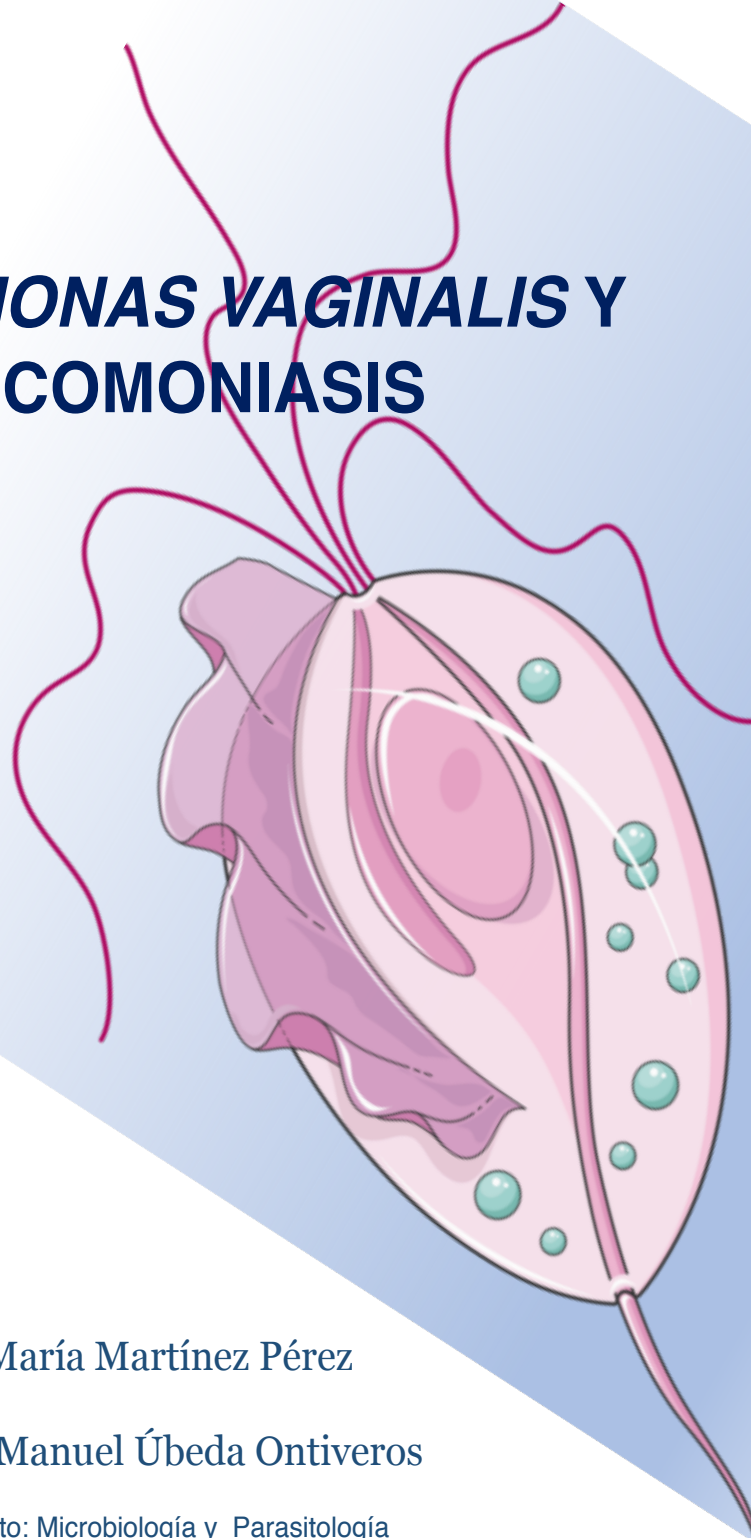




# **TRICHOMONAS VAGINALIS Y TRICOMONIASIS**



Autor: María Martínez Pérez

Tutor: José Manuel Úbeda Ontiveros

Departamento: Microbiología y Parasitología

Julio 2020





Universidad  
de **Sevilla**

FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# *TRICHOMONAS VAGINALIS* Y TRICOMONIASIS

---

*Revisión bibliográfica*

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autor: *María Martínez Pérez*



Departamento de Microbiología y Parasitología - US

*Tutor:* José Manuel Úbeda Ontiveros

**Sevilla, Julio 2020**



## AGRADECIMIENTOS

---

A Don José, por darme la oportunidad. Gracias por guiarme, ayudarme y enseñarme tanto.

A Alberto, por ser mi apoyo incondicional durante estos meses.

*“La ciencia no conoce país, porque el conocimiento pertenece a la humanidad, y es  
la antorcha que ilumina el mundo”*

Louis Pasteur

## RESUMEN

---

*Trichomonas vaginalis* es un protozoo patógeno descubierto a mediados del siglo XIX. A pesar de que puede causar importantes problemas de salud, aún no se le ha dotado de la importancia clínica que merece. Morfología: Es de aspecto ovalado, pentaflagelado, con axostilo y amitochondrial. Ciclo biológico: Este parásito posee un ciclo biológico directo, cuyo medio de transmisión es el coito. Sintomatología, patogenia, y patología: A pesar de que, en la mayoría de los casos, la infección causada por *Trichomonas vaginalis* es asintomática, en personas sintomáticas los trastornos pueden variar desde leves o inapreciables hasta importantes problemas de salud. Diagnóstico: El diagnóstico de la tricomoniasis se realiza mediante la observación en fresco al microscopio de una muestra de secreción vaginal, al objeto de detectar los trofozoítos de *Tichomonas vaginalis*. Esta técnica tiene una especificidad del 100%, sin embargo, carece de una alta sensibilidad, por lo que, se ha intensificado la búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico. Epidemiología: La tricomoniasis es una enfermedad cosmopolita relacionada con la capacidad económica, nivel de estudios, sexo, edad y creencias religiosas o culturales de las personas. Es por ello, que se ve favorecida en determinados ambientes sociales frente a otros. De la misma forma, se ha manifestado que la tricomoniasis es una ITS con gran incidencia hoy en día, en tanto que, según la OMS, se estima la aparición de 276 millones de nuevos casos cada año. Tratamiento y profilaxis: Para tratar esta patología, frecuentemente se utilizan los derivados 5-nitroimidazólicos por diferentes vías de administración. No obstante, el mejor método de protección frente a la tricomoniasis es el uso del preservativo durante el coito. Objetivos: Los objetivos de este trabajo son recopilar y sintetizar toda la información descrita de *Trichomonas vaginalis* hasta el momento, así como de la infección que dicho parásito produce.

**Palabras clave:** *Trichomonas vaginalis*, tricomoniasis, morfología, diagnóstico, epidemiología.

# ÍNDICE

---

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. METODOLOGÍA</b>	<b>6</b>
<b>IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>7</b>
<b>IV. 1. TRICHOMONAS VAGINALIS DONNÉ, 1837</b>	<b>7</b>
IV.1.1 MORFOLOGÍA	7
IV.1.2 CICLO BIOLÓGICO	13
IV.1.3 EPIDEMIOLOGÍA	16
<b>IV. 2. TRICOMONIASIS</b>	<b>20</b>
IV.2.1 PATOGENIA, PATOLOGÍA Y SINTOMATOLOGÍA	20
IV.2.2 DIAGNÓSTICO	26
IV.2.2 TRATAMIENTO	28
IV.2.3 PROFILAXIS	34
<b>V CONCLUSIONES</b>	<b>35</b>
<b>VI BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>36</b>

## I. INTRODUCCIÓN

---

A lo largo de la historia, la idea de enfermedad ha ido cambiando como consecuencia de la evolución del pensamiento humano. Es en el siglo XIX cuando comienza a tomar evidencia el pensamiento racional del ser humano, derivando a la creencia de que la enfermedad podía desarrollarse y curarse a partes iguales, pues se comenzó a creer que el ser humano podía llegar a tener un conocimiento ilimitado que pudiera vencer a cualquier enfermedad (Tricas, 2004). Es aquí, cuando los científicos intentaban explicar la etiología de todas las enfermedades presentes en la época, en tanto que, en el 1836 el microbiólogo y doctor Alfred François Donné describió la presencia de un animáculo en las secreciones de los órganos genitales de hombres y mujeres infectadas, describiendo su morfología flagelada y su supervivencia en medio ácido. A este microorganismo descubierto, Donné lo denominó *Trichomonas* debido a su parecido con los escarabajos del género *Trichodes* (Apt, 2013). Sin embargo, no fue hasta el año 1839 cuando el naturalista, botánico, anatomista, geólogo y microscopista alemán Ehrenberg, corroboró el descubrimiento de Donné y nombró al parásito observado "*Trichomonas vaginalis*" (TV). Este parásito fue descrito como un organismo comensal cuyo único hospedador era el ser humano (Apt, 2013).

Posteriormente, siguiendo la taxonomía de Dyer (Dyer et al., 1990), se desarrolló la clasificación taxonómica de TV, proponiéndose el siguiente esquema (Apt, 2013):

Reino: PROTISTA

Subreino: PROTOZOA

Filo: ZOOMASTIGINA

Clase: PARABASALIA

Orden: TRICHOMONADIDA

Familia: TRICHOMONADIDAE

Género: *Trichomonas* (Donné, 1836)

Especie: *Trichomonas vaginalis* (Ehrenberg, 1839)

El orden Trichomonadida se caracteriza por tener un aparato locomotor muy desarrollado, pues comprende flagelos y cinetosomas. También destaca su reproducción asexual por fisión binaria longitudinal o pleuromitosis; así como su nutrición fagotrofa y



osmótrofa. De igual forma, este orden está formado por varias especies que afectan o bien al aparato digestivo o bien al aparato genitourinario, entre ellas, aparte de TV, destacan *T. tenax* la cual fue descubierta en la cavidad bucal por Dobell hacia el año 1939; y *T. hominis* descubierta por Davaine en el intestino grueso a mediados del siglo XIX, concretamente en el año 1854 (Apt, 2013). Este trabajo únicamente se centrará en el estudio de *Trichomonas vaginalis*.

La infección producida por TV se conoce comúnmente como tricomoniasis. Esta infección afecta generalmente al tracto genitourinario tanto femenino como masculino (Menezes et al., 2016), siendo así, actualmente la infección de transmisión sexual (ITS) no viral más prevalente en todo el mundo (Meites, 2013). A pesar de que en el año 2000 el agente etiológico de la tricomoniasis urogenital empezó a considerarse un peligroso patógeno que podía afectar a ambos sexos (Lehker, Alderete, 2000), todavía no se le ha proporcionado la importancia adecuada. Como consecuencia, la tricomoniasis se considera una ITS “descuidada” debido al desconocimiento de las graves afecciones que la infección puede producir y a las pérdidas económicas que estas pueden conllevar (Meites, 2013).

Según la estimación que realizó la OMS en el año 2008, el número de personas infectadas por TV ascendería a la cuantiosa cifra de 276 millones de nuevos casos cada año (Menezes et al., 2016). Sin embargo, existen discrepancias entre la frecuencia de infección en hombres y mujeres (16 mujeres infectadas por cada 10 hombres infectados en E.E.U.U.), en personas de diferentes razas o edades (la prevalencia de infección en mujeres de 40 años o más es un 11% superior a la de mujeres con menor edad), en personas con diferentes características sociodemográficas o económicas, etc (Meites, 2013).

Como ya describió Donné a principios del siglo XIX, TV, es un parásito de ciclo biológico directo y metabolismo anaerobio. Los síntomas derivados de la patogenia de este protozoo son dispares, pues abarcan desde leves o inapreciables hasta graves problemas de salud. Los indicios más comunes que señalan que una persona está infectada por TV son: picazón o irritación, eritema local, sensación de ardor al orinar o eyacular y secreción espumosa vaginal o uretral. No obstante, es importante destacar que un alto porcentaje de la población infectada, en torno al 70%-85%, es asintomática, lo que conlleva a que un gran número de la población sea portadora de la tricomoniasis y propague la enfermedad a gran escala (Meites, 2013).

Finalmente, mencionar que, los factores de riesgo son comunes en la mayoría de las ITS existentes. Entre ellos destacan: la edad a la que se produce la primera relación sexual, el uso

del preservativo durante el coito, el número de parejas sexuales al año, el estado civil de la persona, así como las situaciones socioeconómicas o culturales. Además, también es importante destacar la correlación existente entre la infección por VIH y la infección por TV (Ginindza et al., 2017).

## II. OBJETIVOS

---

1. Estudio resumido de las características morfológicas y biológicas más significativas de la especie *Trichomonas vaginalis*, citadas en las publicaciones de los últimos años.
2. Revisión actualizada de los aspectos clínicos más destacables de la tricomoniasis urogenital, concretamente de la patogenia, patología, sintomatología, diagnóstico y tratamiento de esta parasitosis.
3. Análisis y discusión de los datos suministrados por las publicaciones más recientes sobre epidemiología, control y profilaxis de la tricomoniasis por *Trichomonas vaginalis*.

