

Chancroide (enfermedad de Ducrey)

RESUMEN

Las enfermedades de transmisión sexual son síndromes clínicos causados por diversos patógenos. En este artículo se revisa el chancroide, enfermedad de transmisión sexual ulcerativa que afecta la zona genital y anogenital. Su incidencia se estima en 6 a 7 millones de casos anualmente en todo el mundo, aunque ha disminuido paulatinamente desde 1995. El chancroide ganó importancia por el papel que juega en la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). A poco más de 160 años de su descripción original se cuenta con nuevos métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento que hacen necesaria la actualización constante en este tipo de enfermedades.

Palabras clave: *Haemophilus ducreyi*, chancroide, chancro blando, enfermedad de Ducrey, úlcera genital, enfermedad de transmisión sexual.

Karla Moreno Vázquez,¹ Rosa María Ponce Olivera,² Tom Ubbelohde Henningsen³

¹Dermatóloga, Hospital Ángeles del Pedregal.

²Jefa del servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

³Medicina Interna. Hospital Español.

Chanroid (Ducrey Disease)

ABSTRACT

Sexually transmitted diseases are clinical syndromes caused by diverse pathogens. This paper reviews chancroid, a genital and anogenital ulcerative STD. There have been estimates of an incidence of 6 to 7 million cases worldwide, though these numbers have been declining since 1995. Chancroid has generated a renewed interest because of its capacity to amplify the transmission of HIV. At 160 years from its original description there are new diagnostic methods, prevention and treatment that warrant constant update.

Key words: *Haemophilus ducreyi*, chanroid, soft chancre, Ducrey disease, genital ulcer, sexually transmitted disease.

Aceptado: octubre 2013

Recibido: noviembre 2013

Correspondencia

Dra. Karla Moreno Vázquez
Camino a Santa Teresa 1055
10700 México, DF
karlymv@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Moreno-Vázquez K, Ponce-Olivera RM, Ubbelohde-Henningsen T. Chancroide (enfermedad de Ducrey). Dermatol Rev Mex 2014;58:33-39.

Las enfermedades de transmisión sexual son síndromes clínicos causados por diversos patógenos, como bacterias, virus, hongos o parásitos, que son adquiridos y transmitidos a través de la actividad sexual.¹ Los agentes patógenos adquiridos por transmisión sexual son más de 35 y cada uno puede tener múltiples subtipos que pueden causar diversas manifestaciones clínicas. La prevalencia y distribución de las enfermedades de transmisión sexual dependen de la conducta del individuo y de sus parejas sexuales.² Se estima que 12 millones de personas son infectadas cada año en todo el mundo.³ En este artículo se revisa el chancroide, enfermedad ulcerativa que afecta las zonas genital y anogenital.

HISTORIA

Hipócrates reconoció que sólo algunas enfermedades genitales ulceradas se acompañaban de bubones; mientras que Celso dividió las úlceras en limpias y secas o húmedas y purulentas. En 1852, Leon Bassereau describió por primera vez al chancroide como una entidad separada de la sífilis.⁴ En 1889, Auguste Ducrey, médico dermatólogo italiano, realizó, en la Clínica de Enfermedades de la Piel y Sífilis de la Universidad de Nápoles, autoinoculaciones en los antebrazos de sus pacientes del exudado de sus propias úlceras y mantuvo la zona estéril con un vidrio de reloj pegado al antebrazo. Describió un estreptobacilo –que no teñía con tinción de Gram (pero sí con tinción de carbolfucsina, tinción de violeta de genciana y metil violeta), corto y con terminaciones redondas– como el causante del chancroide; sin embargo, no tuvo éxito para aislar al organismo *in vitro*.⁵ Los trabajos de Unna y Krefting confirmaron estos hallazgos.⁶ Existe controversia acerca de quién aisló por primera vez *Haemophilus ducreyi*, pero se atribuye a Lenglet en 1898, Bezancon, Griffin y LeSourd en 1900, Petesen en 1895, Istoanamov y Akopiants en 1897 y Ronald y Albritton en 1984.⁵ Otros, como Tomaszewski, confirmaron los postulados

de Koch al cultivar, reinocular y confirmar la existencia de la bacteria.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

