos estudios que valoren la eficacia de curación en varones, se ha comprobado que 7 días es efectivo mientras que la dosis única no ha sido bien evaluada, ya que en los primeros estudios se encontró un 43% de fallos, pero más recientemente se ha encontrado que es igual de efectiva que la dosis de 7 días.

25

Indicación	Pauta de tratamiento	Curación(%)	Comentario
Ambos sexos	Metronidazol 200-250 mg/3 veces día/ oral/ 7 días	92-94	Evita la reinfección de la pareja. Peor cumplimiento. Mayor alteración de la microbiota vaginal. Más efectivo que una sola dosis.
	Metronidazol (o tinidazol) 2 g/dosis única / oral	82-88 (96-98 si se trata la pareja)	Se da un 62% menos de fármaco Más práctico para la pareja. Menos reacciones adversas.
Fallo de tratamiento	1º. Metronidazol (o Tinidazol) 2 g/ dosis única/ vía oral	85	Causas no cooperación del paciente, reinfección
	2º. Metronidazol (o Tinidazol) 500 mg a 1 g/ oral / 2 veces al día/ 7 días		medicación irregular absorción pobre del fármaco
	3º. Metronidazol 2 g/dosis única/ 3-5 días		inactivación por la microbiota vaginal baja concentración sérica de zinc
	3º. Pauta 2º más tabletas de 500 mg no revestidas/ 2 veces al día/ intravaginal o metronidazol en gel al 0,75% o lo anterior más lavado de las paredes vaginales con solución de ácido acético al 3%/ 2 veces a la semana		resistencia al metronidazol (la causa principal)
	4º. Metronidazol por vía intravenosa		

(Tomado de: Vásquez, F. et al. Trichomonas vaginalis: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001 Mar;19(3):114-24.)

En los fallos de tratamiento se han propuesto otras alternativas con el metronidazol:

1. Uso tópico de metronidazol. El nivel de curación es mucho más bajo si no se utiliza asociado a la vía oral.
  2. Alargamiento del tratamiento. Una de las pautas es dar metronidazol durante 21 días a dosis altas de 4 g/ día,
  3. Metronidazol por vía intravenosa. Se utilizan 500 mg/por vía intravenosa 3 veces al día durante 7 días.
- Hay varios efectos secundarios del metronidazol: dosis de 2 gramos producen problemas gastrointestinales en el 12% de los pacientes, vómitos entre el 1,2%-6%, y náuseas y gusto metálico entre el 10%-14,6% .También

se producen alteraciones hematológicas como neutropenia transitoria en el 7,5% y a dosis múltiples, reacciones tipo disulfiram y prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que toman warfarina. Otras manifestaciones menos comunes incluyen afección del SNC y manifestaciones cutáneas. Puede ser experimentalmente carcinogénico y mutagénico en ratones, pero esto no se ha demostrado plenamente en humanos

Para los pacientes alérgicos al metronidazol la guías de los CDC no ofrecen tratamiento alternativo, aunque la desensibilización se ha usado con éxito.

Existen también situaciones especiales que plantean problemas para el uso del metronidazol:

1. Embarazadas . Se recomienda no tratar en el primer trimestre y después con 2 g/oral/ dosis única cuando existan síntomas graves. Actualmente se ha asociado la tricomoniasis con el riesgo de pretérmino o rotura de membranas fetales, por lo que estaría indicado el tratamiento. Otra alternativa terapéutica usada en los 80's fue el Nifuratel

2. Enfermos infectados por VIH. Se recomiendan las mismas dosis que el tratamiento convencional.

3. Niñas pequeñas : 10-30 mg/kg/día (máximo 1g/ día) cada 8 horas/ 5-8 días. Una curación similar (96%-98%), supondría sólo tratar a recién nacidas con sintomatología o que en las que de forma persistente se evidencien tricomonas más de 6 semanas debido al efecto hormonal materno.

4. Mujer lactante 147. Se sugiere 2 g en dosis única. La tasa de curación similar 82%-88% (96%-98% si se trata a la pareja). No se debe alimentar al pecho al menos 24 horas después, ya que pasa a la leche materna

Opciones terapéuticas en tricomoniasis resistente al metronidazol

Actualmente existen pocas opciones terapéuticas cuando hay resistencia o efectos secundarios al metronidazol.