### III. METODOLOGÍA

---

Para la elaboración de la presente revisión bibliográfica sobre “*Trichomonas vaginalis* y tricomoniasis” han sido utilizados diversos recursos bibliográficos electrónicos y no electrónicos.

Entre los recursos bibliográficos electrónicos destacan las bases de datos a partir de las cuales se ha buscado y recopilado información. Las bases de datos utilizadas han sido: Pubmed, Scopus y Science direct. Con el fin de encontrar datos de interés se ha restringido la búsqueda con la ayuda de palabras en inglés como: epidemiology (epidemiología), pathogeny (patogenia), treatment (tratamiento), symptomatology (sintomatología), entre otras. A pesar de también limitar la búsqueda con publicaciones científicas recientes además de relevantes, en determinados apartados, como en la morfología, han tenido que ser seleccionadas publicaciones bastante antiguas, pues esta ha sido estudiada durante tantos años que, actualmente no tiene suficiente atención científica. De igual forma se ha recopilado información procedente de revisiones publicadas en destacadas revistas científicas como *Nature Reviews in Microbiology*, *The Journal of Pathology* o *The Journal of Emerging Diseases*. Por otro lado, ha sido utilizado el buscador especializado en información científico-académica: Google Académico; del cual se han seleccionado diferentes artículos científicos.

Con respecto a los recursos bibliográficos no electrónicos destaca el libro “Parasitología humana” del Doctor Werner Apt. Se encuentra en la Biblioteca de la Universidad de Sevilla: CRAI Antonio de Ulloa. Este libro abarca los aspectos más importantes sobre la parasitología médica, pues comprende la biología, morfología, diagnóstico, tratamiento, epidemiología y profilaxis de multitud de parásitos patógenos y no patógenos.

Por último, mencionar la Organización Mundial de la Salud, de la cual también se han obtenido datos para completar este trabajo.

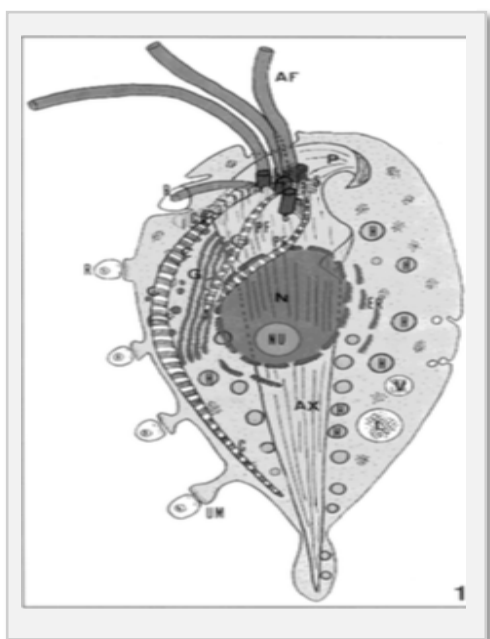
## IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### IV. 1. TRICHOMONAS VAGINALIS DONNÉ, 1837

#### IV.1.1 MORFOLOGÍA

TV es un protozoo parásito típicamente piriforme con la particularidad de modificar su apariencia bajo determinadas condiciones fisicoquímicas. Su tamaño es variable, con una longitud que oscila entre 9-23  $\mu\text{m}$  y una anchura alrededor de 7  $\mu\text{m}$ . TV es un protozoo flagelado, concretamente tiene cinco flagelos, cuatro de ellos de 7 a 18  $\mu\text{m}$  se encuentran en el extremo anterior del parásito confiriéndole un característico movimiento de torsión y giro, mientras que el quinto flagelo se sitúa dentro de la membrana ondulante, cuya longitud es igual a la mitad de la longitud de la célula. Esta membrana ondulante está sostenida por una costa delgada y no contráctil. TV también presenta un axostilo axial que comienza en el centrosoma y se extiende hasta el extremo posterior de la célula. Además, posee un gran núcleo característico de células eucariotas, así como un aparato de Golgi enormemente desarrollado. Es interesante destacar la presencia de hidrogenosomas en el parásito como orgánulos suministradores de energía alternativos a las mitocondrias, pues carece de estas últimas (Bouchemal et al., 2017).

El conocimiento de TV ha mejorado a lo largo de los años con el uso de varias técnicas microscópicas como son la fractura por congelación, el grabado por congelación, la inmunocitoquímica, la citoquímica, la inmunofluorescencia, el seccionamiento en serie y la reconstrucción tridimensional (Benchimol, 2004).

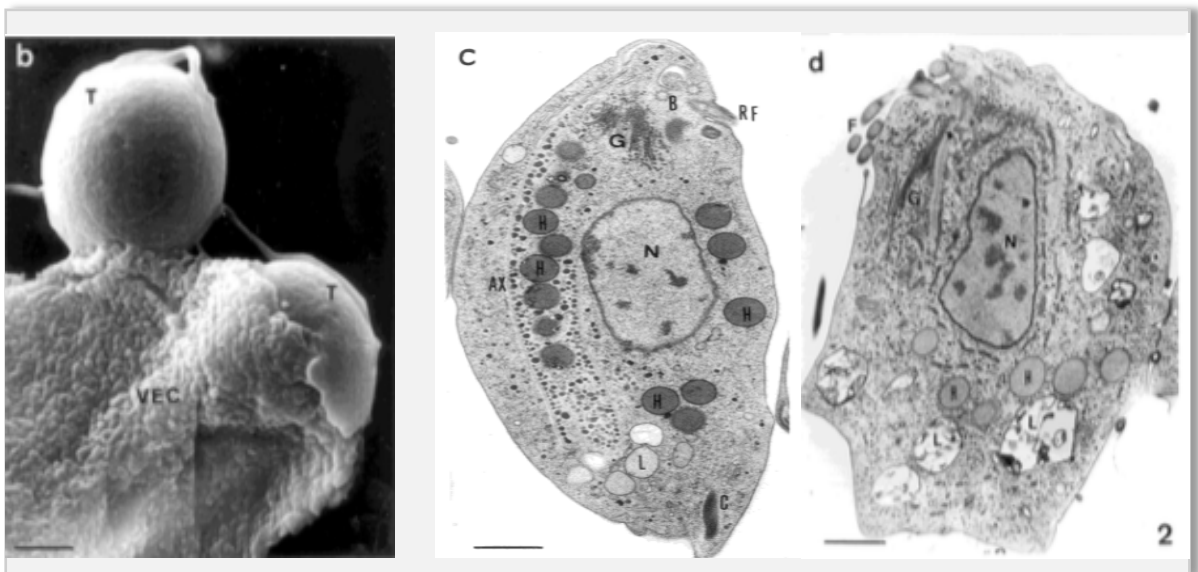


**Figura 1. Gráfico de Trichomonas obtenido por microscopía de luz y electrónica.** En él se muestran las principales estructuras celulares: AF: flagelos anteriores; Ax: axostilo; B: cuerpo basal; C: costa; Co: peine; ER: retículoendoplasmático; G: Golgi, H: hidrogenosomas; I: cuerpo infrabasal; L: lisosoma; N: núcleo; P: pelta; PF: fila parabasal; R: flagelo recurrente; S: filamentos sigmoideos; UM: membrana ondulante; V: vacuola. Tomado de Benchimol, 2004.

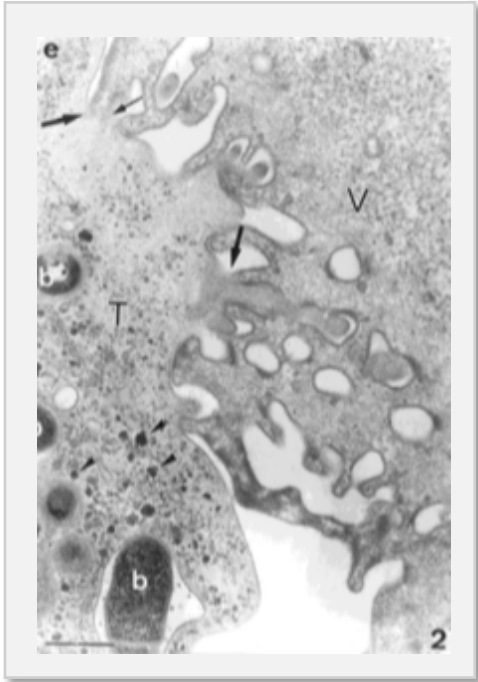
#### IV.1.1.1 CITOESQUELETO DE TRICHOMONAS

El conocimiento del citoesqueleto de *Trichomonas* es limitado, pues presenta una gran diversidad de estructuras proteicas, muchas de las cuales aún no han sido caracterizadas. A pesar de esto, cabe destacar que la principal estructura del citoesqueleto de *Trichomonas* es el complejo pelta-axostilar (Benchimol, 2004).

En cultivos axénicos o puros el protozoo se muestra con forma de lágrima manifestando tres flagelos anteriores (AF) y uno recurrente (RF), el cual, recorre la célula hasta llegar a la parte posterior de esta (Figura 1) (Benchimol, 2004).



**Figura 2. Microscopía electrónica de barrido de TV.** **b)** Se observa TV (T) interactuando con una célula epitelial vaginal (VEC). Se puede diferenciar la morfología de las dos células de TV observables, pues una tiene forma redondeada, mientras que la otra presenta la típica forma ameboide del protozoo al estar adherida a la VEC. Como referencia del tamaño del parásito se encuentra la barra que aparece abajo a la izquierda de la imagen, la cual tiene una longitud de 2  $\mu\text{m}$ . **c) y d)** Imagen de la sección longitudinal de *T. foetus* y TV respectivamente. Las células se encuentran en interfase. En la región superior se ven los cuerpos basales (B) y bajo ellos el aparato de Golgi (G). El axostilo (Ax) está representado a lo largo del eje longitudinal de la célula. Por su parte, los hidrogenosomas (H) siguen el revestimiento del axostilo. En el núcleo (N) se observa una masa de heterocromatina. También pueden observarse los lisosomas (L) y las vacuolas en la parte posterior de la célula, los flagelos anteriores (F), el flagelo recurrente (RF) y la costa (C). Para referenciar el tamaño del protozoo se encuentra la barra en la parte inferior izquierda de la imagen con una longitud de 1  $\mu\text{m}$ . Tomada Benchimol, 2004.



**Figura 3. Correlación entre TV y una célula epitelial vaginal humana (V) obtenida mediante microscopía electrónica tras una hora de contacto entre las células.** Las flechas indican las interdigitaciones citoplasmáticas de las células. La barra situada en el extremo inferior izquierdo de la imagen mide 500 nm. Tomada de Furtado, Benchimol, 1998.

#### IV.1.1.1.1 EL AXOSTILO Y LA PELTA

El axostilo está formado por firmes microtúbulos que contienen compuestos acetilados,  $\alpha$ -tubulina y tubulina glutaminada. La parte anterior del axostilo es más ancha dando lugar al capítulo. Posteriormente el axostilo gira sobre sí mismo formando un tubo que recibe el nombre de tronco axostilar. El axostilo se va estrechando de forma progresiva desde su comienzo hasta su porción terminal sobresaliendo de la célula como una delgada punta (Figura 1), la cual es cubierta por la membrana celular. Por otro lado, los gránulos de glucógeno presentes en la célula tienen diferentes tamaños repartiéndose a lo largo de todo el citoplasma, sin embargo, preferentemente se localizan en torno al axostilo (Viscogliosi, Brugerolle, 1993).

La pelta, por su parte, es otra estructura de microtúbulos encontrada a continuación del axostilo en la parte anterior del protozoo y que recubre una parte de las estructuras basales de los flagelos. La unión de la pelta con el axostilo, más conocida como pelta-axostilar está formada por tubulina glutaminada. Estos microtúbulos del sistema pelta-axostilar se encuentran separados por un espacio celular correspondiente a 9nm (Benchimol, 2004).

En *Trichomonas* el axostilo puede tener dos funciones: (1) actuar como una estructura de sostén, mientras que la pelta podría revestir la pared del canal flagelar; o (2) intermediario en el proceso de división celular mediante la constricción del núcleo durante la cariocinesis (Benchimol et al., 2001).

#### IV.1.1.1.2 LOS FLAGELOS Y LA SUPERFICIE CELULAR

TV ha demostrado tener numerosos filamentos de actina, en tanto que, en su genoma hay 9 genes que expresan varias isoformas de actina. Estos filamentos aparecen estratificados en la porción cortical de *Trichomonas*, sobre todo, cuando el parásito presenta la característica forma ameboide debido a la interacción con la célula hospedadora. Así mismo, mediante la técnica de inmunofluorescencia se evidenció la presencia de una particular proteína conocida como  $\alpha$ -atinina, la cual, tenía la misma ubicación que la actina, es decir, se situaba en el contorno de los pseudópodos de las células adherentes (Viscogliosi et al., 1996).