El chancroide, chancro blando o enfermedad de Ducrey es una enfermedad de transmisión sexual ulcerosa genital, causada por una bacteria gram-negativa, anaerobia, facultativa, estreptobacilo, llamada *Haemophilus ducreyi*. Fue una entidad endémica hasta el siglo XX y actualmente es más común en el Caribe, África y Asia, donde es el agente causal de 23 a 56% de las úlceras en la zona genital.⁷ Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estiman 6 a 7 millones de casos anualmente en todo el mundo, pero debido al difícil diagnóstico y a la falta de una prueba diagnóstica disponible se desconoce el número exacto.⁸ Se sabe, por ejemplo, que es rebasada por el herpes como la enfermedad ulcerativa de transmisión sexual más prevalente. La tasa de transmisión por actividad sexual es alta, pero se desconoce el valor exacto. La probabilidad de transmisión del chancroide de un paciente infectado a otro, en una sola exposición sexual, es de 0.35%.⁹ Es un agente patógeno que sólo infecta a los humanos, predomina en pacientes heterosexuales, con una razón de hombre:mujer de 3:1 en zonas endémicas y de 25:1 en brotes en ciudades en desarrollo.¹⁰

Diversos estudios reportaron que la infección por chancroide es más frecuente en hombres no circuncidados.¹¹

PATOGÉNESIS

Los traumatismos o microabrasiones en la piel o en la mucosa son la vía de entrada de esta bacteria. El inóculo necesario para que ocurra infección es de 10,000.⁴ Una vez establecida la infección, el huésped responde con un infiltrado de polimorfonucleares y macrófagos. Durante la infección microbiana, los macrófagos son pola-

rizados a activación clásica (M1) o a activación alternativa (M2), en respuesta a los componentes de los microorganismos. La adecuada polarización de estos macrófagos es crítica para destruir a la bacteria. *Haemophilus ducreyi* induce la producción de interleucina 10 por los monocitos derivados de los macrófagos; esta interleucina juega un papel importante en la modulación de los fenotipos y en la función fagocítica de los macrófagos. En este caso polariza a las células M2 para que inicien la fagocitosis de la bacteria.¹² *Haemophilus ducreyi* tiene diversos factores de virulencia para resistir los mecanismos de defensa del huésped, como la expresión del grupo de proteínas LspA1 y LspA2, que contribuyen a un efecto antifagocítico;¹³ también expresa la proteína de membrana externa, resistente al suero DsrA, que promueve la adherencia de la bacteria al tejido y protección contra la cascada del complemento, bloqueando el depósito en la superficie de IgM y los componentes del complemento.¹⁴ La lipoproteína de unión con el fibrinógeno FgbA contribuye a la virulencia de este patógeno en los humanos y promueve el depósito de fibrina para proteger la superficie de la bacteria.¹⁵ Otro mecanismo importante de virulencia de *Haemophilus ducreyi* es la expresión de un transportador de afluencia que protege a la bacteria de ser aniquilada por los péptidos antimicrobianos.¹⁶ Diversos genes regulatorios coordinan la expresión de los factores de virulencia durante la enfermedad; se han identificado 531 de éstos. Las células dendríticas y las células NK pueden estar implicadas en la infección resultante en los pacientes.¹⁷

CUADRO CLÍNICO

El periodo de incubación es corto, entre tres y siete días,⁵ sin síntomas prodrómicos. La lesión inicial es una pápula, con un halo eritematoso, edematosa; posteriormente, a los dos a tres días se forma una pústula; generalmente las pápulas y pústulas no son dolorosas. Después se

inicia la formación de una úlcera blanda, con bordes indeterminados; la base está formada por tejido de granulación friable, cubierta por un exudado necrótico, purulento, de color gris amarillento.^{7,18} Las úlceras chancroides son muy vasculares y su base friable sangra con facilidad. Al formarse las úlceras, los pacientes tienen dolor moderado a severo; las úlceras pueden ser múltiples en 50% de los casos y persistir durante meses si no son tratadas.¹⁹ Los pacientes tienen linfadenopatía generalmente unilateral, dolorosa, que progresa y forma un bubón inguinal, fluctuante, que puede tener rotura espontánea con fistulización cutánea al exterior.⁷ La formación de linfadenopatía y bubones se observa de manera menos frecuente en mujeres.⁵ Éstas pueden referir otros síntomas, como leucorrea, sangrado leve, disuria, urgencia, frecuencia en la micción y dispareunia.^{18,19}