Cotrimoxazol

Es tricomonocida in vitro después de 48 horas con 100 mg/ ml . En forma de tabletas de 100mg (2 tabletas) diarias durante 7 días. Los porcentajes de curación están entre el 48%-66%

Furazolidona: Efectividad no demostrada

Paromomicina: Efectividad no demostrada

Sales de zinc En 1982 Krieger y Rein informaron control de tricomoniasis utilizando sales de zinc a concentraciones fisiológicas. Algunos autores sugieren que el zinc presente en el plasma seminal que pasa a través de la uretra anterior puede ser importante en la resolución espontánea de la uretritis tricomoniasica.

La utilización de zinc por vía oral es problemática porque la malabsorción del metronidazol provocada por el zinc puede se causa de tratamiento refractario. Las sales de zinc se han utilizado también asociadas con altas dosis de metronidazol tópico y oral .

Espemicidas

El nonoxinol-9 es un espermicida que se ha mostrado útil en pacientes con alta resistencia a metronidazol aunque no se ha evaluado en ensayos clínicos.

Vacunación con *Lactobacillus acidophilus* inactivado: Resultados aún muy ambiguos, como para considerarla una alternativa viable

Duchas de povidona yodada Hay poca experiencia sobre su utilidad, debe evitarse en el embarazo debido a los niveles de yodo que se alcanzan en suero, que podrían suprimir el desarrollo del tiroides fetal .

Supresión del tratamiento estrogénico

Se sabe que durante el embarazo hay un aumento de la posibilidad de tricomoniasis por un alto nivel estrogénico en la vagina . *T. vaginalis* posee receptores específicos de andrógenos y estrógenos, por lo que la limitación de hormonas esteroides podría afectar directamente al protozoo

En mujeres castradas sometidas voluntariamente a inoculaciones se observó que se requería un estado altamente estrogénico para la progresión del cuadro .

También es conocido que hay menos tricomoniasis en la premenarquía y postmenopausia, probablemente a causa de actividad hipoestrogénica y pH alto de la vagina, además de la relativa disminución de glucógeno.

Sulfanilamida, hidrocloreto de aminacrina y alantoína Se han empleado supositorios vaginales con 1,05 g de sulfanilamida, 14 mg de hidrocloreto aminacrina y 140 mg de alantoína. El nivel de curación apenas llega al 18,6%.

## PREVENCIÓN Y CONTROL. NIVELES DE INTERVENCIÓN SANITARIA

### 1. DURANTE EL PERIODO PREPATOGENICO

#### MEDIDAS DE FOMENTO DE LA SALUD Y PROTECCIÓN ESPECIFICA

I. Indudablemente, las acciones preventivas por excelencia tienen que ver con la estrategia de educación en el plano sexual que conlleve en últimas a que los grupos a riesgo:

Modifiquen la percepción respecto de las actividades sexuales, en términos de que se adopte una visión que se enmarque dentro del concepto de cultura de la salud, tendiente a fomentar prácticas de auto cuidado y prácticas sexuales responsables

Adopten el uso de preservativo en sus prácticas sexuales esporádicas con compañeros sexuales desconocidos

Tomen conciencia de que el género hace referencia a la variedad de identidades, papeles y responsabilidades sociales de hombres y mujeres como miembros de su sociedad. Las diferencias en el comportamiento y el

nivel de poder entre hombre y la mujer pueden influir de manera importante en la disminución de los riesgos de contraer las ETS

Fomentar que las mujeres adquieran mayor poder de decisión en cuanto a si desean tener relaciones sexuales, cuándo tenerlas y con quién. Esto les evitaría ser víctimas de coerción y abuso o incapaces de negociar prácticas sexuales más seguras. Por lo tanto, su vulnerabilidad fisiológica a las infecciones disminuiría

Fomentar que las mujeres eviten la práctica rutinaria de duchas vaginales, ya que llegan a producir un desequilibrio en el ambiente vaginal y con ello, se facilita la anidación del agente. También son importantes promover el uso de pastillas anticonceptivas de dosis baja en vez de alta, evitar los tratamientos innecesarios con antibióticos de amplio espectro y acudir rápidamente a los servicios de salud si se presenta flujo vaginal

Que las mujeres tomen conciencia de que que las infecciones endógenas no son parte normal de la “experiencia femenina” y se den cuenta de que conllevan riesgos de salud y de que existe tratamiento para ellas. Las infecciones endógenas no tienen que producir vergüenza o temor de buscar tratamiento, sobre todo si existe una asociación cultural entre ETS y ser trabajadora del sexo o ser infiel.