#### IV.1.1.1.3 CUERPOS BASALES Y FILAMENTOS ASOCIADOS

Los filamentos descritos en *Trichomonas* han sido varios, algunos de ellos contráctiles como los formados por centrina y otros no contráctiles como la costa (Viscogliosi, Brugerolle 1994).

La función de la proteína centrina en *Trichomonas* es integrar los cuerpos basales del protozoo. Esta proteína mide aproximadamente 20 KDa y se une al  $Ca^{2+}$ , además de estar asociada a otras estructuras relacionadas con los cuerpos basales (fibras F1, F3 o X) (Brugerolle et al., 2000).

Por otra parte, la costa es una estructura de *Trichomonas* relacionada con la membrana ondulante. La función de la costa es proporcionar soporte mecánico al protozoo. La costa comienza en la parte basal del flagelo recurrente y concluye en la parte posterior de la célula asociándose con la membrana ondulante (Figura 4). Cabe destacar que tiene una estructura compleja donde se alternan bandas anchas cuyo grosor es de 60nm con bandas más estrechas de 26nm de grosor (Brugerolle et al., 2000).

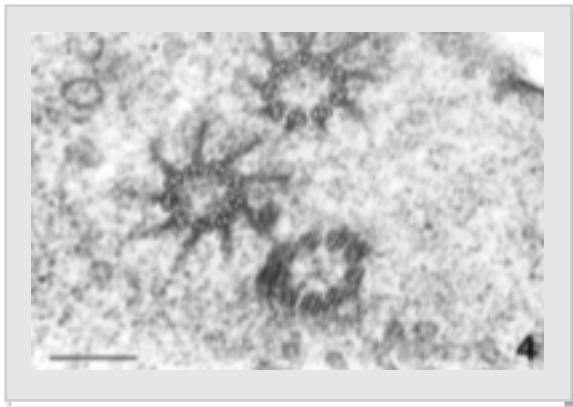


**Figura 4. Costa de *Trichomonas* bajo el microscopio electrónico.** Tomada de Benchimol, 2004.

#### IV.1.1.2 LOS FLAGELOS Y LA SUPERFICIE CELULAR

Como ya se ha mencionado anteriormente, TV tiene cinco flagelos, siendo uno de ellos el flagelo recurrente que da lugar a la membrana posterior (Figura 1). Los axonemas de estos flagelos están formados por 9 microtúbulos encontrados en la parte anterior del cuerpo basal. A pesar de que todos los flagelos surgen de la porción anterior de la célula, el flagelo recurrente se dobla para dirigirse a la parte posterior de la misma dando lugar a la membrana ondulante típica del protozoo (Benchimol et al., 1992).

Por otro lado, también se ha demostrado que todos los flagelos intervienen en el movimiento de la célula. Los flagelos anteriores se desplazan originando un patrón ciliar, mientras que el flagelo recurrente se mueve formando una onda flagelar típica (Monteiro-Leal et al., 1995).



**Figura 5.** En la imagen se observa la transición del cuerpo basal y el axonema. También se pueden ver los 9 radios formados por microtúbulos y situados en la porción anterior del cuerpo basal.

La barra de la imagen para referenciar el tamaño de las estructuras mide 200nm. Tomada de Benchimol, 2004.

#### IV.1.1.3 APARATO DE GOLGI

*Trichomonas* tiene un aparato de Golgi bastante desarrollado, lo que induce a pensar que se trata de un elemento muy importante en estos parásitos. Probablemente, el papel de este orgánulo en estos protistas sea semejante al papel que ejerce en eucariotas superiores. Sin embargo, esto no está evidenciado científicamente. Al observar el aparato de Golgi bajo el microscopio se pueden ver formas filamentosas intraluminales que enlazan las dos caras de las cisternas de dicho orgánulo (Figura 4) (Benchimol et al., 2001).

Cabe destacar que diferentes estudios llevados a cabo sobre la morfología de *Trichomonas* han resaltado las singularidades que tiene el aparato de Golgi en estos protozoos. Entre ellas destacan: (1) la estructura de dicho orgánulo en *Trichomonas* es bastante desarrollado, (2) puede llegar a medir 6  $\mu\text{m}$  de largo y 1  $\mu\text{m}$  de ancho, (3) presenta entre 8 y 12 cisternas, (4) sus



membranas son fenestradas, (5) no se divide durante la mitosis, (6) para dividirse en dos orgánulos exactamente iguales (dos aparatos de Golgi pequeños cuya longitud varía entre 1 y 1,2  $\mu\text{m}$ ) lleva a cabo la Golgikinesis, (7) está implicado en la producción de adhesinas, (8) predomina su región CIS, la cual, está asociada con los filamentos parabasales (Benchimol et al., 2001).

#### IV.1.1.4 RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

El retículo endoplasmático rugoso (RER) en *Trichomonas* está en contacto con el núcleo, el axostilo y con los hidrogenosomas (Figura 1) (Ribeiro et al., 2000).

#### IV.1.1.5 LISOSOMAS

Los lisosomas en TV según la evidencia científica actual tienen una función fagocítica, pues la digestión intracelular de bacterias u otros elementos extraños se lleva a cabo en dichos orgánulos gracias a la acción de las enzimas hidrolíticas que presentan (Francicoli et al., 1983).

#### IV.1.1.6 HIDROGENOSOMAS

Los hidrogenosomas son los orgánulos encargados de proporcionar energía en forma de ATP mediante el metabolismo del piruvato en *Trichomonas*, ya que, estos protozoos carecen de mitocondrias. Estas estructuras pueden ser esféricas con un diámetro de aproximadamente 0,3  $\mu\text{m}$  o ligeramente alargadas si se encuentran en división. Presentan dos membranas siendo la membrana periférica lisa y con grandes poros. Otro punto a destacar es que contienen grandes cantidades de  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y P (Benchimol et al., 2001). Además, los hidrogenosomas aparecen asociados a varios orgánulos de la célula como son: axostilo, costa o retículo endoplasmático. Para dividirse, estos orgánulos, como las mitocondrias, emplean dos métodos distintos: segmentación y partición (Benchimol et al., 1982).

Es interesante mencionar que los hidrogenosomas son susceptibles a diversos tratamientos farmacológicos como vinblastina, citocalasina e hidroxurea, pues inducen a su autofagia (Benchimol et al., 2001).

#### IV.1.1.7 NÚCLEO

El núcleo de *Trichomonas* cuando no se encuentra en división está en la parte anterior de la célula. Otra característica importante de este orgánulo es que no se fragmenta durante la mitosis por lo que, da lugar a lo que se conoce como mitosis cerrada. Esto quiere decir que los cromosomas se separan dentro de la membrana nuclear, y posteriormente, esta membrana se estrangula dando lugar a dos núcleos. Cabe destacar que en este tipo de mitosis el huso es extranuclear y que concretamente, en este caso, está formado por tres tipos de microtúbulos: de polo a polo, de polo a núcleo y de polo a citosol (Benchimol, 2004).

Haciendo referencia a los cromosomas, se observó que durante la interfase (G1) la cromatina se encontraba parcialmente condensada formando una masa homogénea para descondensarse posteriormente en la anafase. De la misma forma se puso de manifiesto que el genoma de TV estaba compuesto por  $1,5 \times 10^7$  pares de bases (Benchimol, 2004).

Por último, haciendo mención al nucléolo, se describió como una diminuta estructura redondeada de escasa densidad si se equiparaba con la cromatina. También se determinó que, el nucléolo no se ocultaba a lo largo de la mitosis (Benchimol, 2004).

#### IV.1.1.8 PSEUDOQUISTE

A pesar de que la forma infectante y activa de TV es el trofozoíto, como ya se ha venido mencionando a lo largo del trabajo, cuando las condiciones ambientales son desfavorables para el protozoo, este puede interiorizar sus flagelos para dar lugar a una estructura de resistencia llamada pseudoquiste, pues hasta el momento no se han identificado formas quísticas de TV (Diéguez, 2014).

#### IV.1.2 CICLO BIOLÓGICO

*Trichomonas vaginalis* no presenta formas de resistencia o quistes, sino solamente trofozoítos. Sin embargo, han sido descritas formas redondeadas en ambientes desfavorables o cultivos agotados a las que se les ha llamado pseudoquistes, ya que, son reversibles, pues cuando el parásito vuelve a encontrarse en un medio adecuado y rico en nutrientes revierte la forma pseudoquística hasta la forma vegetativa activa (trofozoíto) (Martínez-Grueiro et al., 2003). Los trofozoítos pueden sobrevivir durante 6 horas en una gota de secreción vaginal, 24

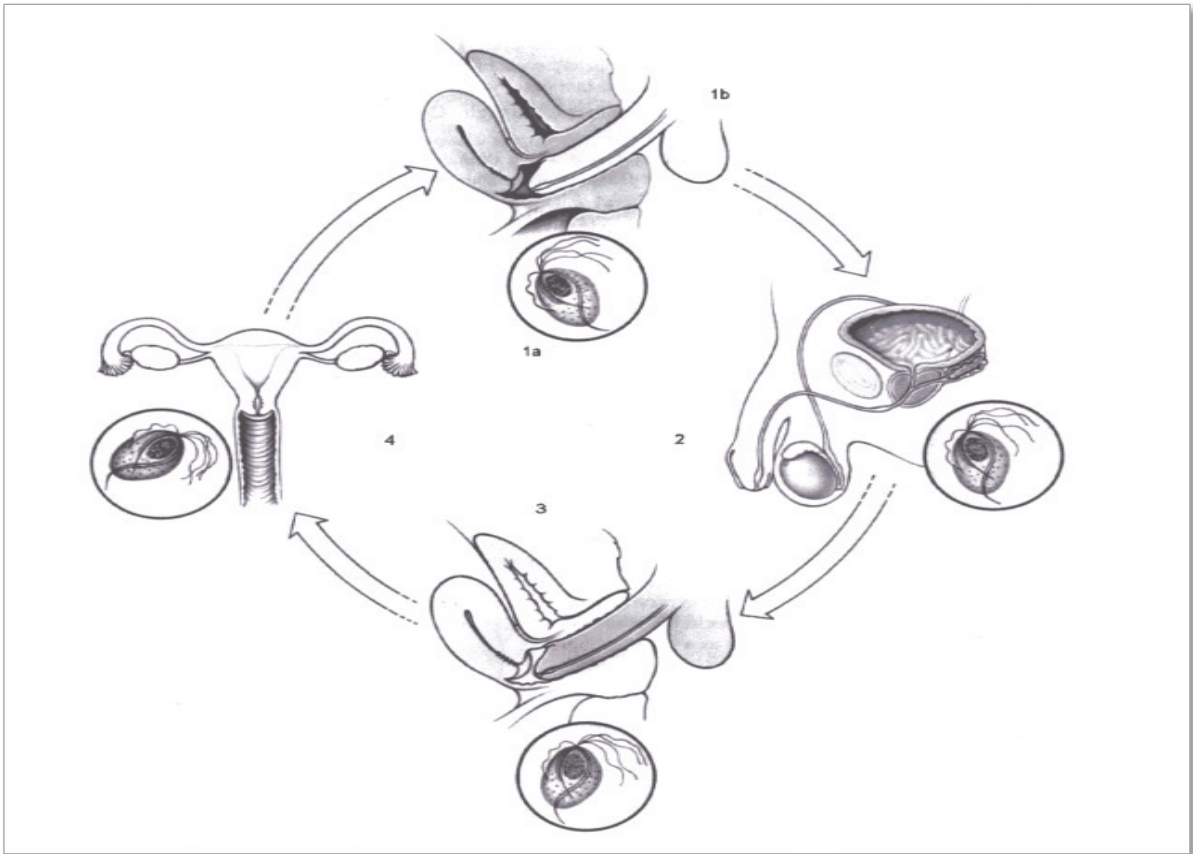
horas en solución de Ringer a temperatura ambiente, 2 horas en agua a 40°C y 20 minutos en agua a 46°C (Apt, 2013).

Este protozoo se desarrolla bien en distintas condiciones ambientales. Esto quiere decir que TV puede crecer en medios artificiales; en ambientes cuyas temperaturas fluctúen entre 25°C y 40°C o en ambientes que posean un amplio rango de pH, aunque su pH óptimo se sitúa entre 5,5-6 (pH ácido). Por esta razón, para que este parásito consiga colonizar la vagina tiene que producirse algún tipo de alteración en ella, ya que, el pH vaginal normal en mujeres con edad fértil suele oscilar en un intervalo de 4,5-5. Las alteraciones vaginales que facilitan la invasión de TV pueden afectar a la composición bacteriana vaginal (disminución de bacilos) o a la concentración de estrógenos (disminución de estrógenos). No obstante, la tricomoniasis puede verse favorecida también por un traumatismo en el aparato genitourinario (Apt, 2013).