En la bibliografía se mencionan diversos tipos de úlceras: las gigantes, que son mayores a 2 cm; las úlceras serpiginosas, que se forman cuando se juntan úlceras pequeñas; las foliculares (*le chancre mou folliculaire*), que se originan en el folículo piloso; las úlceras enanas (*formes naines*), que varían en tamaño, de 0.1 a 0.5 cm, son redondas, poco profundas, tienen el aspecto de lesiones herpéticas, pero se distinguen como chancroides por tener una base irregular y bordes puntiagudos hemorrágicos. El chancroide transitorio (*chancre mou volant*), en el que la ulceración evoluciona de manera muy rápida, de 4 a 6 días, y son seguidas de linfadenitis; esta forma de chancroide es difícil de diferenciar del linfogranuloma venéreo. El chancroide papular (*ulcus molle elevatum*) inicia como una pápula y después se ulcera, se eleva sobre todo en los bordes, semeja las lesiones de condiloma acuminado y sífilis secundaria.⁵ Las lesiones se pueden localizar, en el hombre, en el prepucio, el frenillo, el glande, el surco coronal y balanoprepucial; y en la mujer, en el periné, los labios, el introito, el vestíbulo, las

paredes vaginales, el cuello uterino y la región perianal.^{7,18} Se reportaron lesiones extragenitales debido a la autoinoculación, en las mamas, los dedos, las caderas y la mucosa oral.¹⁹

CHANCROIDE Y VIH

Las interacciones y complicaciones entre las enfermedades de transmisión sexual y el VIH originaron interés en todo el mundo. Las úlceras chancroides alteran la integridad de la mucosa y dan origen a un portal de entrada para el virus del VIH. *Haemophilus ducreyi* incrementa la presencia y activación de células susceptibles al VIH en el aparato genital; también se observó aumento en la expresión del receptor CCR-5 en los macrófagos, que da como resultado mayor susceptibilidad a la invasión por VIH. Las células T específicas estimulan los antígenos, originando aumento de la replicación viral. Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos del chancroide también pueden esparcir la infección por el VIH.⁷

Los efectos del VIH en el chancroide son: prolongación del tiempo de incubación de la bacteria, incremento en el número de úlceras genitales, predominio de las úlceras gigantes, persistentes, profundas y muy penetrantes. La afección extragenital se observa de manera frecuente y los sitios afectados son la cadera, el ano, el abdomen, las manos, las mamas y la boca. El tratamiento en estos pacientes generalmente fracasa.^{7,20,21}

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar una historia clínica detallada, el paciente tendrá antecedentes de una relación sexual, alguna úlcera con bordes indeterminados, base con exudado, purulento, color gris amarillento, con dolor moderado a severo, linfadenopatía o bubón unilateral y fluctuante.

Microscopia: microorganismo pequeño, gram-negativo. No se recomienda, debido a su baja sensibilidad y especificidad.²²

Cultivo: es una bacteria muy difícil de cultivar; pocos laboratorios clínicos lo realizan; las muestras deben ser tomadas con un hisopo del fondo de la úlcera, previo lavado con solución salina; se utiliza un medio de transporte para que la bacteria sobreviva (Amies o Stuart); el material que se obtiene por punción y aspiración de los bubones es menos sensible que el de las úlceras. El diagnóstico definitivo del chancroide requiere la identificación de *Haemophilus ducreyi* en el medio de cultivo; la sensibilidad de esta prueba diagnóstica es de 75% aproximadamente y es de utilidad para conocer la susceptibilidad antimicrobiana.²³

Prueba de ácidos nucleicos: es excelente para demostrar *Haemophilus ducreyi* en material clínico; no necesita medio de transporte y tiene mayores rangos de positividad que el medio de cultivo. Pocos laboratorios la tienen implementada para el diagnóstico de chancroide.

Serología: varios estudios demostraron que la detección de anticuerpos contra *Haemophilus ducreyi* no es apropiada para el diagnóstico de chancroide en fase aguda,²⁴ pero sí es de utilidad en el aspecto epidemiológico como método de seguimiento en infecciones pasadas.

Reacción en cadena de la polimerasa: es el método diagnóstico de elección, ya que es una prueba rápida, sensible y superior a las demás.^{19,25}

De acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades,²⁶ puede realizarse un diagnóstico probable de chancroide si se cumplen los siguientes criterios:

1. El paciente tiene una o más úlceras dolorosas en la zona genital.

2. El paciente no tiene evidencia de infección por *Treponema pallidum* con la detección por microscopia de campo oscuro o por serología; estos estudios deben realizarse al menos siete días después de la aparición de las úlceras.
3. La manifestación clínica, la apariencia de las úlceras genitales y la linfadenopatía que sean típicas de chancroide.
4. Prueba negativa para el virus de herpes simple, realizada en el exudado de las úlceras.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El chancroide forma parte del grupo de enfermedades genitales ulcerosas, por lo que es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras afecciones que también cursan con este tipo de úlceras infecciosas, como: herpes simple, sífilis, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, infección por hongos o por otras bacterias, y las no infecciosas, como: síndrome de Behçet, eritema pigmentado fijo, psoriasis, traumatismo sexual y granulomatosis de Wegener.²⁷