## 2. DURANTE EL PERIODO PATOGENICO

### 2.1 MEDIDAS DE DIAGNOSTICO TEMPRANO, TRATAMIENTO OPORTUNO Y REHABILITACION

En el campo de la protección específica, son importantes los tamizajes diagnósticos poblacionales, particularmente en los grupos de mayor riesgo, con el propósito de aislar al agente, hasta donde sea posible para limitar la transmisión

Igualmente, los ensayos clínicos controlados serían herramientas eficaces para establecer protocolos de manejo terapéuticos baratos, accesibles y eficaces

Particular importancia reviste la búsqueda de la enfermedad o de otras infecciones asociadas en mujeres gestantes y usuarias de métodos anticonceptivos como Hormonales o DIU. En términos de limitación del daño, es importante motivar a las personas afectadas para que inviten a sus compañeros sexuales a tomar tratamiento, con el fin de eliminar la condición de portador – vector, además de brindar asesoría psicológica a aquellas personas que, por la estigmatización social de las ETS, puedan ser susceptibles o manifestar trastornos psicológicos o del comportamiento

HISTORIA NATURAL E INTERVENCIONES EN LA TRICHOMONIASIS HUMANA

Antes de la Enfermedad	<b>En el curso de la Enfermedad</b>	
<p><b>FACTORES</b></p> <p>Agente: No forma Trofozoitos, No sobrevive por fuera de los tejidos, otros (ver texto)</p> <p>Huésped: Trabajadores o usuarios de sexo comercial, bajo nivel socio cultural, edad reproductiva, más fr. En mujeres, uso de duchas vaginales y jabones alcalinos, otros (ver texto)</p> <p>Ambiente: Preeminencia cultural de doble patrón moral, sexualidad clandestina, bajo nivel educativo, limitaciones en la capacidad de los sectores educativo y salud, otros (ver texto),</p> <p><b>ALTERACIÓN DEL EQUILIBRIO</b></p>	<p>Desaparición o disminución</p> <p>Estado de Portador – Vector</p> <p>Alteraciones tisulares: Cambios inflamatorios en el epitelio vaginal</p> <p><b>HORIZONTE CLINICO</b></p> <p>Manifiestaciones clínicas: Leucorrea, dispareunia Uretritis</p> <p>Vaginitis – sobreinfección</p> <p>Sint.</p> <p>INTERACCION HUÉSPED – ESTIMULO</p> <p>HUESPED → REACCION DEL</p>	
	<p><b>EXPOSICIÓN:</b> Cambios en el micro ambiente genital por lubricación excitatoria, cambio pH vaginal</p>	
PERIODO PREPATOGENICO	PERIODO PATOGENICO	
<p>-Educación en salud -Tamizajes poblacionales para detectar portadores</p>	<p>Diseño de programas de búsqueda de enfermos y portadores asintómicos</p> <p>Ensayos clínicos dirigidos a la estandarización de las técnicas de diagnóstico y tratamiento</p>	<p>Educación para prevenir recidivas</p> <p>Asesoría psicológica a personas afectadas</p>
PREVENCIÓN PRIMARIA	PREVENCIÓN SECUNDARIA	PREVENCIÓN TERCARIA
<b>NIVELES DE PREVENCION</b>		