El hábitat natural del parásito en la mujer es la mucosa vaginal, a pesar de poder colonizar otros lugares del aparato genitourinario. En el hombre, TV se ha encontrado en el prepucio, en la uretra y en la próstata. La alimentación del parásito parece ser que se produce por fagocitosis y pinocitosis, utilizando como fuente principal la glucosa. Es por este hecho por el que se cree que la vagina es un ambiente completamente favorable para la reproducción y crecimiento del patógeno, pues las concentraciones de este azúcar en ella suelen ser bastante altas. Aunque no se sabe con absoluta certeza, se estima que la galactosa y la lactosa no son azúcares utilizados por TV (Apt, 2013).

El único hospedador natural de TV es el ser humano. Parece que el periodo de incubación para el establecimiento de la enfermedad oscila entre cuatro y veintiocho días. Además, cabe destacar que el metabolismo de TV es anaerobio y que su reproducción es asexual, es decir, se lleva a cabo por fisión binaria longitudinal (criptopleuromitosis) en la mucosa genitourinaria. Hoy en día no se conocen formas de reproducción sexual (Apt, 2013).

Al no haber quistes, el mecanismo de transmisión de esta patología es el coito, es decir, TV es un parásito de transmisión sexual y de ciclo biológico directo. Aunque existe la posibilidad de que la transmisión también se produzca de madres a hijas a través de fómites, como pueden ser las toallas contaminadas, bañarse en la misma agua o en la misma bañera (Apt, 2013). De igual forma, se han manifestado casos en los que la infección ha sido transmitida de madre a hijas a través del canal del parto, es decir, mediante transmisión vertical (Cudmore et al., 2004).



**Figura 6. Ciclo biológico de *Trichomonas vaginalis*.**

1a. Trofozoíto de TV

1b. En adultos la transmisión es directa por intercambio sexual. El recién nacido puede infectarse a través del canal del parto.

2. En el varón infectado la localización del trofozoíto más común es en el epitelio uretral y en las glándulas prostáticas.

3. En contacto sexual con el varón infectado la mujer adquiere el parásito.

4. Los trofozoítos, en general sólo infectan la superficie del tracto vaginal y la cervix en la mujer. No suelen invadir el útero ni las trompas de Falopio. Su reproducción es por división binaria longitudinal.

Tomado de Despommier, Karapelou, 1987.

### IV.1.3 EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Trichomonas vaginalis* (TV) es la infección de transmisión sexual (ITS) curable más prevalente a nivel mundial (OMS, 2011). La tricomoniasis además de ser un factor de riesgo de transmisión entre parejas sexuales se ha asociado a un aumento de hasta 2,7 veces en el riesgo de contraer VIH, un aumento de 1,3 veces en el riesgo de parto prematuro y un aumento de 4,7 veces en el riesgo de padecer enfermedad inflamatoria pélvica (Van Der Pol B et al., 2008).

La tricomoniasis no es una enfermedad de declaración obligatoria en ningún país, por lo que, faltan datos de casos a nivel nacional y mundial. A pesar de esta importante limitación, la OMS ha estimado que las infecciones por *Trichomonas vaginalis* alcanzan la cifra de 248 millones cada año en todo el mundo. Aunque estas cifras son muy altas, se estima que el 77,3 % de las infecciones en hombres son asintomáticas (Seña et al., 2007), por lo que, son importantes elementos para la transmisión de la infección a las mujeres, y, por tanto, un grave problema de salud pública. Sin embargo, no se dispone de datos que describan la persistencia de esta infección asintomática en hombres. Por su parte, en las mujeres, más del 80% de las tricomoniasis son asintomáticas pudiendo persistir durante meses.

En cuanto a las infecciones sintomáticas por TV representan una cuarta parte de los casos de tricomoniasis en hombres. Así se identificó a TV como el agente etiológico causante del 13% de los casos de uretritis no gonocócica en los hombres que participaron en el estudio. La infección sintomática por TV en los hombres generalmente se elimina de forma espontánea en 10 días, mientras que en mujeres la infección puede persistir durante años (Poole DN, McClelland RS, 2014).

No obstante, hay que destacar que, a pesar de que el 89% de los casos de tricomoniasis se diagnostican en mujeres, (por la mayor aparición de síntomas, a veces, graves y debilitantes), la frecuencia de infección es igual en hombres que en mujeres. Las diferencias biológicas entre ambos sexos pueden ayudar a explicar por qué las mujeres tienen una mayor prevalencia, pero una menor incidencia de infección por TV en comparación con los hombres. Así se ha planteado la hipótesis de que en mujeres con edad fértil durante el sangrado menstrual se origina un ambiente rico en hierro en la vagina, generando condiciones óptimas para el crecimiento y la persistencia de TV (Figuroa-Angulo EE et al., 2012), pues una característica importante del genoma de TV es la duplicidad para la mayoría de los genes, de los cuales, 117 están implicados

en la adherencia del protozoo al epitelio del tracto urogenital y son regulados positivamente en entornos ricos en hierro; mientras que, los otros 78 genes se regulan positivamente en entornos restringidos en el metal considerado. Sin embargo, el ambiente rico en zinc característico de la próstata contribuye a inhibir la infección persistente por TV. También es posible que la micción ayude a eliminar estos parásitos del tracto genital masculino, mientras que este mecanismo no influye en la eliminación del parásito de las secreciones vaginales (Poole DN, McClelland RS., 2014).

Otro factor importante que influye en la epidemiología de la tricomoniasis es el efecto de las hormonas sexuales de mujeres en edad reproductiva, pues se ha visto que estas hormonas influyen directamente en la susceptibilidad a TV, así como también en su patogénesis. Es decir, regulan la disponibilidad de hierro en el tracto urogenital a través de los ciclos menstruales. Durante los años reproductivos, la disponibilidad de hierro y estrógenos puede facilitar la persistencia de infecciones por TV en mujeres, por el contrario, la ausencia de hierro y estrógenos en hombres pueden hacer que los hombres impidan la presencia prolongada de TV. De igual manera sucede con mujeres menopáusicas (Seña et al., 2007).

Por otro lado, se pone de manifiesto que la susceptibilidad y persistencia de la infección por TV varía a lo largo del ciclo de vida. Así en un estudio de vigilancia retrospectiva se observó que los hombres infectados con TV eran significativamente mayores que los hombres que presentaban *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (39,9 años VS 27.6 años). Además, la tricomoniasis fue la única ITS identificada en hombres mayores de 60 años. Del mismo modo, se vio que las mujeres de 35 años o más, tenían 1,049 veces más probabilidades de infectarse con TV que las mujeres jóvenes (Seña et al., 2007).

Gracias a la publicación del genoma completo de TV en 2007 se han producido avances significativos para la comprensión de la historia natural del parásito, habiéndose identificado dos tipos de estructura genómica asociados con dos fenotipos clínicamente relevantes. Se realizaron 231 análisis clínicos de EE.UU, México, Chile, Italia, Sudáfrica, Mozambique, Australia, Papua Nueva Guinea y se puso de manifiesto que tanto TV tipo 1 como TV tipo 2 se distribuían con la misma frecuencia en las diferentes regiones. Sin embargo, hubo dos excepciones notables, ya que en todas las muestras (19/19) de Sudáfrica y Mozambique estaba presente TV tipo 1; en contraposición estaba México, cuyas muestras presentaban una infección por TV tipo 2 (Conrad MD et al., 2012).

En otro estudio llevado a cabo entre febrero de 2007 y junio de 2009 sobre la prevalencia de *Trichomonas vaginalis* en trabajadores sexuales de Mendoza, Argentina, se estudió de forma retrospectiva longitudinal una población de 720 personas, de las cuales se obtuvieron 1692 muestras procedentes del contenido vaginal en mujeres y uretral en hombres. La distribución por sexo fue de 687 mujeres y 33 varones con edades comprendidas entre 15 y 65 años. Todas las muestras se estudiaron mediante examen en fresco dentro de las 2 primeras horas tras la recolección utilizando coloración de Gram Nicolle y Giemsa. Así se identificó TV en el contenido vaginal de 52 mujeres (7,57% de las 687 mujeres estudiadas). El estudio secuencial demostró que en 8 casos (15,5% de las 52 mujeres) se produjeron entre 3 y 4 reinfecciones; mientras que en 6 casos (11,6% de las 52 mujeres) se produjo una coinfección con *Candida albicans* (Salomon et al., 2011).

Por otra parte, en Estados Unidos se evaluó la prevalencia de infección por TV en diferentes situaciones sociodemográficas y conductuales. Se efectuó un estudio a la población civil estadounidense no institucionalizada de edades comprendidas entre 18 y 59 años, obteniéndose un total de 4057 muestras de orina disponibles para determinar la presencia de TV. Con respecto a la edad se hicieron tres subgrupos. En el grupo de edades comprendidas entre 18 y 24 años la prevalencia de infección (0,7%) fue significativamente menor que en personas de 25 a 39 años (1,4%) y que en personas de 40 a 50 años (1,2%). No obstante, la prevalencia general de infección por TV de la población estudiada fue del 1,2%. La prevalencia de infección por TV fue significativamente mayor en las mujeres (1,8%) que en los hombres (0,5%). También fue significativamente diferente según la etnia de la población, obteniendo una estimación de infección de 6,8% en la población negra y un 0,4% en otras razas. Atendiendo al nivel económico, aquellos individuos que se posicionaban por debajo del nivel de pobreza tenían una prevalencia de infección por el protozoo estudiado significativamente mayor (3,9%) que los que se situaban en el nivel de pobreza o por encima de este (0,6%). No obtener una educación secundaria también se asoció significativamente con una mayor prevalencia de infección por TV (2,9%) en comparación con al menos haber completado la E.S.O o una educación equivalente (0,8%). La prevalencia de infección fue similar entre quienes nunca se casaron o enviudaron (2,4%) y entre quienes se divorciaron o se separaron (2,0%); sin embargo, ambos grupos tuvieron una prevalencia significativamente mayor de infección por TV que las personas casadas o que vivían con su pareja (0,6%). Tener múltiples parejas sexuales en el último año también se asoció positivamente con la infección por TV (tabla 1) (Patel et al., 2018).

Característica	No.	Prevalencia
<b>Sexo</b>		
Masculino	1942	0,5%
Femenino	2115	1,8%
<b>Grupo de edad</b>		
18-24 años	811	0,7%
25-39 años	1363	1,4%
40-59 años	1883	1,2%
<b>Raza/Etnia</b>		
Negro no hispano	822	6,8%
Otras etnias	3235	0,4%
<b>Logro educativo</b>		
E.S.O. o superior	3148	0,8%
Menos que el colegio	831	2,9%
<b>Estado civil</b>		
Casado/viviendo con pareja	2246	0,6%
Viudo/separado/divorciado	553	2,0%
Nunca casado	930	2,4%

**Tabla 1.** Prevalencia de infección urinaria por *Trichomonas vaginalis* en la población civil estadounidense no institucionalizada de 18 a 59 años en diferentes características sociodemográficas y conductuales. Adaptada de Patel et al., 2018.

Un contexto especial que ha merecido el interés de los investigadores ha sido el de la prevalencia de la tricomoniasis en el ambiente carcelario. Así se estudiaron muestras de orina pertenecientes a 624 reclusas obteniéndose como resultando una prevalencia de infección por TV del 8,5%. Este dato fue mucho mayor que la prevalencia de infección por TV en la población general de E.E.U.U. Asimismo, se detectaron diferencias significativas en cárceles y prisiones estatales de Estados Unidos en cuanto a la prevalencia de infección por TV y la prevalencia de otras infecciones, incluyendo clamidia (6,4%), gonorrea (2,9%) y sífilis (2,1%) (Sutcliffe et al., 2010).

Finalmente se correlacionó el consumo de drogas y la prevalencia de infección por TV. Se estudiaron 264 adultos de 18 a 64 años y se dividieron en dos grupos. La primera muestra estaba formada por adultos con edades comprendidas entre los 18 y 44 años, por lo que esta muestra fue llamada “los jóvenes”, mientras que la segunda muestra representaba a personas de entre 45 y 64 años, es decir, “los mayores”. De acuerdo con investigaciones previas, el alcohol, el crack, la heroína y la marihuana fueron las drogas más utilizadas entre la cohorte mayor. La investigación existente demostró que en las personas mayores que habían consumido



marihuana o crack en los últimos 6 meses era significativamente más probable (2,6 y 3,8 respectivamente) tener tricomoniasis en comparación con quienes no habían consumido estas drogas. Esto puede estar justificado porque bajo el consumo de drogas se es más propenso a tener conductas sexuales de alto riesgo. A pesar de estos datos, en la gente joven no hubo asociaciones entre el consumo de drogas durante los últimos 6 meses y la tricomoniasis (Hearn et al., 2015).