TRATAMIENTO

Se recomiendan diversos esquemas de antibióticos; la guía europea de tratamiento de chancroide de 2011 propone lo siguiente:²³

Primera línea: ceftriaxona, dosis única intramuscular de 250 mg. La respuesta generalmente es buena; otra alternativa es azitromicina, dosis única de 1 g, que es igual de eficiente.²

Segunda línea: ciprofloxacino, 500 mg cada 12 horas durante tres días o eritromicina, 500 mg cada 6 a 8 horas durante siete días.

No se recomienda la tetraciclina, amoxicilina o trimetoprim-sulfametoxazol, porque la mayor

parte de las cepas son resistentes a estos tratamientos antes muy comunes.

La azitromicina y la ceftriaxona tienen la ventaja de ser de dosis única, con menores costos y adecuado apego al tratamiento por parte del paciente.

Hace poco se publicó un estudio con resveratrol, que es una fitoalexina presente en las plantas con efecto antibacteriano; el estudio concluyó que puede administrarse potencialmente vía tópica para prevenir el chancroide.²⁸

Los pacientes con bubones fluctuantes manifiestan alivio del dolor con el drenaje de las lesiones, mismo que debe realizarse con un abordaje superior para evitar que el contenido de pus se riegue y la formación de fístulas;⁷ siempre debe realizarse como tratamiento coadyuvante con el antibiótico. Es importante que las parejas sexuales también sean examinadas y tratadas.

Se debe dar seguimiento posterior al tratamiento en todos los pacientes diagnosticados con chancroide para estar seguros del éxito del tratamiento y del alivio de los síntomas entre 3 y 7 días; no es necesario realizar estudios para documentar que ya no hay infección. Se evaluará la adecuada curación de las lesiones en los pacientes con VIH y no circuncidados, ya que en ellos la curación es mucho más lenta; es necesario documentar si existe falla en el tratamiento para considerar si hay resistencia antimicrobiana, reinfección, otros diagnósticos o que el paciente tiene un cuadro de inmunodeficiencia.

CONCLUSIÓN

Las enfermedades de transmisión sexual son un problema de salud pública en todo el mundo. La enfermedad de Ducrey persiste como una de las más frecuentes e interviene en la propagación del VIH. Debido a lo difícil del cultivo se

actualizaron los métodos diagnósticos y tratamientos disponibles. Se sugiere la actualización constante de todo el personal de salud, independientemente del área de especialidad, ya que las enfermedades de transmisión sexual repercuten en todas las especialidades.