REFERENCIAS

1. Colombia. Ministerio de Protección Social. Política Nacional de Salud sexual y reproductiva. Bogotá. 2003



2. Donné, A. Animacules observés dans les matieres purulentes et le produit des sécretions des organes genitiaux de l'homme et de la femme. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Academie des sciences Paris 1836; 3: 385.
3. Trussell RE. Trichomonas vaginalis and trichomoniasis. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1947.
4. Vásquez, F. et al. Trichomonas vaginalis: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001 Mar;19(3):114-24.
5. Maeda K, Osata T, Umeza H. A new antibiotic, azomycin. J Antibiot 1953; 6(Suppl. A): 182.
6. Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. Drugs 1997; 54: 679-708.
7. Cosar C, Julou L. Activité de l'(hydroxy-2-éthyl)-1-méthyl-2-nitro-5-imidazole (8823 R.P.) vis-à-vis des infections expérimentales à trichomonas vaginalis. Ann Inst Pasteur 1959; 96: 238-241.
8. Durel P, Roiron V, Siboulet H, Borel LJ. Trial of an antitrichomonal derivate of imidazole (8823 R.P.) Comptes Rendus Soc Franç Gynécol 1959, 29: 36.
9. Durel P, Roiron V, Siboulet A, Borel LJ. Systemic treatment of human trichomoniasis with a derivative of nitro-imidazole, 8823 R. P. Br J Vener Dis 1960; 36. 21-26.
10. Abraham, R. Hoeniberg, BM. Structure of tricomonas gallinae (Rivolta). J. Parasitol. 50, 608-619. 1964
11. Jirovec, E. Petru, M. Tricomonas Vaginalis and trichomoniasis. Adv. Parasitol. 6, 117-188. 1968
12. Winston, R.M.L. The relations betwen size and pathogenicity of tricomonas vaginalis. J. Obstet. Gynaecol, Br. Commonw. 81, 399-404. 1974
13. Honigberg, BM. King, VM. Structure of tricomonas vaginalis Donné. J. Parasitol. 50, 345-364. 1964
14. Lindmark, DG et al. Hydrogenosomes in tricomonas vaginalis. J. Parasitol. 61, 552-554. 1975
15. CRAIG & FAUST. Parasitología clínica. Salvat Editores. México, 1974
16. Kreier, JP (editor) Parasitic protozoa. Dept of microbiology. Ohio state university. Academic press. New York, 1978
17. Ibidem
18. Nielsen, MH. The ultrastructure of T Vaginalis Donné before and after transfer from vaginal secretion to Diamond's medium. Acta Pathol. Microbiology Scand., sect B 83 : 581-589. 1975
19. Brugerolle, G. Etude de la cryptoleuomitose et de la morphogenese de division chez Trichomonas vaginalis et chez plusieurs genres de trichomonadines primitives. Protistologica 11 : 457-468. 1975
20. Riedmüller, L. Zur frage der ätiologischen bedeutung der bei pyometra und sporadischen abortus des rindes gefundenen trichomonaden. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 74 : 343-351. 1932
21. Tokura, N. Biologische und immunologische untersuchungen über die menschenparasitären trichomonaden. Igaku Kenyu, 9: 1-13. 1935
22. Magara, M. Etude des caracteres serologiques et de la pathogenese experimentale du trichomonas vaginalis. Primer Simposio Europeo. Reims. 1957. Pag. 197-199. Masson, Paris. 1957
23. Kott, H. Adler, S. A serological study of trichomonas sp. Parasitic in man. Trans R. Soc. Trop. Med Hyg. 55 : 333-344. 1961.
24. Roigas, EM. The aplication of direct inmunofluorescence method for diferencialing serotypes of trichomonas. Parazitologija, 9:278-284. 1975
25. Ackers, JP et al. Antitrichomonal antibody in the vaginal secretions of women infected with T Vaginalis. Br. Journal of venereal disease. 51: 319-323. 1975

26. Hoffmann, B. et al. Serologic diagnosis of trichomonas infection. Med Dosw. Mikrobiol. 15 : 91-99. 1963
27. Hoffmann, B. An evaluation of the use of the indirect hemagglutination method in serodiagnosis of trichomonadosis. Wiad parazitol, 12: 392-397. 1966
28. Hayes, BS. Kotcher, E. Evaluation of Techniques for the demonstration of trichomonas vaginalis. J Parasitology, 46, suppl.45. 1960
29. Adler, S. Sadowsky, A. Intradermal reaction in trichomonad infection. The Lancet. 252(1): 867-868. 1947
30. Aburel, E. et al. Immunological and therapeutic investigations in vaginal trichomoniasis. Rum. Med. Rev. 7 : 13-19, 1963
31. Danforth, WF. Respiratory metabolism. Res. Protozool. 1 : 201-306. 1967
32. Laan, IA. Methods for determining saccharolytic properties of trichomonas vaginalis. En "Genito-urinary trichomoniasis" (K.S. Klenskii ed.) collect papers. pp 16-22. Acad. Sci. Estonian. SSR. Tallinn. 1963
33. Arese, P. Cappuccinelli, P. Glycolysis and pentose phosphate cycle in Trichomonas Vaginalis. I. Enzyme activity pattern and the constant proportion quintet. Int. J. Biochem, 5 : 859-865. 1974
34. Lindmark DG, Müller M, Shio H. Hydrogenosomes in Trichomonas vaginalis. J Parasitol 1975; 61: 552-554.
35. Costamagna, S R y Prado F, M. On the ultrastructure of Trichomonas vaginalis: cytoskeleton, endocytosis and hydrogenosomes. Parasitol. día, jul. 2001, vol.25, no.3-4, p.100-108. ISSN 0716-0720.
36. CRAIG & FAUST. Parasitología clínica. Salvat Editores. México, 1974
37. Grys, E. Investigation on the passage of trichomonas vaginalis through cervical mucus. Wiad. Parazytol. 12 : 266-269. 1966
38. Kolstad, P. The colposcopic picture of trichomoniasis vaginalis. Acta Obst. Gynecol. Scand. 43 : 388-397. 1965
39. Jirovec, O. Petru, M. Trichomonas vaginalis and trichomoniasis. Adv. Parasitol. 6 : 117-188. 1968
40. Rebhun, J. Pulmonary trichomoniasis associated with a fever of unknown origin. Calif. Med. 100 : 443-444. 1964
41. Robinson, SC. Mirchandani, G. Observations on vaginal trichomoniasis. IV Significance of vaginal flora under various conditions. Am. J. Obstet. Gynecol. 91 : 1005-1012. 1965
42. Terás, JK et al. Vaginal and urethral microflora in cases of genito urinary trichomonadosis and after de disappearance of T Vaginalis. Wiad Parazitol. 12 : 205-213. 1966
43. Walecki, H. et al. Microflora in the vaginal trichomonadosis. Wiad. Parazitol. 15 : 307-308. 1969
44. Honiberg, B et al. Pathogenicity transformations of T Gallinae. I effects of homogenates and mixtures of DNA and RNA from a virulent strain of pathogenicity of an avirulent strain. J. Parasitol. 57: 929-938. 1971
45. Koss, L. Wolinska, WH. Trichomonas Vaginalis cervicitis an dits relationship to cervical cancer. Cáncer. 12 : 1171-1193. 1959
46. Dranzancic, J et al. Trichomonadosis in the genesis of precancerous lesions of the uterine cervix. Wiad. Parazitol. 12 : 203-204. 1966
47. Brown MT. Trichomoniasis. Practitioner. 209 : 639-644
48. Vásquez, F. et al. Trichomonas vaginalis: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001 Mar;19(3):114-24.

49. Sozka, S. et al. Incidence of trichomonadosis in women from the Bialystok province. *Wiad parazitol.* 19 : 275-282. 1973
50. Naguib, SM et al. Epidemiologic study of trichomoniasis in normal women. *Obstet. Gynecol.* 27 : 607-616. 1966
51. Según estudio de Burch y colaboradores, reportado en 1959, citado en CRAIG & FAUST. *Parasitología clínica.* Salvat Editores. México, 1974
52. Howes HL Jr, Lynch JE, Kiulin JL. Tinidazole, a new antiprotozoal agent: Effect on *Trichomonas* and other protozoa. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9: 261-266.
53. Miller MW, Howes HL, English AR. Tinidazole, a potent new antiprotozoal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1970; 169: 257-260.
54. Upcroft JA, Campbell RA, Benakli K, Upcroft P, Vanelle P. Efficacy of new 5-nitroimidazoles against metronidazole-susceptible and-resistant *Giardia*, *Trichomonas*, and *Entamoeba* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 73-76.
55. Müller M. The hydrogenosome. *J Gen Microbiol* 1993; 139: 2.879-2.889.
56. Lumsdem WHR, Robertson DHH, Heyworth R, Harrison C. Treatment failure in *Trichomonas vaginalis* vaginitis. *Genitourin Med* 1988; 64: 217-218.
57. Edwards DI, Thompson EJ, Tomusagne J, Shanson D. Inactivation of metronidazole by aerobic organisms. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 315-316.
58. Schott GD, Delues HT. Plasma zinc levels with anticonvulsant therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 279-280.
59. Narcisi EM, Sector WE. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1.121-1.125.
60. Edwards DI. Nitroimidazole drugs- action and resistance mechanisms. II. Mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 201-210.
61. Meingassner JG, Thurner J. Strain of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazole and other 5-nitroimidazoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 254-257
62. Ahmed-Jushuf IH, Murray AE, McKeown J. Managing trichomonal vaginitis refractory to conventional treatment with metronidazole. *Genitourin Med* 1988; 64: 25-29.
63. Lossick JG. Therapy of urogenital trichomoniasis. En: Honigberg BM (ed.) *Trichomonads Parasitic in Humans.* Springer Verlag, New York 1989, pg. 326-341.
64. British Co-operative Clinical Group. An investigation, by questionnaire, of cases of recalcitrant vaginal trichomoniasis seen in genitourinary medicine clinics in the United Kingdom. *Int J STD AIDS* 1992; 3: 24-27.
65. Sorvillo F, Kerndt P. *Trichomonas vaginalis* and amplification of HIV- 1 transmission. *Lancet* 1998; 351: 213-214.
66. Durel P, Roiron V, Siboulet A, Borel LJ. Systemic treatment of human trichomoniasis with a derivative of nitro-imidazole, 8823 R. P. *Br J Vener Dis* 1960; 36: 21-26.
67. Morton RS. Metronidazole in the single-dose treatment of trichomoniasis in men and women. *Br J Vener Dis* 1972; 48: 525-527.
68. Latif AS, Mason PR, Marowa E. Urethral trichomoniasis in men. *Sex Transm Dis* 1987; 14: 9-11.



69. Krieger JN, Verdon M, Siegel N, Holmes KK. Natural history of urogenital trichomoniasis in men. J Urol 1993; 149: 1.455-1.458.
70. duBouchet L, Spence MR, Rein MF, Danzing MR, McCormack WM. Multicenter comparison of clotrimazole vaginal tablets, oral metronidazole, and vaginal suppositories containing sulfanilamide, aminacrine hydrochloride, and allantoin in the treatment of symptomatic trichomoniasis. Sex Transm Dis 1997; 24: 156-160
71. Rein MF, Müller M. Trichomonas vaginalis and trichomoniasis. En: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W Jr, Lemon SM, Stamm WE (eds.), Sexually Transmitted Diseases (2<sup>nd</sup> ed.) McGraw-Hill, New York 1990, pags.: 481-492.
72. Farouk L, Salihi A, Curran JP. Neonatal Trichomonas vaginalis: Report of three cases and a review of the literature. Pediatrics 1974; 53: 196-200.
73. Waitz JA, Moss EL, Weinstein MJ. Chemotherapeutic evaluation of clotrimazole ( Baby b 5097, 1 (o-chloro-diphenylbenzyl) imidazole). Appl Microbiol 1971; 22: 891-898.
74. Krieger JN, Rein MF. Zinc sensitivity of Trichomonas vaginalis. In vitro studies and clinical implications. J Infect Dis 1982; 146: 341-345.
75. Weihe J, Metelmann C, Borner K, Meingassner J, Orfanos CE. Metronidazole- resistant trichomoniasis and successful therapy following high dosage. Hautarzt 1988; 39: 237-239.
76. Livengood CH, Lossick JG. Resolution of resistant vaginal trichomoniasis associated with the use of intravaginal nonoxynol-9. Obstet Gynecol 1991; 78: 954-956
77. Wong CA, Wilson D, Chew TA. Povidone-iodine in the treatment of metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis. Aust N Z J Obstet Gyneaeol 1990; 30: 169-171.
78. Brown MT. Trichomoniasis. Practitioner 1972; 209: 639-644.
79. Azuma T. A study of the parasitizing condition of Trichomonas vaginalis with especial reference to the relationship between estrogen and the growth of Trichomonas vaginalis. J Jap Obstet Gynec Soc 1968; 15: 168-172.