## IV. 2. TRICOMONIASIS

### IV.2.1 PATOGENIA, PATOLOGÍA Y SINTOMATOLOGÍA

La patogenia de *Trichomonas vaginalis* (TV) está determinada por la citoadherencia del protozoo a las células del aparato genitourinario a través de adhesinas. Estas adhesinas se sintetizan en presencia de altas concentraciones de hierro, por lo que la adhesión se ve favorecida durante la menstruación de las mujeres en edad fértil. Además, como consecuencia de la adhesión, el trofozoíto cambia su forma oval a amebode lo que le permite adherirse mejor (Diéguez, 2014).

Se sabe que hay factores que influyen en la patogenia del parásito y que son dependientes del hospedador. Estos son:

- Disminución de la microbiota normal: concretamente interfiere el género *Lactobacillus*, que incluye bacterias encargadas de degradar la sacarosa para producir lactato, originando un ambiente ácido en la vagina. Este ambiente ácido es una barrera protectora contra la tricomoniasis, por lo que, al alterarse, facilita la infección por el protozoo (Figura 7) (Waldir et al., 2007).

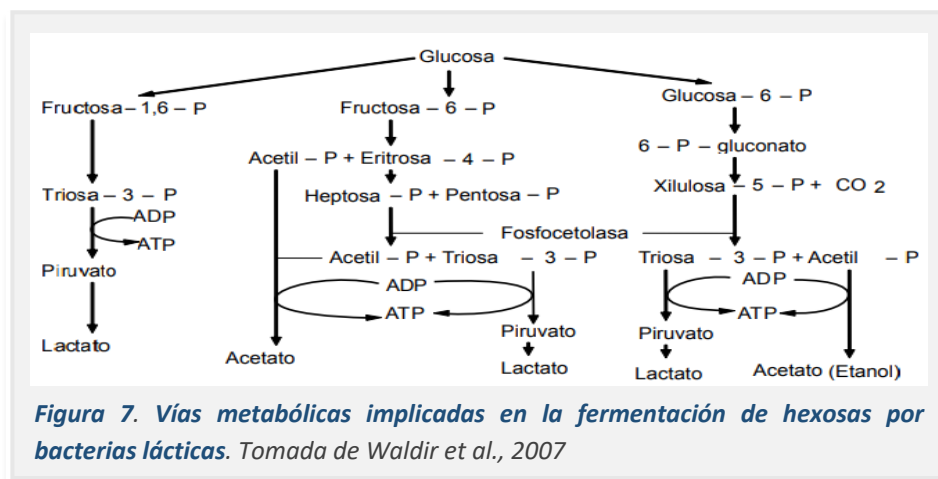
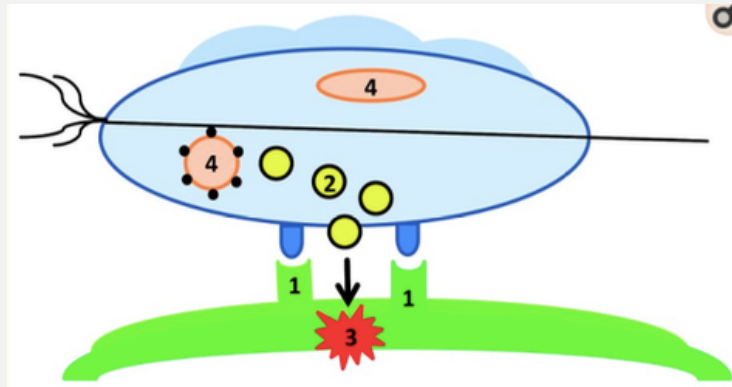


Figura 7. Vías metabólicas implicadas en la fermentación de hexosas por bacterias lácticas. Tomada de Waldir et al., 2007

- Deficiencia de estrógenos durante la menstruación: se reduce la producción de glucógeno por las células vaginales y, en consecuencia, hay menos glucosa disponible para ser transformada en lactato. De esta forma, el pH de la vagina pasa de 2,8-4 a 5-6 (Carrada-Bravo, 2006).
- Los ciclos menstruales en mujeres con edad fértil favorecen la adherencia de *Trichomonas vaginalis*, ya que aumentan la concentración sanguínea de hierro (Carrada-Bravo, 2006).
- En el hombre, el zinc presente en el semen tiene un efecto tricomonocida. Sin embargo, en aquellos individuos con niveles de zinc bajos, el parásito persiste de tal forma que el individuo pasará a ser portador de la infección (Carrada-Bravo, 2006).

El pH alcalino es ideal para que *Trichomonas vaginalis* produzca infección. Este pH se ve favorecido durante la excitación y el acto sexual, pues la mujer secreta fluidos que aumentan el pH vaginal normalmente ácido (2-4,8); además, el semen, es alcalino, por lo que se favorece aún más la transmisión del parásito (Diéguez, 2014). Al entrar en la vagina, los parásitos se multiplican e inducen la descamación del epitelio vaginal, con infiltración de leucocitos polimorfonucleares, neutrófilos y aumento de las secreciones vaginales (Diéguez, 2014).

Para que el protozoo sea capaz de producir la infección y con ello, la lisis de células epiteliales es absolutamente necesario que se adhiera a las células del aparato genitourinario. Esta adherencia está mediada por varias proteínas de unión presentes en TV: AP<sub>120</sub>, AP<sub>51</sub>, AP<sub>33</sub>, AP<sub>23</sub> y AP<sub>65</sub> (proteína encargada de generar la respuesta inmune en el hospedador, ya que está presente en gran parte de la membrana del protozoo). Para que la adherencia sea eficaz es necesaria la acción de enzimas llamadas cisteína-proteinasas ubicadas en la superficie del parásito, responsables de la apoptosis de la célula epitelial. Además, el trofozoito de TV está recubierto también por lipofosfogluano (LPG), molécula que se une fuertemente a la galectina-1 humana, favoreciendo aún más la unión al epitelio vaginal. Finalmente, el parásito se une a la laminina y fibronectina vaginales (Diéguez, 2014). Una vez que se produce la adhesión celular, se supone que intervienen varios factores en la lisis de la célula hospedadora, como metaloproteasas, la fosfolipasa A2 y una proteasa romboide (TyROM1). Otro aspecto a destacar es el factor de inhibición de la migración secretado por TV (TyMIF) que reemplaza el factor de migración humano (HuMIF) desencadenando la liberación de citosinas proinflamatorias (Figura 8) (Leitsch, 2016).



**Figura 8. Modelo de patogenicidad de *Trichomonas vaginalis*.**

Con el fin de ejercer un efecto citopático, es necesario que TV (azul) se una (1) a la matriz extracelular o el epitelio hospedador (verde). La unión del parásito al epitelio de la célula hospedadora se logra mediante las proteínas y moléculas de superficie que tiene el parásito, para sintetizarlas son necesarios los exomas (2). El daño a la célula hospedadora es causado por varios efectores (3) incluyendo: cisteína-proteasas, metaloproteasas, proteasas romboides y fosfolipasa A2. En presencia de *Mycoplasma hominis* (4), los síntomas podrían exacerbarse. Adaptado de Leitsch, 2016.

No obstante, el parásito también puede generar daño citoplasmático por medio de ciertas interdigitaciones de la membrana ricas en microfilamentos de actina. Asimismo, experimentalmente se ha visto que la cito-D calasina inhibe la síntesis de estos microfilamentos disminuyendo así la citopatogenicidad de *Trichomonas vaginalis* (Carrada-Bravo, 2006).

Por otro lado, para su nutrición, TV aprovecha el glóbulo rojo, utilizando el colesterol de su membrana y el hierro de la hemoglobina que transporta. Para ello, tiene en la superficie dos carbohidratos importantes en la adherencia a los eritrocitos y la lisis de estos: *D-lactosa* y *N-acetil-B-D-glucosamina* (Diéguez, 2014). El hierro es un nutriente importante, pues regula la síntesis de proteasas (Carrada-Bravo, 2006).

Como mecanismos independientes del contacto intervienen el factor de desprendimiento celular (CDF), los desechos del parásito y la concentración de estradiol en la vagina. Cuando el CDF interactúa con la célula epitelial, induce su desprendimiento. Así el CDF es un marcador de virulencia, pues al elevarse su concentración aumenta la sintomatología. Durante la menstruación el déficit de estrógenos aumenta la concentración de CDF y da lugar a una sintomatología más fuerte (Diéguez, 2014).

En cuanto a las embarazadas, se ha observado que cargas altas de TV provocan partos prematuros y niños de bajo peso al nacer. Aunque los antígenos parasitarios de la membrana son inmunogénicos e inducen la síntesis de IgA y otros anticuerpos séricos, no se ha encontrado correlación entre los niveles de anticuerpos y la resistencia a la infección (Carrada-Bravo, 2006).

Cuando se valora la patogenia de TV es importante tener en cuenta la presencia de otros patógenos como *Mycoplasma hominis*, ya que, en presencia de este, la reacción proinflamatoria desencadenada por *Trichomonas vaginalis* es mucho más pronunciada que en su ausencia (Leitsch, 2016).

La infección humana por TV no siempre va acompañada de manifestaciones clínicas, siendo asintomática en un número muy variable de ocasiones, pues depende en buena medida del procedimiento de diagnóstico utilizado. Así, el examen ginecológico puede poner de manifiesto pequeñas lesiones en pacientes que no se quejan de ninguna alteración, mientras que en otros pueden aparecer alteraciones más o menos importantes acompañadas de síntomas (Apt, 2013).

Entre las manifestaciones objetivas debidas al proceso patológico provocado por TV, la más frecuente es la leucorrea, que en la mujer consiste en una secreción blanquecina, normalmente sin sangre, que puede estar presente en la vulva, la vagina o el cuello uterino. Esta alteración, aunque es muy característica en la tricomoniasis, no es exclusiva de esta parasitosis, pues también se presenta en otras infecciones como candidiasis, infecciones gonocócicas y otras (Apt, 2013).

El aspecto y cantidad de este flujo es muy variable (Figura 9). Está formado por suero, moco, células epiteliales de descamación, distintas bacterias y *Trichomonas*. Dependiendo de los microorganismos asociados variará el color (blanquecino, amarillento, verdoso...), viscosidad, olor y aspecto (más o menos espumoso o purulento). Con frecuencia es irritante para la piel de la región perigenital (Apt, 2013).

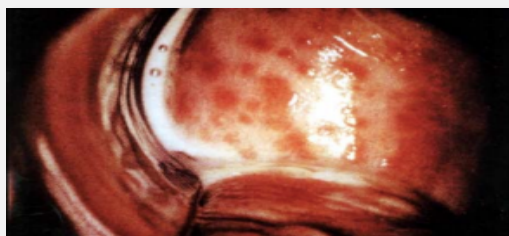
De los procesos inflamatorios de la mucosa, en la tricomoniasis sintomática merecen destacarse las cervicitis, vaginitis y vulvo-vaginitis, pudiendo presentarse simultáneamente o por separado como únicas alteraciones anatomopatológicas (Apt, 2013).

La vaginitis puede ir desde un simple punteado hiperhémico de la mucosa (vagina “en frambuesa”) (Figura 10) hasta un proceso intenso y generalizado. Esta colpitis tiende a agravarse en los días que preceden o siguen a la menstruación (Apt, 2013).

Además del flujo, las pacientes se quejan de prurito, a veces muy intenso, ardor y sensación de quemazón, que se acentúan por la noche y con el coito, pudiendo inducir intensa dispareunia (Apt, 2013).



**Figura 9.** Flujo espumoso y amarillento, característica identificable en el 20% de las mujeres con tricomoniasis sintomática. Tomada de Carrada-Bravo 2006.



**Figura 10.** Lesiones punteadas de color rojo brillante conocidas como "placas fresiformes" encontradas en el 5% de mujeres con tricomoniasis sintomática. Tomada de Carrada-Bravo 2006.