REFERENCIAS

1. Apers L, Crucitti T, Verbrugge R, Vandenbruaene M. Sexually transmitted infections: What's new? *Acta Clin Belg* 2012;67:154-159.
2. Shim BS. Current concepts in bacterial sexually transmitted diseases. *Korean J Urol* 2011;52:589-597.
3. Mabey D. Epidemiology of STIs: worldwide. *Am J Med* 2010;38:216-219.
4. Hammond GW. A history of the detection of *Haemophilus ducreyi*, 1889-1979. *Sex Transm Dis* 1996;23:93-96.
5. Morse S. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:137-157.
6. Albritton WL. Biology of *Haemophilus ducreyi*. *Microbiol Rev* 1989;53:377-389.
7. Mohammed TT, Olumide YM. Chancroid and human immunodeficiency virus infection-a review. *Int J Dermatol* 2008;47:1-8.
8. Steen R, Shrestha P. Can treatable sexually transmitted infections be eliminated from South-East Asia Region? *Commun Dis News* 2008;5:1-2.
9. Spinola, SM. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm, WE, et al, eds. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill 2008:689-700.
10. Spinola SM, Wild LM, Apicella MA, Gaspari AA, et al. Experimental human infection with *Haemophilus ducreyi*. *J Infect Dis* 1994;169:1146-1150.
11. Weiss HA, Thomas SL, Munabi Sk, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2006;82:101-110.
12. Li W, Katz BP, Spinola SM. *Haemophilus ducreyi*-induced interleukin-10 promotes a mixed M1 and M2 activation program in human macrophages. *Infect Immun* 2012;80:4426-4434.
13. Vakevainen M, Greenberg S, Hansen EJ. Inhibition of phagocytosis by *Haemophilus ducreyi* requires expression of the LspA1 and LspA2 proteins. *Infect Immun* 2003;71:5994-6003.
14. Elkins C, Morrow KJ, Olsen B. Serum resistance in *Haemophilus ducreyi* requires outer membrane protein DsrA. *Infect Immun* 2000;68:1608-1619.
15. Bauer ME, Townsend CA, Doster RS, Fortney KR, et al. A fibrinogen-binding lipoprotein contributes to the virulence of *Haemophilus ducreyi* in humans. *J Infect Dis* 2009;199:684-692.
16. Mount KLB, Townsend CA, Bauer ME. *Haemophilus ducreyi* is resistant to human antimicrobial peptides. *Antimicrob Agent Chemother* 2007;51:3391-3393.
17. Bauer ME, Fortney KR, Harrison A, Janowicz DM, et al. Identification of *Haemophilus ducreyi* genes expressed during human infection. *Mycrobiology* 2008;154:1152-1160.
18. Calderon Jaimes E. Diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones de transmisión sexual. *Rev Fac Med UNAM* 2002;45:110-117.
19. Inamadar AC, Palit A. Chancroid: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;68:5-9.
20. King R, Choudhri SN, Nasio J, et al. Clinical and *in-situ* cellular responses to *Haemophilus ducreyi* in the presence or absence of VIH infection. *Int J STD* 1998;9:531-536.
21. Brown TJ, Yenmoore A, Tying SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:511-532.
22. Jones CC, Rosen T. Cultural diagnosis of chancroid. *Arch Dermatol* 1991;127:1823-1827.
23. Kemp M, Christensen JJ, Lautenschlager S, Vall-Mayans M, et al. European guideline for the management of chancroid 2011. *Int J STD AIDS* 2011;22:241-244.
24. Al-Tawfiq JA, Palmer KL, Chen CY, Haley JC, et al. Experimental infection of human volunteers with *Haemophilus ducreyi* does not confer protection against subsequent challenge. *J Infect Dis* 1999;79:1283-1287.
25. ALFA M. The laboratory diagnosis of *Haemophilus ducreyi*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:31-34.
26. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110.
27. Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. *Am Fam Physician* 2012;85:254-262.
28. Nawrocki EM, Bedell HW, Humphreys TL. Resveratrol is cidal to both classes of *Haemophilus ducreyi*. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:477-479.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál patógeno es el causante del chancroide?
 - a) *Treponema pallidum*
 - b) *Haemophilus ducreyi*
 - c) *Chlamydia trachomatis*
 - d) *Klebsiella granulomatis*
2. ¿Cuál es el periodo de incubación?
 - a) 20 a 40 días
 - b) 50 a 60 días
 - c) 3 a 7 días
 - d) 60 a 70 días
3. La infección por *H. ducreyi* es más frecuente en:
 - a) mujeres diabéticas
 - b) hombres diabéticos
 - c) hombres no circuncidados
 - d) mujeres postmenopáusicas
4. La lesión inicial del chancroide es:
 - a) vesícula
 - b) pústula
 - c) cicatriz
 - d) pápula
5. La lesión característica de esta enfermedad es:
 - a) úlcera dolorosa
 - b) vesículas en racimos
 - c) cicatrices múltiples
 - d) pústulas agrupadas
6. ¿Cuál es la prueba diagnóstica más rápida y sensible?
 - a) cultivo
 - b) serología
 - c) PCR
 - d) microscopia
7. Uno de los diagnósticos diferenciales que debemos tomar en cuenta es:
 - a) sífilis
 - b) linfogranuloma venéreo
 - c) herpes simple
 - d) todas las anteriores
8. El tratamiento de elección de primera línea es:
 - a) ceftriaxona o azitromicina
 - b) amoxicilina o trimetoprim-sulfametoxazol
 - c) ciprofloxacino o eritromicina
 - d) tetraciclina o doxiciclina
9. La dosis recomendada y vía de administración de ceftriaxona son:
 - a) 250 mg vía intramuscular, 3 dosis
 - b) 250 mg vía intramuscular, dosis única
 - c) 250 mg vía oral cada 8 h durante 7 días
 - d) 250 mg vía oral cada 12 h durante 5 días
10. La dosis recomendada de azitromicina es:
 - a) 500 mg, dosis única
 - b) 1g, 3 dosis
 - c) 1g, dosis única
 - d) 500 mg cada 8 h durante 7 días

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2014, una por una o todas juntas, a la siguiente dirección:

Dermatología Revista Mexicana

José Martí 55, colonia Escandón, CP 11800, México, DF.

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 30 de enero de 2015.