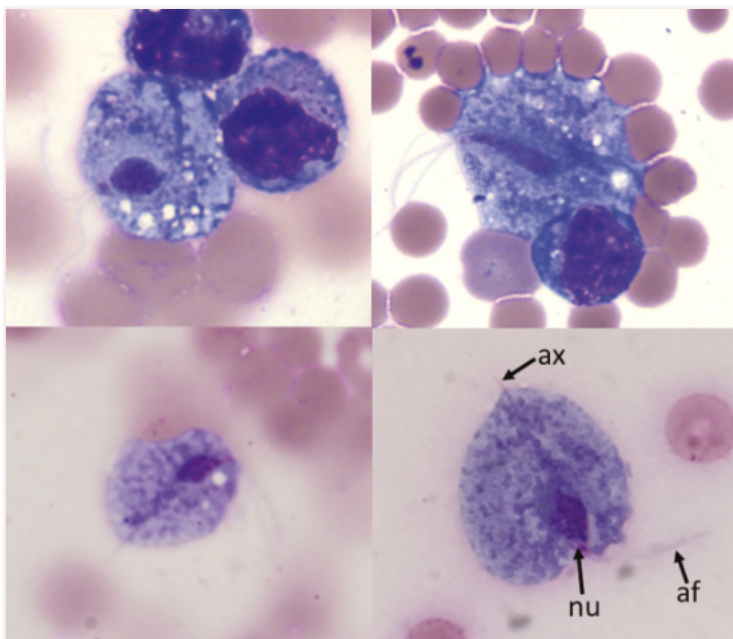
Otras patologías relacionadas con la infección por TV son los trastornos psíquicos en mujeres. La razón de esta afirmación fue un estudio llevado a cabo mediante el Seguro Nacional de Salud (NHI) en Taiwán donde se seleccionaron un millón de individuos al azar. Se identificó que las mujeres con tricomoniasis incluidas en el estudio tenían un 1,644 riesgo más de sufrir trastornos psíquicos en comparación con el grupo control sin tricomoniasis. Esto significa que los sujetos con tricomoniasis tenían un riesgo significativamente mayor de tener depresión, ansiedad, trastorno bipolar y abuso de sustancias. Anteriormente se han asociado estas afecciones con enfermedades inflamatorias como la periodontitis, la psoriasis y las enfermedades alérgicas. Se cree que el mecanismo subyacente de esta asociación sea la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL)-6, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y proteína quimioatrayentes de monocitos, por estar involucradas en el desarrollo de la depresión, ansiedad y trastornos bipolares (Hsin-Chung et al., 2019).

Se ha verificado también que la infección por TV está relacionada con coinfecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tanto de bajo (LRHPV) como de alto riesgo (HRHPV) para el cuello uterino; y con anomalías citológicas cervicales como son la presencia de células

escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASC-US) o las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSLI) (Donders et al., 2013).

En mujeres embarazadas las consecuencias pueden ser serias de tal modo que la infección por TV se ha relacionado con infertilidad (Hsin-Chung et al., 2019), partos prematuros y ruptura prematura de membranas. Los bebés nacidos de madres infectadas pueden tener bajo peso al nacer o experimentar vaginitis autolimitada. Ocasionalmente, se han observado vaginitis que requieren terapia antimicrobiana en bebés de madres con vaginitis causada por TV (Hamilton et al., 2018). De igual forma la tricomoniasis ha sido relacionada con una mayor susceptibilidad al virus del herpes simple, al virus del papiloma humano y a padecer cáncer cervical (Hsin-Chung et al., 2019).

A pesar de que TV es un patógeno que afecta al tracto genitourinario se aisló del líquido cefalorraquídeo de un neonato prematuro que desarrolló abscesos cerebrales mientras recibía terapia para sepsis estafilocócica. A los 21 días de su nacimiento se obtuvo una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) y se envió al Laboratorio de Diagnóstico de Referencia de los Centros para el Control de Enfermedades. Allí se identificó morfológicamente a TV basándose en el núcleo alargado distintivo, el axostilo grande y los 4 flagelos anteriores (Figura 11). Sin embargo, no se pudo realizar la autopsia a la paciente para determinar si existían conexiones fistulosas ni tampoco se pudieron realizar otras muestras clínicas a causa de que la paciente murió poco después del diagnóstico. Hasta donde se sabe este es el primer caso reportado de abscesos cerebrales causados por TV en un neonato (Hamilton et al., 2018).



**Figura 11. Muestra de citospina de LCR.** En ella se observan trofozoítos de *Trichomonas vaginalis* en tinción de Wright y con aumento de 1000x. Se puede identificar el núcleo (nu), axostilo (ax) y los flagelos anteriores (af). Tomada de Hamilton et al., 2018.

En el hombre, la infección generalmente es subclínica. Cuando es sintomática aparece una secreción matutina, mucoide y a veces purulenta. Es por lo tanto una de las causas de la uretritis no gonocócica. Algunos pacientes tienen disuria, prurito y excoriaciones en el surco balanoprepucial. La uretritis persiste durante mucho tiempo con mejorías periódicas. La prostatitis no es rara en infecciones prolongadas en el tiempo (Apt, 2013).

Cabe destacar que las investigaciones llevadas a cabo en la última década correlacionan la infección por *Trichomonas vaginalis* con la predisposición de padecer cáncer de próstata. Así es de interés señalar un estudio donde se investigó la evolución de la línea celular RWPE-1 en dos medios diferentes, uno en presencia de TV [TCM] y otro en ausencia del protozoo [CM]. De este modo se determinó que en presencia de TV se intensificaba la producción de (IL)1- $\beta$ , IL-6, CCL2, CXCL8, prostaglandina E2 (PGE2) y COX2. De igual forma se trató la línea celular perteneciente al cáncer de próstata (PCa), es decir, se incubó en medio TCM obteniendo como resultado un aumento de la migración, proliferación e invasión celular (Han et al., 2019).

Finalmente, una observación común a ambos géneros es que la tricomoniasis se ha asociado con un mayor riesgo de transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Hsin-Chung et al., 2019).

#### IV.2.2 DIAGNÓSTICO

Los métodos tradicionales de diagnóstico de la infección por TV son poco sensibles, de ahí la búsqueda de nuevos métodos para proceder al diagnóstico de la tricomoniasis. No obstante, tanto la prueba de diagnóstico como el tipo de muestra a recolectar dependen de la situación clínica de los pacientes, así como también de las instalaciones sanitarias disponibles (Hobbs, Seña, 2013).

Tradicionalmente, el método de elección para diagnosticar la tricomoniasis ha sido la realización de una preparación en fresco para la observación directa al microscopio de muestras procedentes de las secreciones vaginales de las pacientes (Hobbs, Seña, 2013). Normalmente, para realizar esta prueba, se pone una gota de la muestra sobre un portaobjetos para posteriormente, cubrirla con un cubreobjetos y observarla bajo el microscopio de 40x (Rodríguez, Castellanos, 2002). Sin embargo, a pesar de que esta prueba tiene una especificidad del 100% debido a la observación de la morfología de pera característica del trofozoíto de TV (Hobbs, Seña, 2013), la sensibilidad de la misma oscila entre el 36% y el 75% con respecto a otras

pruebas de diagnóstico (Gaydos et al., 2017). Además, el examen microscópico tiene otras limitaciones como es el periodo de tiempo transcurrido entre la toma de muestra y el análisis de esta, pues retrasos de 10 a 30 minutos pueden conducir a una contundente reducción de la sensibilidad de la prueba. También son complicadas las condiciones de transporte y almacenamiento que requiere este tipo de diagnóstico, pues se puede ver afectada la viabilidad del parásito muy fácilmente (Hobbs, Seña, 2013).

Una alternativa propuesta a la observación microscópica directa de la muestra ha sido la amplificación biológica de TV en diferentes medios de cultivo previa observación de la muestra. Los medios propuestos para el cultivo de muestras, en este caso hisopos vaginales (mujeres) o uretrales (hombres), son INPOUCH™ TV y Diamond. Con este procedimiento se aumenta la sensibilidad de la prueba, pues en mujeres la sensibilidad del cultivo oscila entre el 44% y el 75%, mientras que en hombres el valor fluctúa entre el 40% y el 56%. La especificidad de esta prueba de diagnóstico es del 100%. Cabe destacar, que el intervalo de tiempo entre la toma de muestra y el análisis de la misma debe ser igualmente muy corto, concretamente inferior a una hora. De esta manera, los resultados de este método de diagnóstico se obtienen a los 3 días en el caso de mujeres y a los 5 días en el caso de hombres (Hobbs, Seña, 2013).

Tanto la microscopía como el cultivo son pruebas de diagnóstico que necesitan la viabilidad de los microorganismos, en tanto que, su recolección, transporte y procesamiento deben ser muy rápidos (Hobbs, Seña, 2013).

Por otra parte, se encuentran las pruebas especializadas en la detección de antígenos de TV. Estas pruebas son: (1) test de diagnóstico rápido de *Trichomonas* (OSOM) y (2) prueba de aglutinación en látex. Ambas pruebas aportan grandes ventajas, entre ellas, el tiempo en el que se obtienen los resultados, pues una tarda 10 minutos (2) y la otra 30 minutos (1). La sensibilidad de estos métodos de diagnóstico para la tricomoniasis se encuentra en un intervalo del 92% al 100%. Con respecto a la recolección de muestra, es importante señalar que se obtiene mediante hisopos (Hobbs, Seña, 2013).

La aparición de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos altamente sensibles (NAAT), como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la amplificación mediada por transcripción (TMA), ha supuesto un hito en el diagnóstico de la tricomoniasis. Pues estas pruebas aparte de ser extremadamente sensibles, no necesitan la manipulación de organismos viables, por lo que, las condiciones de recolección, manipulación, transporte y almacenamiento



de las muestras son menos estrictas que en los anteriores casos. También es importante mencionar que los valores de sensibilidad que aportan las NAAT varían entre el 76% y el 100%. Para llevar a cabo el diagnóstico con este método se utilizan muestras endocervicales o vaginales (Hobbs, Seña, 2013).

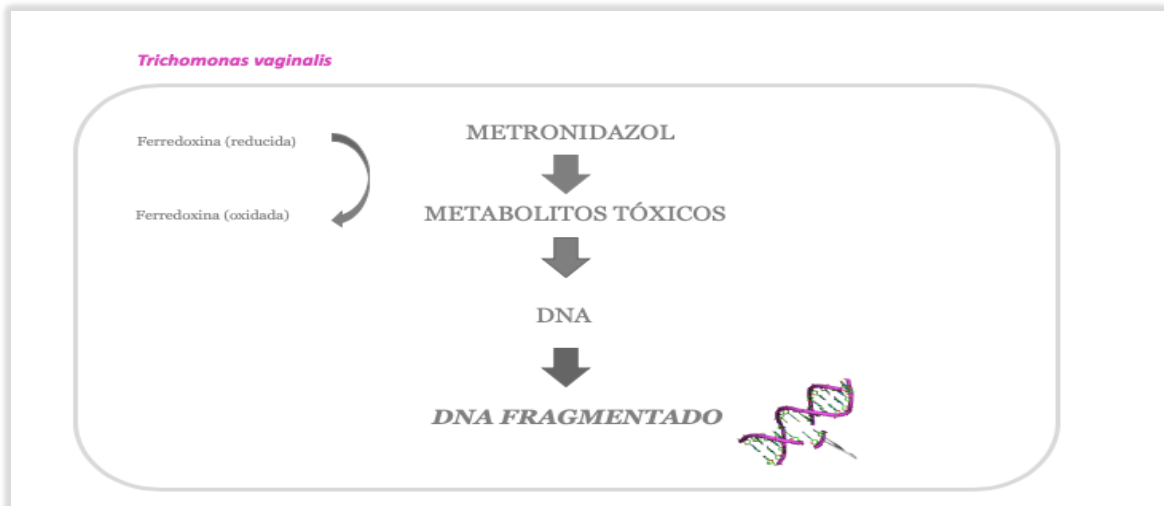
Por último, mencionar, que se están estudiando nuevas pruebas rápidas de punto de atención (POC) que conlleven a la mejora del diagnóstico de la infección por TV (Gaydos et al., 2017).

## IV.2.2 TRATAMIENTO

### IV.2.2.1. TRATAMIENTO INICIAL FRENTE A LA TRICOMONIASIS

El tratamiento de la tricomoniasis ha variado a lo largo del tiempo. La infección producida por TV se empezó tratando con distintos fármacos como la solución de oxicianida de mercurio en irrigaciones, fosfato ácido sódico por vía oral o acetarsol por vía cutánea. El mecanismo de acción de estos compuestos se basaba en la disminución del pH vaginal para disminuir a su vez el número de parásitos. Así las tasas de curación oscilaban entre el 22% y el 40%. Posteriormente, el descubrimiento de los 5-nitroimidazoles supuso un hito en el desarrollo del tratamiento de la tricomoniasis. En la década de los 50 Cosar y Julou (Cosar, Julou, 1959) descubrieron un compuesto 5-nitroimidazólico al que denominaron metronidazol. Este compuesto mostró su eficacia en el tratamiento de la tricomoniasis humana, por lo que, fue introducido en clínica en el año 1960. El mecanismo de acción del metronidazol se divide en 4 fases (Figura 12) (Vázquez et al., 2001):

- I. Penetración del fármaco por difusión pasiva a través de la pared celular del protozoo.
- II. Reducción del grupo nitro a un intermediario transitorio tóxico.
- III. Acción sobre el DNA del parásito. Inhibe la síntesis y degrada el DNA. Este paso será más eficaz cuanto más contenido de A+T tenga el DNA, por eso, las roturas se producen entre estas bases nitrogenadas. A continuación, se libera una mezcla de timina y timidina fosfato. TV al tener un contenido de A+T mayor al 70% la concentración mínima letal (CML) de este fármaco oscila entre 1-1 µg/ml.
- IV. Liberación de productos finales inactivos.



**Figura 12. Mecanismo de acción del metronidazol**

Por otra parte, es importante destacar los efectos secundarios que tiene el metronidazol, pues con dosis de 2 gramos se producen problemas gastrointestinales en el 12% de los pacientes, vómitos entre el 1,2% y el 6%, así como náuseas o gusto metálico en el 10% o 14,6% de la población tratada con dicho fármaco. De igual forma pueden aparecer alteraciones hematológicas como neutropenia transitoria en el 7,5% de los casos a dosis múltiples, reacciones de tipo disulfiram y prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que toman warfarina (Vázquez et al., 2001).

Así, se comenzó administrando una dosis inicial de 200 mg de metronidazol por vía oral tres veces al día durante un periodo de 7 días. El nivel de curación de este tratamiento osciló entre el 90% y el 100% cuando se trataba tanto al paciente como a la pareja. A continuación, otros investigadores mostraron de forma empírica que para aumentar el cumplimiento del tratamiento podía establecerse una dosis única de 2 gramos por vía oral llegando a un nivel de curación del 100% si se trataba tanto al paciente como a sus parejas, y del 82% al 88% si únicamente se trataba al paciente. Esta segunda opción terapéutica fue considerada la mejor. No obstante, era igualmente eficaz si la dosis única de 2 gramos de metronidazol se administraba por vía rectal (Vázquez et al., 2001).

Considerando que este tratamiento no siempre era eficaz, se pautaron varias alternativas con metronidazol (Vázquez et al., 2001):

- I. Uso tópico de metronidazol en forma de gel. El gel era al 0,75%, es decir, cada 5 gramos de forma farmacéutica había 32,5 mg de metronidazol. Se administraba 2 veces al día durante 7 días. El nivel de curación de este tratamiento era más bajo si no estaba asociado a un tratamiento por vía oral.
- II. Alargamiento del tratamiento. Una de las pautas era administrar metronidazol 21 días a altas dosis (4 gramos/día), sin embargo, esta pauta producía muchos efectos secundarios. Solo era efectivo en el 80% de los casos, pues se producían un gran número de casos refractarios.
- III. Metronidazol por vía intravenosa. Consistía en la administración por vía intravenosa de 500 mg/3 veces al día/7 días a la semana.

Por otro lado, también se abarcaron situaciones especiales que podrían presentar problemas para el uso del metronidazol (Vázquez et al., 2001):

- I. Embarazadas. Se recomendaba no tratar el primer trimestre y después tratar con dosis única de 2 gramos por vía oral cuando hubiera síntomas graves. Como alternativa se podía administrar cotrimazol 100 mg/día en crema intravaginal durante 6 días, aunque su respuesta terapéutica fuese baja (<25%-81%).
- II. Enfermos infectados por VIH. Se recomendó usar las mismas dosis que en una terapia convencional.
- III. Niñas pequeñas. Se pautó administrar 10-30 mg/kg/día siendo el máximo 1g/día cada 8 horas durante un periodo de tiempo de 5 a 8 días. Sin embargo, en aquellas pacientes que tuvieran la infección persistente durante más de 6 semanas, se podría elaborar una suspensión triturando 9 tabletas de 500 mg y mezclándolas con jarabe de cerezas o chocolate en un volumen total de 300 ml, de forma que se obtuviese una suspensión de 15mg/ml de metronidazol. Esta suspensión sería válida durante 60 días.
- IV. Mujer lactante. Se administrarían 2 gramos en dosis única y se cesaría la lactancia durante al menos 24 horas después de la toma de dosis, ya que, el fármaco difunde a la leche materna. La tasa de curación era del 82% si solo se trataba a la paciente, al 98% si se trataba tanto a la paciente como a su pareja.

Con base a las posibles resistencias que pudiesen aparecer al metronidazol o a la posible aparición de efectos adversos fue necesario buscar otras alternativas terapéuticas: cotrimoxazol, furazolidona, paromomicina, sales de zinc, espermicidas, vacunación con *Lactobacillus acidophilus* inactivado, duchas de povidona yodada, supresión del tratamiento estrogénico, sulfanilamida, hidroclorehidro de aminacrina, alantoína, arsénico tópico y nitazoxanida. Cabe destacar que el nivel de curación de todos ellos fue diverso (Tabla 2) (Vázquez et al., 2001).

Compuestos	Nivel de curación (%)	Comentario
<i>Arsénico tópico</i>	NA	Sólo 2 casos curados
<i>Cotrimoxazol</i>	11-81	Bajo nivel en estos años
<i>D-propranolol</i>	NA	No evaluado
<i>Furazolidona</i>	NA	Sólo 1 caso sin éxito
<i>Mebendazol (oral)</i>	NA	Nulo efecto
<i>Nitazoxanida</i>	NA	En experimentación
<i>Nitrofurantoína (oral)</i>	NA	Nulo efecto
<i>Nonoxinol-9</i>	15,4	Baja curación
<i>Paromomicina</i>	37-67	Supositorios o crema
<i>Sulfanilamida</i>	18,6	Baja curación
<i>Supresión tratamiento estrogénico</i>	NA	Sólo un caso
<i>Vacuna</i>	84-100	Baja respuesta
<i>Sales de Zinc</i>	NA	Baja respuesta

NA: no aplicable

**Tabla 2. Nivel de curación de la tricomoniasis con terapias alternativas al metronidazol.** Adaptada de Vázquez et al., 2000.

#### IV.2.2.2. TRATAMIENTO ACTUAL FRENTE A LA TRICOMONIASIS

Actualmente, para el tratamiento de la tricomoniasis se usan comúnmente los derivados del 5-nitroimidazol tanto por vía oral como por vía parenteral. Entre este grupo de fármacos destacan el metronidazol y el tinidazol (Bouchemal et al., 2017). El tinidazol es un nitroimidazol que se introdujo en clínica en 1969 para el tratamiento de infecciones causadas por TV. Una de las ventajas que tiene este fármaco frente al metronidazol es que es curativo a dosis más bajas, por lo que, los efectos secundarios son menos frecuentes, además, de más leves (Raja et al., 2016).

Un hecho importante es que a pesar de que las parejas de personas con tricomoniasis usualmente también están afectadas, a menudo la infección es asintomática, por lo que no suelen buscar tratamiento, pudiendo así reinfestar a la pareja que había sido tratada. Como consecuencia, las parejas sexuales de los pacientes deben ser siempre tratadas (Bouchemal et al., 2017).

Las infecciones por tricomoniasis recurrentes o resistentes se tratan durante períodos más largos de tiempo y con dosis crecientes de metronidazol. El problema de utilizar altas dosis de fármacos es el incremento de la aparición de efectos secundarios, lo que conlleva a la incomodidad del paciente y al fracaso del tratamiento. Ocasionalmente, se han utilizado dosis altas de metronidazol o tinidazol por vía oral durante largos periodos de tiempo junto con la administración intravaginal de fármacos (Bouchemal et al., 2017).

Aunque los compuestos derivados del 5-nitroimidazol son los fármacos más eficaces para el tratamiento de la infección por TV, hay situaciones en las que no se pueden utilizar, tal es el caso de los pacientes con hipersensibilidad al metronidazol o tinidazol. Por esta razón, existen otras alternativas como son: disulfiran; albendazol cuya concentración mínima inhibitoria (IC<sub>50</sub>) contra TV fue de 13,2 µg/ml y 0,899 µg/ml después de 4 y 48 horas de exposición respectivamente o nitazoxanida, la cual demostró una IC<sub>50</sub> de 0,034 µg/ml (Bouchemal et al., 2017).

Todas estas opciones terapéuticas son administradas por vía oral. Sin embargo, también existen distintas formulaciones para su aplicación por vía vaginal en el tratamiento de la tricomoniasis (Bouchemal et al., 2017):

- I. Las tabletas vaginales de metronidazol (500mg) u óvulos se usan comúnmente para el tratamiento de la tricomoniasis vaginal. La pauta establecida es de una aplicación al día durante 10 días.
- II. La terapia combinada de metronidazol con otros fármacos demostró ser una buena alternativa a la administración de metronidazol solo. Por lo que, se usan óvulos o cremas vaginales que tengan la misma dosis de metronidazol (500mg) combinados con nistatina para tratar infecciones vaginales mixtas provocadas por TV y *Candida albicans*.
- III. Otro estudio demostró que en un caso en el que la paciente fue particularmente resistente al metronidazol se trató con 250 mg de paromomicina administrados por vía vaginal durante 5 días, consiguiéndose con éxito una curación completa.
- IV. En otro informe se manifestó que los pacientes resistentes a la paromomicina podían ser tratados con ácido bórico, ya que, un estudio reveló que una mujer que padecía tricomoniasis sintomática se curó después de administrarle ácido bórico intravaginal durante 2 meses, es decir, acidificando el pH vaginal
- V. Durante el embarazo puede administrarse una dosis diaria de 100 mg de clotrimazol por vía intravaginal antes de acostarse durante 14 días para proporcionar a la paciente un

alivio temporal en el primer trimestre de embarazo. Con este tratamiento se obtuvo una tasa de curación del 50%.

Los tratamientos de aplicación tópica normalmente se suelen utilizar como terapia complementaria o en casos particulares de alergias o resistencias. Todas las estrategias anteriormente descritas para la administración local de formulaciones anti-TV se basan en la inclusión de un medicamento en un vehículo (Bouchemal et al., 2017).

#### **IV.2.2.3. POSIBLES FUTURAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS FRENTE A LA TRICOMONIASIS**

El metronidazol es el fármaco de elección en el tratamiento de la tricomoniasis. Sin embargo, la aparición de cultivos de TV resistentes a metronidazol exige la búsqueda de nuevos fármacos para contrarrestar la patogenicidad de estos parásitos. Así el benznidazol mostró resultados similares al metronidazol y, por lo tanto, podría considerarse un candidato potencial en la terapia antitrichomonas (Meneses-Marcel et al., 2018).

De la misma forma se estudió la eficacia del metronidazol clorado (MTZ-Cl) en cepas de TV sensibles y resistentes a metronidazol. Los ensayos de toxicidad in vitro e in vivo demostraron que la nueva molécula propuesta era segura para futuros ensayos clínicos. Además, con el conjunto de los resultados obtenidos se concluyó que el MTZ-Cl tenía un alto potencial tricomonocida y que mejoraba tanto la efectividad como la seguridad del tratamiento en comparación al uso del metronidazol por sí solo (Chacon et al., 2018).

Por último, otra propuesta prometedora para el tratamiento de la tricomoniasis es la inhibición de la enzima glucolítica triosa fosfato isomerasa (TvTIM). En el genoma de TV hay dos genes que codifican para dos isoformas de TvTIM conocida como TvTIM1 y TvTIM2. En base a esto, se llevó a cabo un estudio de cribado virtual de alto rendimiento para buscar moléculas que se unieran específicamente a las isoformas de TvTIM, así se obtuvieron varios compuestos que se unían específicamente a TvTIM2, pues la estabilidad conformacional de esta isoforma es menor. Así la selectividad de los compuestos hacia TvTIM2 explica que mediante distintas interacciones entre compuesto-enzima quedase inhibida la acción enzimática obteniéndose un efecto antiparasitario (Vique-Sánchez et al., 2020).

### IV.2.3 PROFILAXIS

La infección por TV es una ITS, de tal modo que el mejor método de protección frente a la tricomoniasis es el uso del preservativo durante el coito. Sin embargo, el uso del preservativo puede estar limitado en determinados espacios socioculturales debido a creencias religiosas. No obstante, se recomienda el tratamiento concurrente de las parejas sexuales para prevenir la reinfección (Bouchemal et al., 2017).

Otro método profiláctico que ha causado gran interés en personas de alto riesgo para protegerse a sí mismas y a sus parejas sexuales es la vacunación frente a TV. Actualmente, está disponible comercialmente la vacunación contra *Trichomonas foetus* (TF), el cual es un protozoo flagelado similar a TV, pero que infecta al ganado. Dada la similitud entre TF y TV el desarrollo de una vacuna frente a la tricomoniasis humana parece factible, además, tendría un gran impacto, tanto en lo social como en la salud pública (Edmondson et al., 2017). A pesar de los beneficios descritos, el desarrollo de esta vacuna tiene una importante limitación económica.

La circuncisión masculina representa otro medio eficaz para la prevención de la transmisión de TV, pues se ha demostrado que las parejas de hombres circuncidados tienen menos riesgo de infecciones bacterianas y virales que las de los hombres no circuncidados (Weiss et al., 2006). De la misma manera se demostró que la circuncisión masculina reduce el riesgo de transmitir la infección por TV de hombres a mujeres (Sobnwi-Tambekou J et al., 2009). Se cree que este efecto protector se debe a que el espacio subprepuical en los hombres no circuncidados está húmedo promoviendo así la supervivencia de TV (O'Farrell et al., 2006).

Una última alternativa para prevenir las infecciones por TV es la administración vaginal de microbicidas. Estos compuestos son autoadministrados por las mujeres antes de mantener relaciones sexuales, reduciendo así las posibilidades de adquirir infecciones microbianas. De igual forma se ha puesto de manifiesto que los microbicidas pueden limitar las interacciones de TV con las células del hospedador, pues un estudio llevado a cabo en ratones mostró que la aplicación de un gel de metronidazol intravaginal antes de la inoculación de TV en suspensión previno de forma completa la infección en todos los ratones (Lushbaugh et al., 2006).

## V. CONCLUSIONES

---

En virtud de toda la información anteriormente descrita se concluye:

- I. La tricomoniasis es la ITS curable más prevalente a nivel mundial. Esta patología está estrechamente relacionada con entornos socio-económicos marginales, con trastornos importantes de relación y comportamiento.
- II. Los métodos tradicionales de diagnóstico para la tricomoniasis son específicos, pero poco sensibles, de ahí la búsqueda de alternativas que mejoren el diagnóstico de la enfermedad.
- III. Estudios muy recientes han puesto de manifiesto una correlación entre la tricomoniasis y la predisposición de padecer patologías más graves como cáncer de próstata en hombres o cáncer cervical en mujeres. Igualmente, en ambos géneros se correlaciona esta enfermedad con un mayor riesgo de transmisión del VIH.
- IV. El mejor método profiláctico frente a la tricomoniasis es el uso del preservativo durante el coito.
- V. El tratamiento estándar de la tricomoniasis es la administración de derivados 5-nitroimidazólicos (metronidazol o tinidazol) tanto por vía parenteral o tópica como por vía oral. Es conveniente tratar a la persona afectada por el parásito, así como a su pareja sexual para evitar las recidivas que se pudieran ocasionar.
- VI. Las limitaciones del tratamiento actual para la tricomoniasis engloban la aparición de nuevas cepas resistentes a él y las reacciones de hipersensibilidad que este tratamiento puede ocasionar. Como consecuencia, la comunidad científica persiste en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas.



## VI. BIBLIOGRAFÍA

---

- Apt Baruch Werner Louis. Parasitología humana. 1º Ed. España: McGraw-Hill Interamericana de España S.L; 2013.
- Benchimol M, Kachar B, De Souza W. Surface domains in the pathogenic protozoan *Trichomonas foetus*. J Protozool. 1992;39:480–484.
- Benchimol M, Ribeiro K, Mariante R.M, Alderete, J.F. 2001. Structure and division of the Golgi complex in *Trichomonas vaginalis* and *Trichomonas foetus*. Eur J Cell Biol. 2001;80:593–607.
- Benchimol M. *Trichomonas* under Microscopy. Microsc. Microanal. 2004;10:528-550.
- Bouchemal k, Bories C, Loiseau PM. Strategies for prevention and treatment of *Trichomonas vaginalis* infections. Clin Microbiol Rev. 2017;30(3):811-825
- Brugerolle G, Bricheux G, Coffee, G. Centrin protein and genes in *Trichomonas vaginalis* and close relatives. J Euk Microbiol. 2000;47:129–138.
- Carrada-Bravo T. Tricomoniasis vaginal. Informe de un caso y revisión de la literatura. Rev Mex Patol Clin. 2006; 53(3):151-156.
- Chacon MO, Fonseca THS, Oliveira SBV, Alacoque MA, Franco LL, Tagliati CA et al. Chlorinated metronidazole as a promising alternative for treating trichomoniasis. Parasitol Res. 2018;117(5):1333-1340.
- Conrad MD, Gorman AW, Schillinger JA, Fiori PJ, Arroyo R, Malla N, et al. Extensive genetic diversity, unique population structure and evidence of genetic exchange in the sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6:e1573
- Cosar C, Julou L'Activité de l'(hydroxy-2ethyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (8.823 R. P.) vis-à-vis des infections expérimentales à *Trichomonas vaginalis*. Ann Inst Pasteur (Paris). 1959 ;96(2):238–241.
- Cudmore SL, Delgaty KL, Hayward-McClelland SF, Petrin DP, Garber GE. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. Clin Microbiol Rev. 2004;17:783- 793.
- Delgado-Viscogliosi P, Brugerolle G, Viscogliosi E. Tubulin post-translational modifications in the primitive protist *Trichomonas vaginalis*. Cell Motil Cytoskeleton. 1996;33:288–297.
- Despommier DD, Karapelou JW. Parasite Life Cycles. 1º Ed. Estados Unidos. Springer My Copy UK; 1987.
- Diéguez IS. Tricomoniasis: una visión amplia. LATREIA. 2014;27(2):198-205.

- Donders GG, Depuydt, Bogers JP, Vereecken AJ. Association of *Trichomonas vaginalis* and cytological abnormalities of the cervix in low risk women. Plos One. 2013;8(12):e86266
- Dyer B. 1990. Phylum Zoomastigina Class Parabasalia. In: Handbook of Protozoology, Margulis L, Corliss JO, Melkonian M, Chapman DJ (eds). Boston: Massachusetts, pp 252-258.
- Edmondson MA, Joiner KS, Spencer JA, Riddell KP, Rodning SP, Gard JA et al. Impact of a killed *Trichomonas foetus* vaccine on clearance of the organism and subsequent fertility of heifers following experimental inoculation. Theriogenology. 2017;90:245-251.
- Edwards Thomas, Burke Patricia, Smalley Helen, Hobbs Glyn. *Trichomonas vaginalis*: clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. Crit Rev Microbiol. 2016;42(3):406-17.
- Figuerola-Angulo E, Rendón-Gandarilla F, Puente-Rivera J, Calla-Choque J, Cárdenas-Guerra R, Ortega-López J et al. The effects of environmental factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. Microbes Infect. 2012;14:141127.
- Francioli P, Shio H, Roberts R.B, Muller M. Phagocytosis and killing of *Neisseria gonorrhoeae* by *Trichomonas vaginalis*. J Infect Dis. 1983;147:87-94.
- Furtado M.B, Benchimol M. Observation of membrane fusion in the interaction of *Trichomonas vaginalis* with human epithelial cells. Parasitol Res. 1998;84:213-220.
- Gaydos CA, Klausner JD, Pai NP, Kelly H, Coltart C, Peeling RW. Rapid and point-of-care tests for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in women and men. Sex Transm Infect. 2017;93(Suppl 4):S31-S35
- Ginindza TG, Stefan CD, Tsoka-Gwegweni JM, Dlamini X, Jolly PE, Weiderpass E et al. Prevalence and risk factors associated with sexually transmitted infections (STIs) among women of reproductive age in Swaziland.
- Goberna Tricas Josefina. La Enfermedad a lo largo de la historia: Un punto de mira entre la biología y la simbología. Index Enferm. 2004;13(47):49-53
- Hamilton H, Pontiff KL, Bolton M, Bradbury RS, Mathison BA, Bishop H et al. *Trichomonas vaginalis* brain abscess in a neonate. Clin Infect Dis. 2018;66(4):604-607.
- Hearn LE, Whitehead NE, Dunne EM, Latimer WW. Correlates of *Trichomonas vaginalis* among middle age and older adults who use drugs. Subst Use Misuse. 2015;50(12):1501-1509.
- Hobbs MM, Seña AC. Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. Sex Transm Infect. 2013;89(6):434-438.
- Hsin-Chung Lin, Kuo-Yang Huang, Chi-Hsiang Chung, Hsin-An Lin, Rei-Min Chen, Chang-Husei Tsao et al. Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of psychiatric disorders in women: a nationwide population-based cohort study. Parasit Vectors. 2019;12:88.

- IH Han, JH Kim, KS Jang, JS Ryu. Inflammatory mediators of prostate epithelial cells stimulated with *Trichomonas vaginalis* promote proliferative and invasive properties of prostate cancer cells. *Prostate*. 2019;79(10):1133-1146.
- Lehker MW, Alderete JF. Biology of trichomonosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2000;13(1):37-35
- Leitsch D. Recent advances in the *Trichomonas vaginalis* Field. *F1000Res*. 2016; 5.
- Lushbaugh WB, Blossom AC, Shah PH, Banga AK, Jaynes JM, Cleary JD et al. Use of intravaginal microbicides to prevent acquisition of *Trichomonas vaginalis* infection in Lactobacillus-pretreated, estrogenized young mice. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63(5-6):284-9.
- Martínez-Grueiro MM, Montero-Pereira D, Giménez-Pardo C, Nogal-Ruiz JJ, Escario JA, Gómez-Barrio A. 2003. *Trichomonas vaginalis*: Determination of acid phosphatase activity as a pharmacological screening procedure. *J Parasitol*. 2003;89:1076-1077.
- Meites E. Trichomoniasis: the “neglected” sexually transmitted disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(4):755-64.
- Meneses-Marcel A, Merrero-Ponce Y, Ibáñez-Escribano A, Gómez-Barrio A, Escario JA, Barigye SJ et al. Drug repositioning for novel antitrichomonas from known antiprotozoan drugs using hierarchical screening. *Future Med Chem*. 2018;10(8):863-878.
- Menezes CB, Frasson AP, Tasca T. Trichomoniasis – are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide?. *Microb Cell*. 2016;3(9):404-419.
- Monteiro-Leal L.H, Farina M, Benchimol M, Kachar B, De Souza W.Coordinated flagellar and ciliary beating in the protozoon *Trichomonas foetus*. *J Euk Microbiol*. 1995;42:709–714.
- O'Farrell N, Morison L, Moodley P, Pillay K, Vanmali T, Quigley M et al. Association between HIV and subpreputial penile wetness in uncircumcised men in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):69-77.
- Organización Mundial de la Salud. Prevalencia e incidencia de infecciones de transmisión sexual seleccionadas, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, sífilis y *Trichomonas vaginalis*: métodos y resultados utilizados por la OMS para generar estimaciones para 2005, Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud 2011.
- Patel EU, Gaydos CA, Packman ZR, Quinn TC, Tobian AAR. Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among men and women in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;67(2):211-217.
- Poole DN, McClelland RS. Global epidemiology of *Trichomonas vaginalis*. *Sex Transm Infect*. 2014. Feb; 90(1):75.

- Raja IM, Basavareddy A, Mukherjee D, Meher BR, Indian J. Randomized, double-blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis. *Pharmacol.* 2016; 48(6):654-658.
- Ribeiro K.C, Monteiro-Leal L.H, Benchimol M. Contributions of the axostyle and flagella to the closed mitosis of *Trichomonas foetus* and *Trichomonas vaginalis*. *J Euk Microbiol.* 2000;47:481–492.
- Salomón MC, Martínez N, Delgado D, Gonzalez C, Bittar V, Gonzalez Nieves. Prevalencia de *Trichomonas Vaginalis* en trabajadores sexuales. *Med (Buenos Aires).* 2011;71:429-431.
- Seña AC, Mille WCr, Hobbs MM, Schweble JR, Leone PA, Swygard H, et al. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis.* 2007;4:13-22
- Sobngwi-Tambekou J, Taljaard D, Nieuwoudt M, Lissouba P, Puren A. Auvert B. Male circumcision and *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* and *Trichomonas vaginalis*: observations after a randomised controlled trial for HIV prevention. *Sex Transm Infect-* 2009;85(2):116-20.
- Sutcliffe S, Newman SB, Hardick A, Gaydos CA. Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among female US federal prison inmates. *Sex Transm Dis.* 2010;37(9):585-590.
- Van Der Pol B, Kwow C, Pierre-Louis B, Rinaldi A, Salata R, Pai-Lien Chen, et al. Use of an adaptation of a commercially available PCR assay aimed at diagnosis of chlamydia and gonorrhea to detect *Trichomonas vaginalis* in urogenital specimens. *J Infect Dis.* 2008; 197:548-54.
- Vázquez F, García MJ, Pérez F, Palacio V. *Trichomonas vaginalis*: tratamiento y resistencia a nitroimidazoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:114-124.
- Vique-Sánchez JL, Caro-Gómez LA, Briega LG, Benitez-Cardoza CG. Developing a new drug against trichomoniasis, new inhibitory compounds of the protein triosephosphate isomerase. *Parasitol Int.* 2020;76:102086.
- Viscogliosi E, Brugerolle G. Cytoskeleton in *Trichomonas*. II. Immunological and biochemical characterization of the preaxostylar fibres and undulating membranes in the genus *Trichomonas*. *Eur J Protistol.* 1993;29:381–389.
- Viscogliosi E, Brugerolle G. Striated fibers in *Trichomonas*: Costa proteins represent a new class of proteins forming striated roots. *Cell Motil Cytoskeleton.* 1994;29:82–93.
- Waldir E, Rychtera M, Melzoch K, Quilama E, Egoavil E. Producción de ácido láctico por *Lactobacillus plantarum* L10 en cultivos batch y continuo. *Rev. peru. biol.* 2007; 14(2):271-275.

Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis.