



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

NECESIDAD DE UN PROGRAMA DE TAMIZAJE PARA CHLAMYDIA
TRACHOMATIS PARA COLOMBIA

ANGELA MARIA CAMACHO CALIXTO

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2012



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

NECESIDAD DE UN PROGRAMA DE TAMIZAJE PARA CHLAMYDIA
TRACHOMATIS PARA COLOMBIA

ANGELA MARIA CAMACHO CALIXTO

Trabajo de Investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Administración en Salud Pública

Mc. Salud Publica, candidata a PhD Roció Robledo Martínez

Área de Énfasis:

Administración de Servicios de Salud

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Salud Pública

Bogotá, Colombia

2012

RESUMEN

En el mundo, la infección *Chlamydia trachomatis* es la infección bacteriana de transmisión sexual más común. En la mayoría de los casos la infección es asintomática, lo que hace difícil su detección. Este microorganismo puede colonizar el tracto genital superior, causando inflamación y cicatrización en estos órganos tanto en mujeres como en hombres.

La intervención actual para la detección y tratamiento de la *Chlamydia trachomatis* en el mundo no es generalizada, en cambio de esto encontramos que en América Latina y Colombia no encontramos programas que garanticen la detección de *chlamydia trachomatis*, en estadios tempranos o asintomáticos.

En esta monografía se describe la Importancia y Problemática en salud pública que tienen las Infecciones de Transmisión Sexual y por ende el protagonismo que tiene la *Chlamydia trachomatis*. Se encuentra una descripción de la historia natural de enfermedad, una descripción epidemiológica (prevalencia e incidencia) y por último la intervención actual de diferentes sistemas de salud ante la problemática de Infección por *Chlamydia trachomatis*.

PALABRAS CLAVES: *Chlamydia trachomatis*, Infecciones de Transmisión Sexual, Colombia.

ABSTRACT

Worldwide, Chlamydia trachomatis infection is bacterial infection most common sexually transmitted. In most cases the infection is asymptomatic, making detection difficult. This microorganism can colonize the upper genital tract, causing inflammation and scarring in these organs in both women and men.

The current intervention for the detection and treatment of Chlamydia trachomatis in the world is not widespread, instead of this we find that in Latin America and Colombia are not programs that ensure the detection of Chlamydia trachomatis, or asymptomatic in early stages.

This monograph describes the importance and Issues in Public Health with Sexually Transmitted Infections and therefore the leadership that has the Chlamydia trachomatis. It is a description of the natural history of disease, an epidemiological description (prevalence and incidence) and finally the current intervention of different health systems to the problems of Chlamydia trachomatis.

KEYWORDS: Chlamydia trachomatis, Sexually Transmitted Infections, Colombia.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

1. INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

- 1.1. Efectos de las ITS en la salud de la mujer y desenlace del embarazo
- 1.2. ITS y VIH. Síndromes causados por las ITS
- 1.3. Prevención de las ITS

2. INFECCIÓN POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS.

- 2.1. Chlamydia Trachomatis, ITS de mayor prevalencia en el mundo
- 2.2. Historia Natural de la Enfermedad
- 2.3. Métodos de diagnóstico tradicionales
- 2.4. Complicaciones de infección por Chlamydia Trachomatis
- 2.5. Infección por Chlamydia Trachomatis durante el embarazo
- 2.6. Tratamiento de infección por Chlamydia Trachomatis
 - 2.6.1 En el mundo
 - 2.6.2 En Estados Unidos
 - 2.6.3 En el Reino Unido
 - 2.6.4 En Latinoamérica
 - 2.6.5 En Colombia
- 2.7. Epidemiología de infección por Chlamydia Trachomatis
 - 2.7.1. En el Mundo
 - 2.7.2. Estados Unidos
 - 2.7.3. Reino Unido
 - 2.7.4. Latinoamérica
 - 2.7.5. Colombia

3. ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS

- 3.1 En Estados Unidos
- 3.2 En el Reino Unido
- 3.3 En Latinoamérica y Colombia

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

Esta investigación llamada Necesidad de un programa de tamizaje para Chlamydia Trachomatis para Colombia, surge de encontrar en diferentes espacios las Infecciones de Transmisión Sexual como un problema de Salud Pública. Después del Virus de Inmunodeficiencia Humana y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA), la Chlamydia trachomatis ocupa el siguiente puesto como la infección de Transmisión Sexual de mayor prevalencia a nivel mundial.

Esta Monografía pretende aproximarse a evidenciar la necesidad de un programa de tamizaje para la detección de infección por Chlamydia Trachomatis para Colombia.

En el mundo, la infección Chlamydia trachomatis es la infección bacteriana de transmisión sexual más común. En la mayoría de los casos la infección es asintomática, lo que hace difícil su detección. Este microorganismo puede colonizar el tracto genital superior, causando inflamación y cicatrización en estos órganos tanto en mujeres como en hombres. Según la OMS en su estrategia para la prevención y el control de las ITS para el 2006 al 2015 todos los días, casi un millón de personas contraen una infección de transmisión sexual (ITS), como la causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esas infecciones dan lugar a síntomas agudos, infecciones crónicas y graves consecuencias al cabo de cierto tiempo, como infertilidad, embarazo ectópico, cáncer cervicouterino y defunciones prematuras de lactantes y adultos. La presencia de otras ITS como sífilis, chancroide o infección genital por virus del herpes simple aumenta enormemente el riesgo de contraer o transmitir el VIH. Nuevas investigaciones parecen indicar que se da una interacción muy importante entre la infección muy temprana por VIH y otras ITS. Esa interacción podría explicar un 40% o más de los casos de transmisión del VIH. A pesar de la evidencia acumulada, los esfuerzos para controlar la propagación de las ITS han perdido impulso en los últimos cinco años pues los esfuerzos se han reorientado hacia las terapias contra el VIH.

La intervención actual para la detección y tratamiento de la Chlamydia trachomatis en el mundo no es generalizada, en América Latina y Colombia no encontramos

programas que garanticen la detección de chlamydia trachomatis, en estadios tempranos o asintomáticos.

En Estados Unidos el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) cuenta con la División de Prevención de ETS (DSTDP).

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) continúan siendo uno de los principales desafíos de la salud pública de los Estados Unidos (EE. UU.). Los CDC calculan que hay aproximadamente 19 millones de nuevos contagios de ETS por año. Se informó un total de 1.5 millones de casos de clamidia y gonorrea a los CDC en 2009, lo que convierte a estas enfermedades en las dos enfermedades infecciosas informadas con más frecuencia en los Estados Unidos. Las adolescentes de entre 15 y 19 años y las mujeres jóvenes de 20 a 24 años son las más afectadas por estas dos enfermedades. El mayor número de casos informados de clamidia y gonorrea en 2009 se dio entre las mujeres de estos dos grupos etarios. Esto refleja probablemente una combinación de factores, incluyendo diferencias biológicas que hacen que las mujeres tengan un mayor riesgo de padecer ETS que los hombres, además de una mayor frecuencia de exámenes para detectar ETS entre las mujeres.

La clamidia continúa siendo la enfermedad infecciosa informada con más frecuencia en los Estados Unidos. Se informaron más de 1.2 millones de casos de clamidia (1,244,180) a los CDC en 2009, el mayor número de casos informados a los CDC de una enfermedad. Las mujeres, especialmente las jóvenes y las que pertenecen a minorías, son las más duramente afectadas por la clamidia. Los CDC recomiendan un examen médico anual para la detección de clamidia a las mujeres jóvenes menores de 26 años.

Los CDC recomiendan pruebas de clamidia cada año de todas las mujeres sexualmente activas de 25 o más jóvenes, las mujeres mayores con factores de riesgo para las infecciones por clamidias (aquellos que tienen una nueva pareja sexual o múltiples parejas sexuales), y todas las mujeres embarazadas. Una evaluación adecuada del riesgo sexual por parte de un proveedor de cuidado de la salud siempre debe llevarse a cabo y puede indicar un examen más frecuencia en ciertas mujeres.

En el Reino Unido la *Chlamydia trachomatis* es la infección genital más común de transmisión sexual (ITS) diagnosticada y tratada en el Reino Unido. Las tasas más altas se observan en los hombres, principalmente jóvenes y mujeres menores de 25 años. La infección genital por clamidia es un problema importante de salud sexual y reproductiva, ya que del 10-40% de las mujeres tratadas infectadas desarrollan enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). Una proporción significativa de los casos (70% de las mujeres y el 50% de los casos masculinos) son asintomáticos y por lo tanto son susceptibles de ser detectados, poniendo a las mujeres en mayor riesgo de desarrollar EPI.

El Programa Nacional de Clamidia en Inglaterra (NCSP en inglés) se estableció en 2003 con el objetivo de controlar la clamidia a través de la detección precoz y el tratamiento de la infección asintomática, lo que impide la aparición de secuelas y reducir la transmisión en adelante de la enfermedad. La infección genital por *Chlamydia trachomatis* es la infección de transmisión sexual diagnosticada con mayor frecuencia en medicina genitourinaria Ingles (GUM) clínicas. Prevalencia de la infección es más alta en los adultos jóvenes sexualmente activos, especialmente los menores de 25 años. La infección no tratada puede tener graves consecuencias a largo plazo, especialmente para las mujeres, en los que puede conducir a la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), embarazo ectópico e infertilidad por factor tubario. En los hombres puede dar lugar a la uretritis y la epididimitis y en los hombres y las mujeres pueden conducir a la artritis. Dado que muchas infecciones son asintomáticas, una gran proporción de los casos permanecen sin diagnosticar, aunque la infección puede diagnosticarse fácilmente y tratarse eficazmente.

1. INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Según estimaciones hechas por la (1), cada año se producen en el mundo 448 millones de nuevos casos de ITS curables (sífilis, gonorrea, clamidiasis y tricomoniasis) en adultos de 15 a 49 años. En esta cifra no se incluyen las infecciones por el VIH y otras ITS que siguen afectando la vida de las personas y las comunidades en todo el mundo. En los países en desarrollo, las ITS y sus complicaciones se encuentran entre las cinco primeras categorías de enfermedades que llevan a los adultos a buscar asistencia sanitaria.

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un problema de salud pública en los países en vías de desarrollo debido a la infertilidad, discapacidad a corto plazo, las consecuencias médicas y psicológicas para miles de hombres, mujeres y niños. (2). Las consecuencias de las ITS son dramáticas si se tiene en cuenta su contribución potencial a la transmisión de la infección por VIH (3).

Los estudios epidemiológicos de vigilancia sobre las poblaciones vulnerables son claves debido a la información que suministran para los programas de prevención e intervención. La OMS y ONU-SIDA (4) consideran que la vigilancia de las ITS es un componente insustituible de los sistemas de vigilancia del VIH-SIDA. OMS considera cuatro elementos cruciales en la vigilancia de las ITS: notificación de casos, medición de la prevalencia y monitoreo, evaluación de la etiología de los síndromes de las ITS y el monitoreo de la resistencia a los antimicrobianos. (5)

En América Latina y el Caribe, la información epidemiológica sobre la magnitud del problema de las ITS es escasa y esta limitada a un pequeño número de estudios y datos oficiales incompletos de los países de la región. (6)

Hay más de 30 agentes patógenos bacterianos, víricos y parasitarios que pueden transmitirse por vía sexual (7). Aunque las infecciones de transmisión sexual se transmiten principalmente durante las relaciones sexuales, también pueden pasar de la madre al hijo durante el embarazo o el parto, o a través de productos

sanguíneos o transferencia de tejidos, así como ocasionalmente por otras vías no sexuales.

Estas infecciones, entre las que figura la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que lleva al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), están reconocidas como grave problema de salud pública desde hace muchos años. En el cuadro 1 (8) se muestran algunos de los organismos patógenos que más comúnmente se transmiten por vía sexual y las enfermedades que causan.

Se calcula que todos los años se producen más de 340 millones de casos nuevos curables, como la infección por *Treponema pallidum* (sífilis), e infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*, entre hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 15 y los 49 años; la mayor proporción se observa en Asia meridional y sudoriental, seguida por el África subsahariana y por América Latina y el Caribe (9)

También se producen todos los años millones de infecciones de transmisión sexual atribuibles principalmente a VIH, herpes virus humanos, papiloma virus humanos y virus de la hepatitis B. A escala mundial, todas estas infecciones suponen una inmensa carga sanitaria y económica, especialmente para los países en desarrollo, en los que representan el 17% de las pérdidas económicas provocadas por la falta de salud (10).

La infección por el virus del herpes simple de tipo 2 es la principal causa de úlceras genitales en los países en desarrollo. Los datos procedentes del África subsahariana muestran que el 30%–80% de las mujeres y el 10%–50% de los varones están infectados. Entre las mujeres de América central y América del Sur, la prevalencia de este virus varía entre el 20% y el 40%.

En los países asiáticos en desarrollo, la prevalencia en la población general se encuentra entre el 10% y el 30%. En los Estados Unidos de América, la prevalencia de la infección viral entre personas de 14 a 49 años es del 19% (11), y en todo el mundo, las tasas de seropositividad son uniformemente mayores entre las mujeres que entre los hombres y aumentan con la edad (11) La infección por el virus del herpes simple de tipo 2 desempeña un papel importante en la transmisión del VIH.

Un estudio realizado en Mwanza (República Unida de Tanzania) mostró que el 74% de las infecciones por VIH entre varones y el 22% entre mujeres podían atribuirse a la presencia del virus del herpes simple de tipo 2 (12).

El papilomavirus humano es otro importante agente patógeno causante de infecciones de transmisión sexual de origen vírico. Provoca anualmente unos 500 000 casos de cáncer cervicouterino y 240.000 defunciones, principalmente en países de escasos recursos (13).

El virus de la hepatitis B, que puede transmitirse por vía sexual y por el uso compartido de jeringuillas, por transfusión sanguínea y de la madre al hijo, produce una cifra estimada de 350 millones de casos de hepatitis crónica y al menos un millón de defunciones al año por cirrosis hepática y cáncer de hígado (14). Existe una vacuna para prevenir la infección por virus de la hepatitis B y reducir así la incidencia de cáncer de hígado (15) (16).

Si se mantienen las tendencias sociales, demográficas y migratorias, la población expuesta a infecciones de transmisión sexual seguirá aumentando espectacularmente. (7)

La carga de morbilidad es particularmente pesada en el mundo en desarrollo, pero también en los países industrializados cabe prever un aumento de la carga de morbilidad debido a la prevalencia de infecciones víricas incurables, a las tendencias en el comportamiento sexual y al incremento de los viajes.

Los costos socioeconómicos de estas infecciones y de sus complicaciones son considerables, puesto que figuran entre las 10 razones principales de las visitas a centros de atención de salud en la mayoría de los países en desarrollo y consumen importantes recursos tanto de los presupuestos sanitarios nacionales como de los ingresos familiares.

La atención de las secuelas supone una parte importante de los costos de atención terciaria, en servicios de detección y tratamiento del cáncer cervicouterino, gestión de las hepatopatías, investigación de la infertilidad, atención de la morbilidad perinatal, ceguera infantil, enfermedades pulmonares en niños y dolor pélvico crónico en mujeres.

Los costos sociales incluyen conflictos entre parejas sexuales y violencia doméstica. Los costos aumentan aún más cuando se toma en consideración el efecto de otras infecciones de transmisión sexual como cofactores de la transmisión del VIH. (7).

Principales agentes patógenos de transmisión sexual y enfermedades que provocan (8)

AGENTE PATOGENO	MANIFESTACIONES CLINICAS Y OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS
INFECCIONES BACTERIANAS	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<p>BLENORRAGIA</p> <p>Hombres: exudado uretral (uretritis), epididimitis, orquitis, infertilidad</p> <p>Mujeres: cervicitis, endometritis, salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, rotura de aguas prematura, perihepatitis</p> <p>Ambos sexos: proctitis, faringitis, infección gonocócica diseminada</p> <p>Neonatos: conjuntivitis, deformación cicatrizal de la córnea y ceguera</p>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<p>CLAMIDIASIS</p> <p>Hombres: exudado uretral (uretritis), epididimitis, orquitis, infertilidad</p> <p>Mujeres: cervicitis, endometritis, salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, rotura de aguas prematura, perihepatitis; normalmente asintomática</p> <p>Ambos sexos: proctitis, faringitis, síndrome de Reiter</p> <p>Neonatos: conjuntivitis, neumonía</p>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (cepas L1-L3)	<p>LINFOGRANULOMA VENÉREO</p> <p>Ambos sexos: úlcera, inflamación inguinal (bubón), proctitis</p>
<i>Treponema pallidum</i>	<p>SÍFILIS</p> <p>Ambos sexos: úlcera primaria (chancro) con adenopatía local, erupciones cutáneas, condylomata lata, lesiones óseas, cardiovasculares y neurológicas</p> <p>Mujeres: embarazos malogrados (aborto, muerte prenatal), parto prematuro</p> <p>Neonatos: Muerte prenatal, sífilis congénita</p>

AGENTE PATOGENO	MANIFESTACIONES CLINICAS Y OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS
INFECCIONES BACTERIANAS	
	CHANCROIDE
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ambos sexos: úlceras genitales dolorosas; pueden ir acompañadas de Bubón
<i>Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis</i>	GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSIS) Ambos sexos: inflamaciones ganglionares y lesiones ulcerativas de las zonas inguinal y anogenital
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Hombres: exudado uretral (uretritis no gonocócica) Mujeres: vaginosis bacteriana, probablemente enfermedad inflamatoria pélvica
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Hombres: exudado uretral (uretritis no gonocócica) Mujeres: vaginosis bacteriana, probablemente enfermedad inflamatoria pélvica

AGENTE PATOGENO	MANIFESTACIONES CLINICAS Y OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS
INFECCIONES VIRICAS	
<i>Virus de la inmunodeficiencia humana</i>	SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA) Ambos sexos: enfermedades asociadas al VIH, SIDA
<i>Virus del herpes simple de tipo 2</i> <i>Virus del herpes simple de tipo 1 (con menor frecuencia)</i>	HERPES GENITAL Ambos sexos: lesiones vesiculares y úlceras anogenitales Neonatos: herpes neonatal (a menudo mortal)
<i>Papilomavirus humano</i>	VERRUGAS GENITALES Hombres: verrugas en el pene y el ano; carcinoma del pene Mujeres: verrugas vulvares, anales y cervicouterinas, carcinoma cervicouterino, carcinoma vulvar, carcinoma anal Neonatos: papiloma laríngeo
<i>Virus de la hepatitis B</i>	HEPATITIS VÍRICA

AGENTE PATOGENO	MANIFESTACIONES CLINICAS Y OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS
INFECCIONES VIRICAS	
	Ambos sexos: hepatitis aguda, cirrosis hepática, cáncer de hígado
<i>Citomegalovirus</i>	CITOMEGALOVIRIOSIS Ambos sexos: fiebre subclínica o inespecífica, inflamación difusa de ganglios linfáticos, hepatopatía, etc.
<i>Virus del molluscum contagiosum</i>	MOLLUSCUM CONTAGIOSUM Ambos sexos: pápulas cutáneas duras, umbilicadas, genitales o generalizadas
<i>Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (herpesvirus humano de tipo 8)</i>	SARCOMA DE KAPOSI Ambos sexos: tipo de cáncer agresivo en personas inmunodeficientes

AGENTE PATOGENO	MANIFESTACIONES CLINICAS Y OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS
INFECCIONES POR PROTOZOOS	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	TRICOMONIASIS Hombres: exudado uretral (uretritis no gonocócica); a menudo asintomática Mujeres: vaginosis con flujo vaginal abundante y espumoso; partos prematuros, hijos con insuficiencia

AGENTE PATOGENO	MANIFESTACIONES CLINICAS Y OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS
INFECCIONES POR HONGOS	
<i>Candida albicans</i>	CANDIDIASIS Hombres: infección superficial del glande Mujeres: vulvovaginitis con flujo vaginal espeso

AGENTE PATOGENO	MANIFESTACIONES CLINICAS Y OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS
INFECCIONES POR PARASITOS	
<i>Phthirus pubis</i>	INFESTACIÓN POR LADILLAS
<i>Sarcoptes scabiei</i>	SARNA

1.1 EFECTOS NEGATIVOS DE LAS ITS EN LA SALUD DE LA MUJER Y DESENLACE DEL EMBARAZO (17)

Las ITS no tratadas tienen repercusiones muy importantes en la salud reproductiva, materna y neonatal. Las ITS son la principal causa prevenible de infertilidad, sobre todo en la mujer.

Por ejemplo, un 10 a 40% de las mujeres con infecciones clamidiales no tratadas acaban presentando enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) sintomática. El daño de las trompas por la infección es responsable del 30 a 40% de los casos de infertilidad femenina. Además, la probabilidad de tener embarazos ectópicos (tubáricos) es 6 a 10 veces mayor en las mujeres que han sufrido EIP que en las que no la han sufrido, y un 40 a 50% de los embarazos ectópicos pueden atribuirse a episodios anteriores de EIP.

La infección por algunos tipos de papilomavirus humanos puede llevar a la aparición de cánceres genitales, en particular del cuello uterino en la mujer.

Según la OMS (17) Las ITS no tratadas se asocian a infecciones congénitas y perinatales en los recién nacidos, sobre todo en regiones en las que las tasas de infección siguen siendo elevadas.

En mujeres con sífilis temprana no tratada el 25% de los embarazos acaban en muerte fetal y el 14% en muerte neonatal, lo cual representa una mortalidad perinatal general de aproximadamente un 40%.

En mujeres con infecciones gonocócicas no tratadas, los abortos espontáneos y los partos prematuros pueden llegar al 35%, y las muertes perinatales al 10%. En ausencia de profilaxis, un 30 a 50% de los lactantes cuyas madres tenían gonorrea no tratada y hasta un 30% de aquellos cuyas madres tenían infecciones clamidiales no tratadas contraen infecciones oculares graves (oftalmia neonatal) que pueden ser causa de ceguera si no se tratan rápidamente. En todo el mundo, esta afección causa ceguera a unos 1000-4000 recién nacidos cada año.

1.2 ITS Y VIH. SÍNDROMES CAUSADOS POR LAS ITS

La presencia de ITS no tratadas (tanto las que causan úlceras como las que no) puede llegar a multiplicar por 10 el riesgo de adquisición y transmisión del VIH. Por consiguiente, el tratamiento precoz de las ITS es importante para reducir el riesgo de infección por el VIH. El control de las ITS es importante para la prevención de la infección por el VIH, sobre todo en personas con comportamientos sexuales de alto riesgo. (17).

Según la OMS (17), Aunque hay muchos patógenos diferentes causantes de ITS, algunas de estas presentan signos (las manifestaciones objetivas que el paciente o el profesional sanitario observan en la exploración) y síntomas (las manifestaciones subjetivas que siente el paciente, como el dolor o la irritación) similares o coincidentes. Algunos de estos signos y síntomas son fácilmente reconocibles y sistemáticos, constituyendo lo que se denomina un síndrome, que señala la presencia de uno o varios patógenos. Por ejemplo, en el hombre, el flujo uretral puede ser causado por la gonorrea aislada, la clamidiasis aislada, o ambas conjuntamente.

Los principales síndromes de las ITS frecuentes son:

- ✓ flujo uretral
- ✓ úlceras genitales
- ✓ tumefacciones inguinales (bubas)
- ✓ tumefacción escrotal
- ✓ flujo vaginal
- ✓ dolor abdominal bajo
- ✓ infecciones oculares neonatales (conjuntivitis del recién nacido).

El método tradicional para diagnosticar las ITS son las pruebas de laboratorio, pero a menudo no están disponibles o son demasiado caras. Desde 1990 la OMS (5) recomienda un enfoque sindrómico del diagnóstico y tratamiento de las ITS en pacientes que presenten síntomas y signos que se observen regularmente en algunas ITS.

El enfoque sindrómico, en el que se utilizan diagramas de flujo para diagnosticar y tratar las ITS, es más exacto que el diagnóstico basado únicamente en pruebas clínicas, incluso en manos experimentadas. El enfoque sindrómico es un enfoque científico que permite ofrecer un tratamiento accesible, inmediato y eficaz. Además, en algunos síndromes es más costoeficaz que las pruebas de laboratorio.

Hay que definir a nivel local los patógenos causantes de un síndrome en particular, y adaptar los diagramas de flujo en consecuencia. Además se deben monitorizar regularmente los microorganismos causantes de cada síndrome para validar las recomendaciones terapéuticas.

1.3 PREVENCIÓN DE LAS ITS

El modo más eficaz de evitar las ITS consiste en no tener relaciones sexuales (sean orales, vaginales o anales) o tenerlas únicamente en el ámbito de una pareja a largo plazo, no infectada y mutuamente monógama. Siempre que se utilicen sistemática y correctamente, los preservativos masculinos de látex son

muy eficaces para reducir la transmisión del VIH y de otras ITS, tales como la gonorrea, la clamidiasis y la tricomoniasis.

El control de las ITS es una de las prioridades de la OMS. La Asamblea de la Salud aprobó en mayo de 2006 una estrategia mundial de prevención y control de las ITS (8).

Más recientemente, la Estrategia Mundial del Secretario General de las Naciones Unidas para la Salud de la Mujer y el Niño destacó la necesidad de disponer de un paquete completo e integrado de intervenciones y servicios esenciales. La Estrategia insta a los asociados a que velen por que las mujeres y los niños tengan acceso a un paquete universal de beneficios garantizados entre los que se encuentran la información y los servicios de planificación familiar, la atención prenatal, neonatal y posnatal, la atención obstétrica y neonatal de emergencia, y la prevención del VIH y otras ITS. Dicho paquete debería acelerar la respuesta para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio.

2. INFECCIÓN POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS

2.1 CHLAMYDIA TRACHOMATIS: ITS DE MAYOR PREVALENCIA A NIVEL MUNDIAL

La *Chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular obligada, no móvil y patógena, que se caracteriza por ser uno de los agentes más comunes de transmisión sexual en el mundo. (18)

En Colombia actualmente hay pocos estudios de seguimiento sobre el curso natural de las infecciones por *C. trachomatis*, razón por la cual se necesita realizar un mayor número de investigaciones para avanzar en el conocimiento de las infecciones por *C. trachomatis* en términos de transmisión, eliminación, complicaciones y factores de riesgo asociados. (18)

Cerca del 70% de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* son asintomáticas y pueden causar complicaciones severas, como enfermedad inflamatoria pélvica (10%- 16%), infertilidad (6%-21%), dolor pélvico (18%-24%) y embarazo ectópico (7%-9%) (1,2). Se sugiere que *C. trachomatis* podría ser un cofactor del desarrollo de cáncer de cuello uterino, y algunos estudios muestran una asociación epidemiológica entre la presencia de anticuerpos contra *C. trachomatis* y las lesiones cervicales (3-6); sin embargo, su papel en el desarrollo de este tipo de lesiones aún no es claro. (18)

La clamidia es la enfermedad de transmisión sexual bacteriana reportada con mayor frecuencia en los Estados Unidos. En el 2010, los CDC (19) recibieron notificación de 1,307,893 infecciones por clamidia de los 50 estados y el Distrito de Columbia. Una cantidad considerable de casos no se reporta porque la mayoría de las personas con clamidia no sabe que tiene la infección y no se hace pruebas de detección. Además, con frecuencia los pacientes solo se tratan los síntomas sin que se hagan pruebas de detección. Se calcula que todos los años se registran 2.8 millones de casos en los EE. UU. Frecuentemente, las mujeres vuelven a adquirir la infección si sus parejas sexuales no han sido tratadas.

Según, The National Chlamydia Screening Programme (NCSP) La clamidia es la ITS más común en el Reino Unido. Afecta a ambos sexos, aunque las mujeres jóvenes están en mayor riesgo. En 2009, 216.000 personas fueron atendidas en medicina genitourinaria (GUM) clínicas de clamidia. De éstos, 130.000 eran mujeres y 86.000 eran hombres. Muchos otros casos fueron tratados directamente por los médicos o por médicos privados. Y se cree que decenas de miles de personas se han contagiado, pero no saben que lo tienen. El examen ha demostrado recientemente que en algunas partes de Gran Bretaña, del 10 por ciento al 20 por ciento de los adultos jóvenes tienen clamidia (20).

La clamidia se puede curar, pero por desgracia, no suele presentar síntomas, ya sea en hombres o mujeres, por lo que puede permanecer sin ser detectada. Si se deja sin tratar, puede tener complicaciones graves. Recientemente se ha estimado que el 40 por ciento de las mujeres que tienen clamidia no tratada pueden desarrollar enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), una condición en la cual los órganos genitales internos están dañados permanentemente. Los resultados pueden ser esterilidad y dolor a largo plazo. (NCSP) (20).

2.2 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Chlamydia

Es un género de bacterias gramnegativas perteneciente a la familia Chlamydiaceae, orden Chlamydiales, filo Chlamydiae.

Castellanizado como "clamidia", y genéricamente entendido como plural ("las clamidias") para hacer referencia a *Chlamydia* spp., la taxonomía y nomenclatura de este grupo es un tema controvertido sobre el cual no existe un total acuerdo entre los expertos (ver sección Taxonomía más adelante), así como tampoco la forma de contagio. Con la información disponible en la actualidad, taxonómica y sistemáticamente, el género *Chlamydia* incluye tres especies: *C. trachomatis*, *C. muridarum* y *C. suis*.

Clínicamente, se reconocen actualmente para el ser humano cuatro especies patogénicas importantes: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. pecorum*. Las dos primeras se consideran parásitos estrictos del hombre y de transmisión interhumana (productoras de enfermedad infectocontagiosa). En cambio, *C. psittaci* y *C. pecorum* son patógenos primarios de aves y mamíferos (ovejas, cabras, cerdos y koalas), y el hombre se infecta accidentalmente por contacto con animales infectados (productoras de enfermedad zoonótica).

Microbiología

Chlamydia es un grupo de bacterias de tamaño pequeño, (en relación a otras bacterias) y forma esferoidal. Su principal característica es el ciclo replicativo intracelular, lo cual las convierte en parásitos obligados.

Presentan una pared celular tipo gramnegativa (membrana externa), sin embargo, el peptidoglicano está ausente o casi imperceptible (a pesar de tener genes para su síntesis). Los principales antígenos de las clamidias están presentes en la membrana externa, la cual contiene el lipopolisacárido (LPS), la proteína mayor de la membrana externa (MOMP, del inglés "Major Outer Membrane Protein") y otras dos proteínas ricas en cisteína: una proteína de envoltura (62Kd) y una lipoproteína (12Kd).

Tanto la MOMP como el LPS, son los componentes antigénicos más importantes.

Estas bacterias expresan un epítipo lipopolisacárido específico de familia (ex epítipo específico de género). Contenido G+C aproximadamente 40 mol%.

Forma de vida: Son parásitos intracelulares obligados de las células de los vertebrados. Al poseer esta característica escapan a menudo del sistema inmunitario. Su ciclo de desarrollo adquiere dos formas: el corpúsculo elemental y el corpúsculo reticulado o inicial, que representan la forma extracelular e intracelular del parásito respectivamente.

Cultivo: No se cultivan en los medios microbiológicos habituales, recurriendo a cultivos celulares.

Las Chlamydiae son bacterias intracelulares, pues no poseen toda la maquinaria necesaria para su crecimiento. Este crecimiento intracelular permite a las Chlamydiae producir una infección crónica, al evitar la apoptosis de la célula a la que infecta. Este mecanismo de infección crónica explica la patogenia de algunas enfermedades que producen: arteriosclerosis en el caso de la *Chlamydia pneumoniae*, tracoma con ceguera y salpingitis con obstrucción tubárica en el caso de *Chlamydia trachomatis*.

Taxonomía

Chlamydia es un taxón genérico que fue acuñado en 1945 por Jones et al., presentando a *Chlamydia trachomatis* como especie tipo para el taxón. (19)

Clásicamente, esto es, desde 1971 y hasta 1999, se aceptaban cuatro especies dentro del género *Chlamydia* (según la clasificación de Stolz y Page) (21)

- *Chlamydia trachomatis*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia pecorum*
- *Chlamydia psittaci*

Para abril de 1999, tras la presentación y propuesta de Everett, Bush y Andersen (22) para una nueva clasificación de Chlamydiaceae (23), cinco especies nuevas fueron validadas, mientras que *C. pneumoniae*, *C. pecorum* y *C. psittaci* fueron trasladadas a un nuevo género: *Chlamydophila*. La nueva clasificación se presentó así:

- La familia Chlamydiaceae, clásicamente presentada con un sólo género (*Chlamydia*), ahora estaría dividida en dos géneros: *Chlamydia* y *Chlamydophila* gen. nov.
- *Chlamydophila* se diferencia de *Chlamydia* por su secuenciamiento genético y proteico, no produce glucógeno detectable y tiene un solo operón ribosomal, mientras que *Chlamydia* posee dos.
- Dos especies nuevas: *Chlamydia muridarum* sp. nov. y *Chlamydia suis* sp. nov., se unen a la primitiva *Chlamydia trachomatis* en el ahora enmendado género *Chlamydia*.
- *Chlamydia* spp. solamente serían: *C. trachomatis* (humanos), *C. suis* (cerdos) y *C. muridarum* (ratones y hamsters).
- *Chlamydophila* gen. nov. asimila a las actuales especies *Chlamydia pecorum*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci*, para convertirse en

Chlamydophila pecorum comb. nov., *Chlamydophila pneumoniae* comb. nov. y *Chlamydophila psittaci* comb. nov.

- Tres nuevas especies de *Chlamydophila* se derivan a partir de *Chlamydia psittaci*: *Chlamydophila abortus* gen. nov., sp. nov., *Chlamydophila caviae* gen. nov., sp. nov. y *Chlamydophila felis* gen. nov., sp. nov.

En agosto de 2000, la disertante Karin Everett presentó una reclasificación para las clamidias durante el Cuarto Encuentro de la Sociedad Europea para la Investigación de *Chlamydia*, en Helsinki, Finlandia. Esta clasificación de *Chlamydia* está basada en criterios fenotípicos, morfológicos y genéticos limitados (porque por ejemplo, no considera los recientes análisis del operón ribosomal, u otros organismos intracelulares obligados que tienen un ciclo replicativo similar a las clamidias) (22).

Un gran número de eminentes clamidologistas, la mayoría no taxonomistas, se opusieron a la nueva clasificación. Sus objeciones fueron publicadas en una carta (23) dirigida al *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. La carta fue luego respondida por los autores de la nueva clasificación (25).

Mientras la presencia de las 9 especies dentro de la familia *Chlamydiaceae* no fue particularmente motivo de controversia, las principales críticas a la nueva taxonomía fueron:

- No hay suficientes razones para dividir la primitiva *Chlamydiaceae* en dos nuevos géneros, y esto es contraproducente.
- Ha llevado largo tiempo hacer que los médicos clínicos se acostumbren a *Chlamydia* y sería confuso para ellos.
- Se ha puesto demasiado énfasis en secuencias de nucleótidos cortas, y poca e insuficiente consideración en características biológicas básicas.
- La evidencia para algunas especies y familias, principalmente *Waddliaceae* y *Simkaniaceae*, yace sobre datos limitados y aislados.
- Algunos objetaron el nombre genérico *Chlamydophila* (selecto por las autoridades en nomenclatura) cuyo significado es "simil-*Chlamydia*".

Sin embargo, hay que notar, que «la nueva clasificación de Everett et al. Ha sido apropiadamente revisada y aprobada por autoridades taxonómicas internacionales y debiera prevalecer hasta ser superada por nuevos conocimientos y un sistema más efectivo. Esto es porque incorpora investigaciones moleculares recientes y las perspectivas actuales de la evolución microbiana» (25).

Chlamydia Trachomatis

Es una bacteria que pertenece al género Chlamydia, familia Chlamydiaceae, orden Chlamydiales. Es una bacteria intracelular obligado que infecta sólo a humanos; causa tracoma y ceguera, infecciones óculogenitales y neumonías (26)

C. trachomatis puede dividirse en 15 serotipos en función de las características antigénicas del antígeno proteico de tipo. Existe una relación directa entre el serotipo y la enfermedad (forma clínica) que producen las diferentes cepas de esta especie. Los serotipos hallados son: A, B, B_a, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L₁, L₂ y L₃.

Dentro de las infecciones causadas por C. trachomatis deben distinguirse:

- el linfogranuloma venéreo (LGV), producido por los serotipos L₁, L₂, y L₃.
- el tracoma, producido por los serotipos A, B, B_a y C.
- las infecciones óculogenitales, producido por los serotipos B y D a K.
- la neumonía del recién nacido, producido por los serotipos D a K.

Las infecciones causadas por C. trachomatis pueden diagnosticarse mediante detección directa de antígenos en muestras clínicas, por técnicas genéticas, cultivo o por serología.

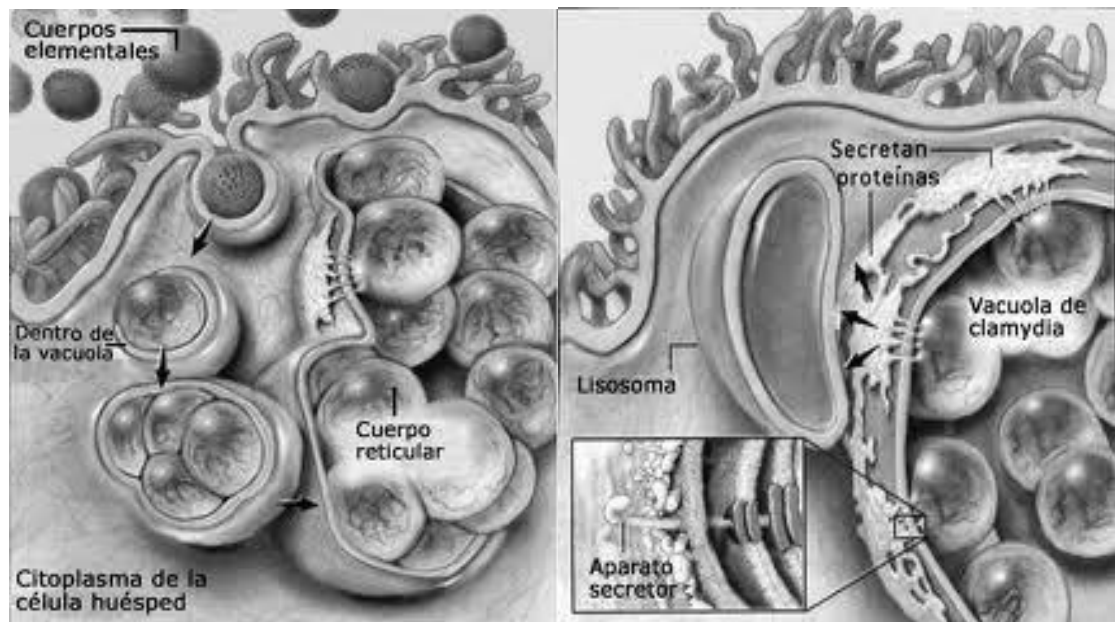
Las Chlamydias, son bacterias intracelulares obligadas. Se multiplican en el citoplasma de las células hospederas por medio de un ciclo de desarrollo único. Poseen membranas internas y externas similares a las de las bacterias gramnegativas; contienen ADN y ARN; tienen ribosomas procaríoticos; y son susceptibles a numerosos antibióticos. A diferencia de otras bacterias

gramnegativas, las Chlamydias carecen de capa de peptidoglicano entre las membranas internas y externas carecen de mecanismos para la producción de energía metabólica y no pueden sintetizar ATP (27) (28)

Estructura y composición antigénica

Estas bacterias presentan dos estados de desarrollo: uno se conoce como cuerpos elementales (CE), estructuras redondeadas diminutas, infecciosas, rígidas, resistentes a la ruptura de los puentes disulfuro de las proteínas de la capa externa de la membrana; se liberan cuando la célula hospedera infectada se lisa. Tienen un tamaño de 200 a 400nm; con coloración de Giemsa se tiñen de púrpura y de rojo con la tinción de Macchiavello, en contraste con la coloración que toma el citoplasma de la célula huésped (28). En los CE se encuentra el ADN y RNA. La mayor parte de ADN se encuentra en el nucleóide central electrodenso y la mayor parte del RNA esta en los ribosomas. Presentan antígenos especie-específicos y antígenos serotip-específicos que indican a la fagocitosis, no tienen actividad metabólica, no se pueden replicar y son efectivos (29).

Las Chlamydias son importantes patógenos procariotas intracelulares obligados que, cada año, son responsables de millones de infecciones en seres humanos que afectan al ojo, el tracto genital, tracto respiratorio, vascular y de las articulaciones. El clamidias crecer en vesículas citoplasmáticas en las células huéspedes susceptibles, que incluyen el epitelio de la mucosa, endotelio vascular, células musculares lisas, monocitos circulantes y los macrófagos reclutados o tejido específico. Una estrategia patógena importante que las chlamydias se han desarrollado para promover su supervivencia es la modulación de las vías de muerte celular programada en las células huésped infectadas. La chlamydia puede provocar la inducción de la muerte de la célula huésped, o apoptosis, en algunas circunstancias y activamente inhibir la apoptosis en los demás. Este mecanismo patogénico sutil, pone de relieve la manera en que estos agentes patógenos de gran éxito toman el control de las células infectadas para promover su propia supervivencia incluso en las circunstancias más adversas (30).



(<http://www.nature.com/nrmicro/journal>) (31)

El otro estado de desarrollo se conoce como cuerpos reticulados (CR). Son el resultado de la diferenciación de los CE al ser fagocitados; tienen una morfología bacilar, están desprovistos del nucleóide denso y su mayor tamaño es de 600 a 1000nm. No son infecciosos. Se tiñen de azul con el colorante de Giemsa, son capaces de replicarse, tienen actividad metabólica y su ADN está disperso (28).

Antígenos

Las chlamydias poseen antígenos específicos lipopolisacáridos termoestables con el ácido 2-ceto-3-desoxioctónico. Se pueden detectar anticuerpos a estos antígenos específicos mediante fijación de complemento o inmunofluorescencia. Los antígenos específicos de especie o específicos de variedad serológica son principalmente proteínas de membrana externa (29).

Genoma

El genoma cromosómico de la chlamydia tiene 1.042.519 pb (58% de A-T). *Chlamydia trachomatis* tiene un plásmido críptico (elemento genético no cromosómico presente en la mayor parte de las variantes de *chlamydia trachomatis*). De 7,493 pb. El análisis del genoma de *chlamydia trachomatis* ha mostrado que codifica para 875 proteínas aproximadamente que no son necesariamente expresadas, 70 de las cuales son exclusivas de *chlamydia trachomatis* (27).

En la región cercana al origen de la replicación del cromosoma de *chlamydia trachomatis* existe mayor diversidad genética. Incluye genes que controlan la síntesis del triptófano; su uso se ha relacionado con la mediación de interferón gamma en el desarrollo de la infección persistente. Las chlamydias halladas en el tracto genital humano poseen un gen homólogo de citotoxinas en esta región (27).

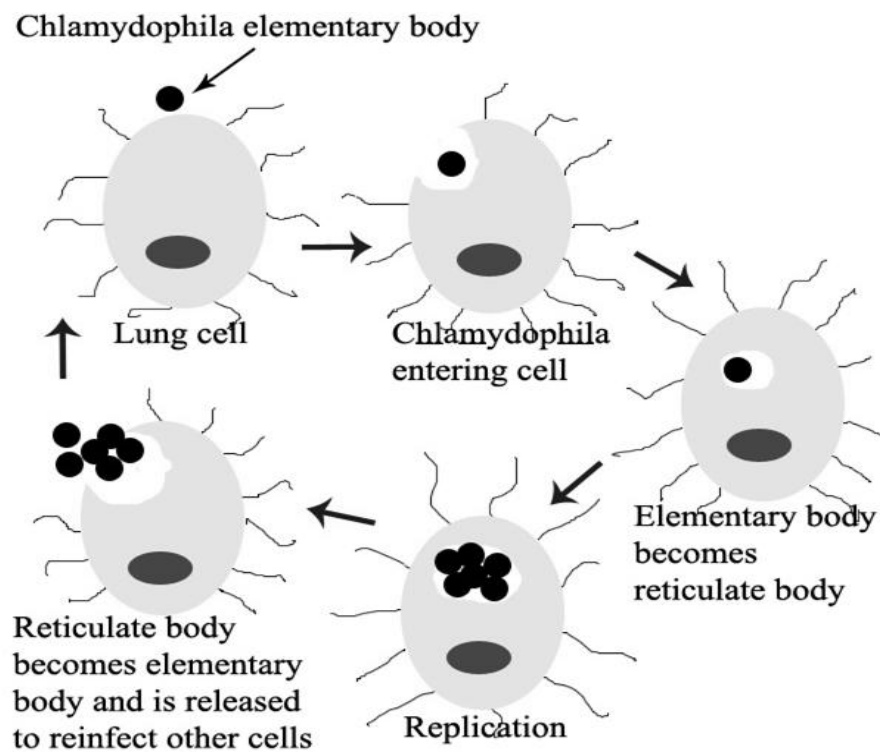
Se cree que *chlamydia* es un parásito energético porque importa ATP de célula huésped; sin embargo, en el análisis de la secuencia de su genoma se encontraron genes que codifican ADP/ATP translocasas, ATPasa vacuolar y ATPasas flagelares, probablemente involucradas en la síntesis de ATP. La presencia y la expresión de genes involucrados en las vías metabólicas para la generación de ATP revelan que *chlamydia* no es un estricto auxotrofo de ATP. El análisis de la transcripción de genes en la infección activa versus la infección persistente sugiere que, en la primera fase de la infección activa, la energía requerida para el metabolismo se deriva del ATP de la célula huésped. A diferencia de lo que sucede en la infección persistente, en donde la fuente primaria de energía no es producida por el huésped.

Todos los plásmidos de *chlamydia trachomatis* aislados de humanos son extremadamente similares con menos de un 1% de variaciones en la secuencia de nucleótidos; todos tienen alrededor de 7500 nucleótidos, con 8 marcos abiertos de lectura.

Todos los plásmidos chlamydiales tienen 22 pares de bases repetidas en tándem en la región es muy importante, por ser análogo con el origen de replicación de algunos plásmidos de *E. coli* (29).

Ciclo de desarrollo

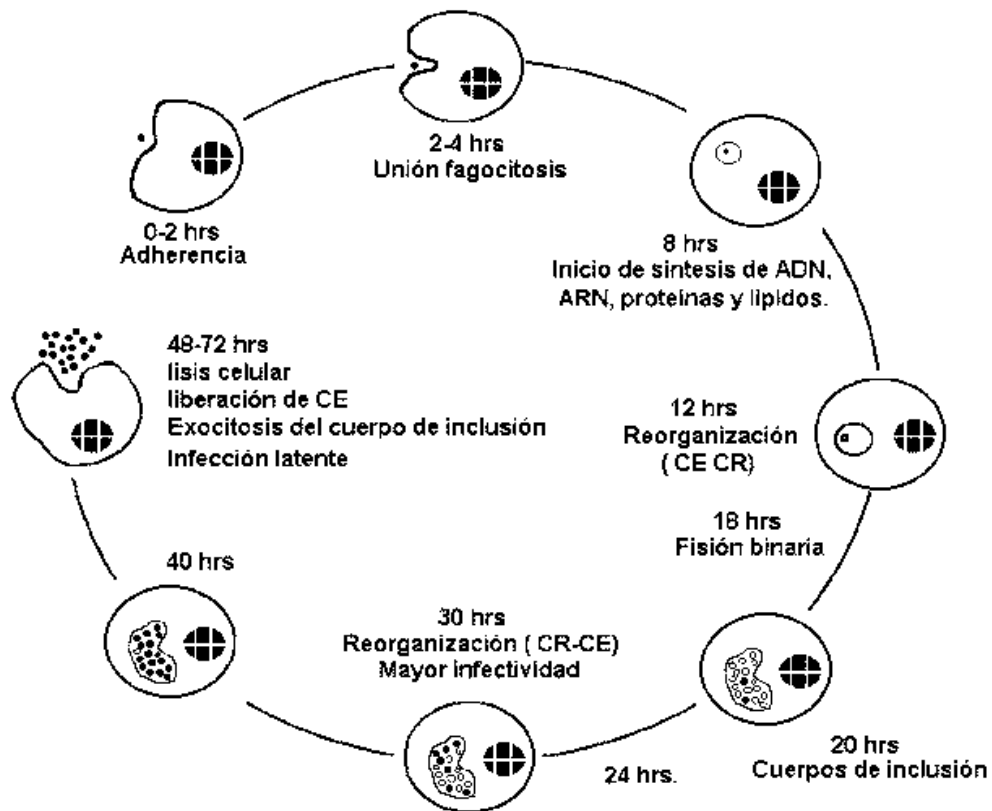
Las chlamydias tienen un ciclo reproductivo en el que participan dos estadios: el CE (Cuerpo elemental) y el CR (Cuerpo reticulado); así la partícula infectante (CE) es estable en el ambiente. Para que esta se adhiera a las células huésped sobre la superficie de la chlamydia se requiere un sulfato de heparina parecido a la glucosa glucano. Después de la adhesión, el cuerpo elemental se introduce por fagocitosis en la célula huésped dentro de una vacuola derivada de la membrana superficial. Este corpúsculo elemental se reorganiza en uno mayor: el cuerpo reticulado (CR). Dentro de la vacuola rodeada por una membrana, el cuerpo reticulado aumenta de tamaño y se divide varias veces por la fisión binaria. El cuerpo reticulado aumenta de tamaño y se divide varias veces por la fisión binaria.



Tomado de: Jerris R.C. 1997. (32)

Con el tiempo, toda la vacuola se llena de cuerpos elementales derivados por la fisión binaria de los cuerpos reticulados para formar una inclusión en el citoplasma de la célula huésped. Los cuerpos elementales recién formados pueden liberarse de la célula huésped para infectar nuevas células. El ciclo de reproducción dura de

24 a 48 horas; al cabo de 48 a 72 horas, la célula se rompe y libera más de 1.000 cuerpos elementales infecciosos (28)



Tomado de: (Chlamydia (Scroll down for pictures) Gene Mayer, Microbiology & immunology online, Univ South Carolina) (33)

Patología

Hay dos especies del género Chlamydia que afectan al ser humano:

- Chlamydia psittaci: en el humano produce de forma ocasional la ornitosis o psitacosis.
- Chlamydia trachomatis: produce más variedad de patologías en el humano como:

- **Infecciones oculares** como el tracoma y paratracoma, conjuntivitis neonatal, neumonía intersticial del lactante.
- **Infecciones genitales** o enfermedades de transmisión sexual, como las uretritis no gonocócicas y el linfogranuloma venéreo.
- Síndrome de Reiter, enfermedad autoinmune que puede persistir aún eliminada la clamidia.

La infección genital puede ser asintomática en mujeres, pero causar daños en su aparato genital con complicaciones futuras en su fertilidad por causar inflamaciones del cuello uterino llamadas cervicitis, o Enfermedad Inflamatoria Pélvica o EPI que es causa de abortos y esterilidad. Además la mujer puede contagiarla sin saber siquiera que estaba enferma.

- *Chlamydia pneumoniae*: el 90% cursa con infección subclínica. Pudiendo producir faringitis, otitis media, neumonía atípica. Se cree contribuye en la formación de las placas ateroscleróticas.

La clamidia es una infección bacteriana. Todos los años se producen aproximadamente 3 millones de casos nuevos en hombres y mujeres, lo cual la convierte en una de las infecciones de transmisión sexual más comunes.

Si una mujer embarazada contrae clamidia y no se la trata, puede tener un bebé prematuro. Si un bebé se infecta durante el parto, puede desarrollar infecciones en los ojos (conjuntivitis) o problemas respiratorios.

La clamidia es conocida como la enfermedad "silenciosa" porque 3 de cada 4 mujeres infectadas no tienen síntomas. Algunas mujeres sufren un cambio en las pérdidas vaginales o dolores al orinar.

Los profesionales de la salud usan una prueba de laboratorio para diagnosticar la clamidia en las mujeres. Algunas pruebas usan una muestra de orina. Otras

pruebas usan una muestra de células del cuello uterino de la mujer. La clamidia se puede tratar con antibióticos.

Se recomienda que las mujeres embarazadas pidan a su médico que les realice una prueba de clamidia en la primera etapa del embarazo. En caso de infección se pueden tomar antibióticos para tratarla infección y se evitarán complicaciones para la madre y el feto.

La pareja de una embarazada también debe tratarse ya que pueden volver a transmitirse la infección del uno al otro. Durante el embarazo se pueden evitar las infecciones por clamidia al no tener relaciones sexuales. Las personas que tienen relaciones sexuales:

- Deben tener relaciones sexuales con una sola persona que no tenga ninguna otra pareja sexual, que se haya hecho la prueba para la clamidia y no esté infectada.
- Deben usar un condón o preservativo de látex
- Si su médico receta antibióticos, deben asegurarse de tomarlo como fue indicado.

C. trachomatis infecta células del epitelio columnar no-ciliado. Los microorganismos estimulan la infiltración de células polimorfonucleares y linfocitos, lo cual conduce a la formación de folículos y cambios fibróticos. Las manifestaciones clínicas son el resultado de la destrucción de las células y de la respuesta inflamatoria del huésped. La infección no estimula la respuesta inmune de larga duración y una reinfección trae como resultado la respuesta inflamatoria con subsecuente daño al tejido.

La *chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular obligada. Es el agente del tracoma y la segunda causa más frecuente de enfermedad de transmisión sexual en el mundo. La mayoría de las infecciones del tracto genital deben su origen a los serotipos D-K de la *chlamydia trachomatis* (34).

La infección con chlamydia trachomatis ocasiona enfermedad en ambos sexos, pero es mas frecuente en adolescentes, jóvenes y adultos con prácticas sexuales irresponsables. (35)

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente se detectan 92.000.000 de nuevas infecciones por chlamydia trachomatis en el mundo. (36)

Según los datos de la CDC (19), desde 1987 hasta 2004 el reporte de casos de infección por chlamydia en mujeres aumento de 78,5 casos a 485.0 casos por cada 100.000 personas.

La característica mas notable de la infección chlamydia trachomatis es el equilibrio que se alcanza con frecuencia entre el huésped y el parasito, lo cual ayuda a que la infección sea prolongada y persistente (29).

Chlamydia trachomatis solos puede infectar una gama limitada de células hospederas. Los receptores para los CE se limitan de modo primario a células epiteliales no ciliadas, columnares, cuboides o transicionales, que se encuentran en las mucosas de la uretra, endocervix, endometrio, trompas de Falopio, ano y recto, tracto respiratorio y conjuntiva. Las manifestaciones clínicas de las infecciones por chlamydias se deben a la destrucción directa de las células hospederas durante la replicación, así como la respuesta inflamatoria del hospedero (28).

La chlamydia penetra a través de abrasiones o laceraciones diminutas.

Las lesiones del LGV (serovariante L1, L2 y L3 de chlamydia trachomatis) se forman en los ganglios linfáticos que drenan la zona de la infección primaria. Los abscesos se componen de agregados de células mononucleares, rodeadas por células endoteliales. Las lesiones pueden convertirse en necróticas, atraer

leucocitos polimorfonucleares y provocar diseminación del proceso inflamatorio hacia los tejidos adyacentes (29).

La rotura consiguiente del ganglio linfático causa de abscesos, fisuras, tractos sinusales o fistulas. La infección por serotipos de chlamydia trachomatis no LGV estimula una respuesta inflamatoria grave a base de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. Acaba por formarse verdaderos folículos linfoides con centros germinales (28).

Estos microorganismos pueden ser transmitidos verticalmente de la madre al feto en gestación durante el embarazo o en el momento del parto al pasar el neonato por el tracto genital colonizado por estos procariontes; de tasa de transmisión vertical esta en un rango de 18 a 55% en infantes prematuros. Estos agentes patógenos están asociados a problemas de endometritis, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas, prematuridad, infantes con bajo peso al nacer. Además son una de las principales causas de neumonía y meningitis en neonatos y prematuros. (37)

Muchas de estas infecciones no causan síntomas o se manifiestan en forma leve, razón por la cual no se detectan en forma precoz los individuos infectados, lo que eleva el riesgo de complicaciones durante la edad reproductiva por la falta de tratamiento. Por tanto, es importante estudiar la población con riesgo de infectarse para lograr una disminución de la transmisión, controlar de forma adecuada las enfermedades productivas por estos patógenos y reducir al máximo el riesgo de transmisión vertical de estas infecciones (28).

Serovariantes

Se ha descrito que la enfermedad producida depende del serovariante. Los serovariantes asociados específicamente a tracoma endémico son A, B, Ba y C; los que se asocian a infecciones genitourinarias son D-K, y los de que producen linfogranuloma venéreo son L1, L2 y L3. Las invariantes humanas han sido subdivididas en 15 serotipos llamadas serovariantes (tabla 1), sobre la base de diferencias antigénicas entre las cepas (28).

Tabla 1. Serovariantes de Chlamydia trachomatis y enfermedades asociadas.

Serovariates	Hospedero	Infección	Complicaciones
A, B, Ba y C	Mujeres, Hombres, Niños	Tracoma	Ceguera
B, D-K	Mujeres	Cervicitis, uretritis, proctitis, conjuntivitis	Salpingitis, endometritis, perihepatitis, embarazo ectópico, infertilidad, endometritis posparto
B, D-K	Hombres	Cervicitis, uretritis posgonococcica, proctitis, conjuntivitis	Epidimitis, síndrome de Reiter
B, D-K	Lactantes	Conjuntivitis, neumonía, colonización asintomática, faríngea e intestinal	
L1, L2, L3	Mujeres	Linfogranuloma venéreo	Estenosis rectal, obstrucción linfática.

Fuente tomada de (28)

Infección femenina

En la mujer, la infección comienza en el cuello uterino y no produce síntomas en el 75% de los casos. En el 25% restante, puede presentarse flujo genital, dolor abdominal o pelviano, sangrado y ardor durante la micción (28).

En secreciones genitales femeninas, ha sido común la asociación entre bacterias. Se reporta la coexistencia de *Chlamydia trachomatis* con *Neisseria gonorrhoeae* como causa de enfermedad inflamatoria pélvica crónica y sus secuelas, infertilidad y embarazo ectópico. (37)

Infección masculina

En el hombre, la manifestación mas frecuente es la uretritis (Prescott, 2002).

Del 30 al 50% no tiene síntomas; en el resto de los casos, hay secreción uretral moderada de aspecto mucoso o purulento, con ardor o sin este al orinar, que debe diferenciarse de otras causas infecciosas y no infecciosas de secreción, sobre todo la producida por el gonococo (29).

Otras de las complicaciones observadas en el hombre es la infertilidad, que puede relacionarse con la detección de *Chlamydia trachomatis* en los espermatozoides por ensayos in vitro y en semen de pacientes infértiles, donde se han descrito cuerpos elementales adheridos en pieza intermedia, cuello, cabeza y citoplasma espermático. Además, se han realizado observaciones ilustrativas de la internalización de la bacteria al flagelo, acrosoma y núcleo de espermatozoide por endocitosis, sin la participación de fagosomas o liposomas. Se ha demostrado que la adhesión de *Chlamydia trachomatis* al espermatozoide afecta la movilidad de este, provocando astenoszoospermia en la mayoría de los pacientes estudiados. (37).

La teratozoospermia es asociada a las infecciones del trato genitourinario. Las evidencias sugieren que el daño espermático es producido por las células blancas sanguíneas. Los granulocitos son las células inflamatorias encontradas con más frecuencia en el líquido seminal, seguidas de los macrófagos y los linfocitos T. *Chlamydia trachomatis* puede traer consigo una reacción inflamatoria que facilita la formación de anticuerpos antiespermáticos o afectar órganos como la próstata, cuya reacción inflamatoria puede extenderse a todo el aparato reproductivo (37).

Alteraciones espermáticas

Azoospermia

La azoospermia es la ausencia de espermatozoides en dos espermiogramas practicados con dos meses de intervalo, según la OMS. La azoospermia puede ocurrir porque los testículos no producen espermatozoides (azoospermia secretora) o por obstrucción de los largos conductos que transportan a los espermatozoides hasta ser expulsados en la uretra durante la eyaculación (azoospermia excretora u obstructiva). Las azoospermias excretoras pueden ser congénitas o adquiridas (38)

Según Pomerol et ál. (39), las causas más frecuentes de azoospermia secretora son:

- Problemas en el desarrollo o descenso de los testículos (ausencia o escaso desarrollo del testículo, criptorquidia, etc.)
- Problemas de los testículos (inflamaciones, traumatismos).
- Radioterapia y quimioterapia.
- Problemas hormonales.
- Trastornos genéticos.

Según reporta Pomerol et ál. (39), las causas más frecuentes de azoospermia obstructiva son:

- ✓ Problemas (inflamatorios, traumatismos) del testículo, epidídimo, deferente, conductos eyaculadores o próstata.

- ✓ Alteraciones genéticas que condicionan la ausencia o anomalías de la vía seminal (ausencia bilateral de los conductos deferentes debido a mutaciones del gen de la fibrosis quística).

Astenospermia y teratozoospermia

Las alteraciones de la movilidad se conoce como astenospermia; las de la forma de los espermatozoides, como teratozoospermia. Son de origen desconocido y no tienen tratamiento específico; pueden ser causadas por la presencia de gérmenes en el semen, procedentes de la próstata, que pueden dar lugar a procesos inflamatorios que obstruyan la vía seminal en cualquier nivel. También pueden adherirse a los espermatozoides afectando su movilidad o la capacidad fecundante. Los microorganismos pueden favorecer la producción de anticuerpos antiespermáticos (37) (39).

Ante diferentes circunstancias que suponen una alteración del testículo o la vía seminal, el organismo reacciona produciendo anticuerpos que actúan contra los espermatozoides. Ejemplos de ello son la obstrucción de la vía seminal con la salida de espermatozoides fuera de esta y la inflamación (orquitis) o tumor del testículo. Los anticuerpos pueden alterar el plasma seminal, así como la movilidad o la capacidad fecundante de los espermatozoides (39)

Oligospermia

La disminución del número de espermatozoides se conoce como Oligospermia, que puede deberse a un déficit en la producción o una obstrucción parcial de la vía seminal. La primera situación es la mas frecuente. La mayoría de Oligospermia se acompañan de alteraciones de la calidad seminal (astenozoospermia, teratozoospermia) (39)

Las causas pueden ser: (38)

- ✓ Obstrucción unilateral
- ✓ Prostatitis: la inflamación provoca la compresión de los conductos excretores; por tanto, el volumen y el pH están disminuidos.

2.3 MÉTODOS DE DIAGNOSTICO TRADICIONALES

Los métodos de diagnóstico tradicionales para *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia trachomatis* incluyen pruebas serológicas y cultivos diferenciales.

Para las pruebas diagnósticas de *Mycoplasma* en laboratorio, se suelen tomar muestras de exudado faríngeo, esputo, exudado inflamatorio y secreciones de los aparatos respiratorio, uretral o genital. Puesto que no es posible el examen directo de cualquier muestra en busca de *Mycoplasmas*, debido a la ausencia de pared celular, no se puede realizar una diagnosis por medio de microscopio, así que se realizan cultivos diferenciales para detectar la presencia de estos microorganismos (28).

Para el diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* en laboratorio se raspan muestras útiles de células epiteliales de la uretra, vagina, endocervix, orina, conjuntiva, así como muestras de biopsia de la trompa uterina o del epidídimo y muestras del recto (28)

Cultivos diferenciales (40)

Los medios de cultivo diferenciales detectan caracteres fenotípicos bacterianos, que ponen de manifiesto la presencia de enzimas características de grupos taxonómicos y orientan hacia la identificación presuntiva de las colonias bacterianas desarrolladas en ellos, aunque la identificación definitiva de cada

colonia suele requerir su aislamiento y la realización de pruebas bioquímicas adicionales.

En los últimos años se han producido avances significativos en la formulación de medios de cultivos diferenciales, debidos a la aparición de los medios cromogénicos y fluorogénicos, que incluyen en su conformación compuestos cromogénicos o fluorogénicos (incolores o débilmente coloreados y no fluorescentes) que son sustratos de enzimas específicas. Cuando la enzima actúa sobre el sustrato cromogénico o fluorogénico, se forma una nueva estructura molecular coloreada o fluorescente. Cuando los sustratos cromogénicos son transformados por acción de su enzima específica, cambian de color debido a la transformación química de la parte cromogénica, que cambia de estructura, produciendo un cromóforo coloreado. La interacción de microorganismos y sustratos cromogénicos depende del tipo de sustrato usado, pues la sustancia coloreada producida puede quedar absorbida en el interior de la célula bacteriana coloreando la colonia o difundirse en el medio de cultivo produciendo un cambio de color en este.

Cultivo diferencial para Mycoplasma y Ureaplasma

Las muestras para el diagnóstico de Mycoplasma deben ser inoculadas en medios especiales suplementados con suero, extracto de levadura, glucosa, un indicador de pH y penicilina (para inhibir el crecimiento de otras bacterias). El crecimiento en los cultivos es poco sensible y lento, con un tiempo de generación de 6 horas. Según estudios bien diseñados, el 36% de los aislamientos se detectan antes de las 2 semanas, mientras que los restantes exigen incubación hasta de 6 semanas (28).

La Ureaplasma requiere urea para su crecimiento, pero es inhibida por el aumento de alcalinidad a causa del metabolismo de la urea. Por tanto, el medio de cultivo se debe suplementar con urea y con un tapón eficaz. A pesar de todas las precauciones, estas mueren con rapidez después del aislamiento inicial (28).

Cultivo diferencial para Chlamydia trachomatis

Como Chlamydia trachomatis es una bacteria intracelular obligada, requiere una célula hospedera para su desarrollo y multiplicación. Las líneas celulares mas utilizadas son las células McCoy (fibroblastos de ratón), HeLa 229 (carcinoma humano), BHK-21 (células de ovario de hámster) y, recientemente, BGMK, también puede aislarse por inoculación en el saco vitelino de huevos de pollo embrionados de 6 a 8 días de edad (29).

El cultivo de Chlamydia trachomatis por este método tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% (28).

Detección directa de Chlamydia trachomatis

Los cuerpos de inclusión de Chlamydia trachomatis que históricamente se han coloreado con yodo, Giemsa y Gram, contiene glucógeno. Para colorearlos es necesario incubar 48 a 72 horas los cubreobjetos, luego son extraídos y coloreados. Si hay presencia de gran cantidad de cuerpos de inclusión de Chlamydias, el diagnostico puede establecer con facilidad por los métodos de coloración de Giemsa, que permiten distinguir las inclusiones por su color de reacción, morfología y localización. Las inclusiones se ubican en el citoplasma de las células epiteliales y tienen a menudo una ubicación perinuclear; sin embargo, se requieren un microscopista especializado, la coloración de Gram no es específica, pues presenta muchas variaciones. La tinción con yodo tiene dificultades pues el glucógeno esta presente solo en algunas fases del desarrollo del ciclo de la Chlamydia trachomatis y algunas celular normales de la cerviz contienen glucógeno, dando falsos positivos. En las células epiteliales del raspado conjuntival tenido con anticuerpos fluorescentes o con Giemsa se encuentran las inclusiones citoplasmáticas típicas. Esta técnica es mas sensible para el diagnostico de las infecciones oculares en el recién nacido y en uretritis que para el diagnostico de las infecciones cervicales (29).

Pruebas de antígenos

ELISA

La técnica denominada Elisa (sigla del inglés enzyme-linked immunosorbent assay) utiliza anticuerpos que se unen covalentemente a las enzimas, y conserva las propiedades catalíticas de las enzimas y la especificidad de los anticuerpos. Entre las enzimas de unión más utilizadas están peroxidasa, fosfatasa alcalina y B-galactosidasa, que catalizan reacciones cuyos productos son coloreados y pueden medirse en cantidades muy pequeñas. Existen dos metodologías de ELISA: (41) una para la detección del antígeno (ELISA directo) y otra para la detección de anticuerpos (ELISA indirecto).

Elisa para *Chlamydia trachomatis*

La técnica del inmunoensayo enzimático para la determinación del antígeno de *Chlamydia trachomatis* permite el análisis de diferentes tipos de muestras y un gran número de muestras. Los resultados se obtienen cuatro horas después de iniciada la prueba. Se detectan antígenos lipopolisacáridos específicos del género, extraídos de los cuerpos elementales de la muestra, los cuales son más abundantes y más solubles que la proteína MOMP.

El fundamento de la técnica consiste en que *Chlamydia trachomatis*, cuando esta presente en la muestra, se une al anticuerpo monoclonal anti-LPS (IgG murino) usado como reactivo detector, presente en la placa perla comercial, y forma un complejo que se revela al adicionar el conjugado del anticuerpo antiinmunoglobulina humana con la peroxidasa (anticuerpo antimurino IgG), y posteriormente el sustrato de la enzima. Se desarrolla un color amarillo a naranja en proporción a la cantidad de antígeno presente en la muestra, que se detecta por medio de un detector espectrofotométrico. Una desventaja de esta técnica es que los LPS (lipopolisacáridos) pueden presentar reacciones cruzadas con los LPS de otras bacterias Gram negativas y producir falsos positivos (29). La sensibilidad del ELISA es de 80 a 95% y la especificidad de 98 a 99% (28).

Inmunofluorescencia directa (DFA) para *Chlamydia trachomatis*

Anticuerpo fluorescente directo o DFA (sigla del inglés Direct Fluorescent Antibody). Esta técnica se aplica utilizando un anticuerpo marcado con un fluorocromo (conjugado) específico para los antígenos que se han de descubrir. Este proceso implica la preparación de un extendido en placa de la muestra, del tejido o de una monocapa celular inoculada con la muestra. Luego se fija, se coloca el conjugado con fluoresceína y, después de una incubación y un lavado, se observa la placa en el microscopio de fluorescencia.

Los anticuerpos monoclonales van dirigidos contra el antígeno específico de especie, sobre lipopolisacáridos (LPS) de membrana y sobre la proteína principal de la membrana externa de la *Chlamydia trachomatis* (MOMP). Los antígenos son detectados en las células obtenidas del sitio infectado con el empleo de un anticuerpo monoclonal conjugado a un fluorocromo (isotiocinato de fluoresceína). Los cuerpos elementales son las formas infecciosas que se observan en muestras clínicas; son pequeños (0,25 a 0,35 μm), redondos, de bordes netos y bien definidos (28).

Esta técnica presenta una sensibilidad del 80 al 90% y una especificidad del 98 al 99%. Este método sensible para detección de conjuntivitis de inclusión debe ser aplicado por personal muy capacitado con un microscopio de alta calidad para alcanzar niveles valiosos de diagnóstico (28) (29).

Métodos de diagnóstico moleculares

Detección de ácido nucleico para *Chlamydia trachomatis*, mediante una sonda de ADN. Se emplean muestras de raspados de células epiteliales de la uretra, vagina, endocervix, orina, conjuntiva, así como muestras de biopsia de la trompa uterina o del epidídimo, y muestras del recto. Se utiliza una sonda de ADN quimioluminiscente, la cual hibrida con una secuencia de ARNr 16 S específica para la especie de *Chlamydia*. La sensibilidad de este método es casi el 85% y su especificidad hasta el 99% (28).

Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR)

En la última década, se ha perseguido un diagnóstico rápido, sensible y fiable de los agentes causales de las enfermedades infecciosas, razón por la cual se ha empezado a experimentar una revolucionaria transformación. La aplicación de técnicas microbiológicas convencionales que requieren el crecimiento de los microorganismos para su posterior análisis fenotípico y bioquímico ha pasado a ser complementada con la aplicación de métodos moleculares de diagnóstico. En la actualidad, de entre tales metodologías, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la más sensible y la que se aplica más satisfactoriamente en microbiología clínica. En el caso de patógenos difíciles de cultivar *in vitro* o que presentan crecimiento lento, así como en el de todas aquellas infecciones clínicamente atribuibles a diferentes agentes, la PCR ha aportado un gran valor diagnóstico (42).

La reacción en cadena de la polimerasa, cuyas iniciales en inglés son PCR ("Polymerase chain reaction"), es una técnica desarrollada por Kary Mullis a mediados de los años ochenta. Con esta metodología se pueden producir en el laboratorio múltiples copias de un fragmento de ADN específico, incluso en presencia de millones de otras moléculas de ADN específico, incluso en presencia de millones de otras moléculas de ADN (43) (44).

La PCR emplea la ADN polimerasa para copiar moléculas de ADN. La técnica PCR requiere que se conozca la secuencia nucleotídica de una región del gen deseado porque es indispensable disponer de iniciadores cortos, complementarios de secuencias presentes en el gen o genes de interés. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se desarrolla en tres pasos. El primero es la separación de las dos cadenas que forman la molécula de ADN que se quiere amplificar, para lo cual se debe calentar el ADN a altas temperaturas que pueden ser próximas a la ebullición.

Cada una de estas cadenas actuará como molde para fabricar su complementaria. A continuación se baja la temperatura para conseguir que cada oligonucleótido se una a su región específica dentro de la cadena de ADN. El último paso consiste en la generación de la cadena de ADN complementaria por acción de la ADN polimerasa. Cada "Ciclo" de PCR implica las siguientes etapas:

- desnaturalización por el calor del ADN bicatenario Diana u objetivo.
- Enfriamiento para permitir el acoplamiento de iniciadores específicos con el ADN Diana.
- Extensión de los iniciadores por la ADN polimerasa (45)

De esta manera solo hay que añadir la enzima al inicio del proceso de reacción y llevar a cabo tantos ciclos como sean necesarios. Cada una de las moléculas de ADN hijas pueden volver a entrar en el proceso y servir como molde para fabricar mas copias. Así, tras 20 ciclos de reacción, se puede obtener hasta 1 millón de copias de una molécula de ADN (43). Sin embargo, numerosos factores pueden influir en este proceso para que la reacción no sea específica o que su eficiencia no sea la adecuada, de manera que la amplificación no ocurra en la progresión esperada y, por tanto, no sea sensible. Entre los muchos factores que pueden influir en el resultado final de la PCR, son destacables el diseño apropiado de los cebadores, la calidad y la concentración del ADN, la concentración de magnesio, el tipo y la cantidad de ADN polimerasa y el programa de amplificación (46).

La PCR se ha utilizado para el diagnostico de *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* de forma independiente, reportando excelentes resultados en el uso de los protocolos estandarizados, con una especificidad entre el 90 y 94% y una sensibilidad muy alta (47) (48) (49) (50)

Recientemente se han desarrollado protocolos de PCR múltiple con los que se pueden detectar las infecciones simples o combinadas de distintas bacterias. En 2007, un grupo de científicos aplicaron una estandarización de la técnica PCR múltiple en la detección de *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (51). Algunos autores recomiendan las estandarizaciones locales de la técnica, (50) aunque la técnica tiene la facultad de ser reproducible en cualquier laboratorio que cuente con el equipo necesario.

Existe un método comercial para la detección de *Chlamydia trachomatis*: el test AMPLICOR CT PCR (Roche Molecular System). Este consiste en un ensayo automatizado que proporciona un control interno y una mezcla maestra para PCR. El control interno contiene regiones de unión al primero, idénticas a los blancos de la *Chlamydia trachomatis*, pero son detectados con sondas específicas. La amplificación de ambos la *Chlamydia trachomatis* y el blanco de ADN va seguida por una detección selectiva de cada ampliación. La falla en la detección del control interno, después de la amplificación, indica una inhibición en la PCR (29).

RCP múltiple (PCR “Multiplex”)

Se han desarrollado múltiples protocolos que permiten identificar de forma específica y rápida bacterias de diagnóstico difícil hasta ahora, como *Mycobacterium spp.*, *Chlamydia ssp.*, Así como detectar la presencia de genes de relevancia clínica, como los que codifican resistencia a antibióticos o los que confieren mayor virulencia a los organismos que los portan. Una vez optimizadas tales aplicaciones individuales de la PCR y comprobada su utilidad clínica, ha cobrado gran interés el desarrollo de las denominadas PCR múltiples, reacciones que consiguen detectar de forma simultánea y en un único tubo diferentes secuencias diana, permitiendo la detección y la identificación simultánea de distintos genes de interés (52)

En una PCR múltiple, se persigue amplificar simultáneamente en un único tubo distintas secuencias específicas, lo cual implica que los reactivos mezclados y el programa utilizado sean suficientes y adecuados para permitir la detección de cada diana y no inhibir la de las demás. Con este fin, pueden ajustarse experimentalmente algunos parámetros como la concentración de magnesio y de cebadores y el tipo y la cantidad de ADN polimerasa. Para otros, debe realizarse un diseño exhaustivo previo. En el caso de los cebadores y el programa de temperaturas utilizado, es necesario tener en cuenta varias premisas: (42)

- Escoger o diseñar iniciadores que no interactúen entre sí, para que no formen dímeros u horquillas.
- Que los iniciadores tengan temperaturas de anillamiento similares.
- Que cada pareja de iniciadores amplifique una única secuencia diana.
- Que los cebadores generen productos de amplificación de tamaños suficientemente diferentes para ser separados y diferenciados tras la separación en geles.

En cuanto a la calidad y la cantidad de ADN molde, se debe partir de la concentración menor posible y en ausencia de sustancias inhibitoras que puedan interferir en la reacción. Para lograrlo, los protocolos de purificación varían en función del tipo de muestra clínica de partida (42) (53)

PCR-SSP

La variación de la PCR conocida como PCR-SSP (Reacción en cadena de polimerasa- Iniciador de Secuencia Especifica) descrita por Mullighan C. (54), se basa en el principio de que los iniciadores de oligonucleótidos completamente coincidentes son mas eficaces en la amplificación de una secuencia Diana que un iniciador oligonucleótido no coincidente o inespecífico. Los pares de iniciadores están diseñados para alienar perfectamente solo con una única secuencia genética; el autoo asegura que la técnica es eficiente en la búsqueda simultánea de genotipos o de múltiples polimorfismos. En condiciones de PCR estrictamente controladas, los pares de iniciadores perfectamente coincidentes dan lugar a la amplificación de las secuencias Diana (es decir, un resultado positivo), mientras que los pares de iniciadores no coincidentes no provocan amplificación (es decir, un resultado negativo).

Antecedentes de diagnostico molecular de Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis y Ureaplasma urealitycum en Colombia

Dávalos et ál. (35) Llevaron a cabo un estudio destinado a determinar la prevalencia de la infección por Chlamydia trachomatis. Estudiaron un total de 95 muestras provenientes de trabajadoras sexuales de la ciudad de Sucre; de este trabajo se reportaron 10 casos positivos diagnosticados por ELISA. Además, se mostro la existencia de infecciones combinadas con otras bacterias, como Neisseria gonorrea.

En el año 2005 realizaron un estudio de la prevalencia de infección por Chlamydia trachomatis detectada por PCR en mujeres con parto prematuro en el Instituto Materno Infantil. (27) Analizaron 50 muestras de orina, encontrando una prevalencia del 4% en mujeres con parto prematuro y del 4,5% en mujeres con ruptura prematura de membranas. Utilizaron el método comercia de Roche COBAS AMPLICOR®.

Herrera et ál. (55) Realizaron un tamizaje serológico y con PCR para determinar la prevalencia de la infección por Chlamydia trachomatis en pacientes con vaginosis y vaginitis inespecífica. Estudiaron un total de 180 muestras de suero y orina, en las cuales hallaron 56 casos positivos, lo que representa 31%; de estos 56 casos,

24 fueron negativos por PCR. Utilizaron el método comercial de Roche COBAS AMPLICOR® y la prueba ELISA.

Sánchez & Ruiz (55) publicaron un informe en el que evaluaron 355 muestras de mujeres asintomáticas y sintomáticas en Bogotá. Hallaron 19 muestras positivas para *Chlamydia trachomatis*, 5 de pacientes asintomáticas y 14 de pacientes sintomáticas. La prevalencia fue 5,35%. Este estudio se realizó utilizando el método comercial Roche COBAS AMPLICOR®.

En un estudio publicado por Alvis, et ál. (3), se reportó una prevalencia del 5,9% de la infección por *Chlamydia trachomatis* en 60 trabajadoras sexuales consideradas población de alto riesgo, y de un 12,5% en 14 amas de casa consideradas población de bajo riesgo. Este estudio se realizó en Montería, donde se utilizó el método comercial de Roche COBAS AMPLICOR®.

No se tiene información relevante de estudios realizados en Colombia para la identificación de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*; tampoco se tiene información acerca de la prevalencia de estas infecciones en el hombre.

2.4 COMPLICACIONES DE LA INFECCION POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Si no es tratada, la infección puede avanzar y causar graves problemas reproductivos y de salud con consecuencias a corto y largo plazo. Al igual que la enfermedad, el daño que causa la clamidia es a menudo "silencioso". (19)

En las mujeres, si la infección no es tratada, puede propagarse al útero o a las trompas de Falopio y causar enfermedad inflamatoria pélvica (EIP). Esto ocurre en alrededor del 10 al 15 por ciento de las mujeres que tienen clamidia y no han recibido tratamiento.

La clamidia también puede causar infección en las trompas de Falopio sin presentar ningún síntoma. La EIP y la infección “silenciosa” en la parte superior del aparato genital pueden causar daño permanente en las trompas de Falopio, el útero y el tejido circundante. El daño puede ocasionar dolor pélvico crónico, infertilidad o embarazo ectópico (embarazo afuera del útero) que puede resultar mortal. La clamidia también puede aumentar la probabilidad de adquirir la infección por el VIH, si hay exposición al virus. (19)

Para ayudar a prevenir las graves consecuencias de la infección por clamidia, se recomienda que las mujeres sexualmente activas de 25 años de edad o menos se realicen una prueba de detección de la clamidia al menos una vez al año. También se recomienda que las mujeres mayores de 25 años con factores de riesgo de contraer clamidia (por ejemplo, si tienen una nueva pareja sexual o múltiples parejas sexuales) se realicen la prueba de detección anualmente. Todas las mujeres embarazadas deben hacerse una prueba de detección de la clamidia.

Las complicaciones entre los hombres son poco comunes. En ocasiones, la infección se propaga al epidídimo (el conducto que transporta el semen desde los testículos) y causa dolor, fiebre y, rara vez, esterilidad.

En muy pocos casos, la infección clamidial genital puede causar artritis que puede estar acompañada de lesiones en la piel e inflamación de los ojos y de la uretra (síndrome de Reiter).

2.5 TRATAMIENTO DE INFECCION POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS

La clamidia se trata con antibióticos. El tratamiento antibiótico recomendado es la doxiciclina, dos dosis diarias durante siete días o la azitromicina en una única dosis. Se pueden utilizar otros medicamentos alternativos, pero no son tan eficaces como la azitromicina y la doxiciclina. Las personas en tratamiento para la clamidia no deben tener relaciones sexuales durante siete días después de una terapia de dosis única (azitromicina) o hasta haber completado los siete días de antibióticos (doxiciclina). Los pacientes pueden ser infectados nuevamente si sus compañeros sexuales no reciben tratamiento.

Una infección previa por clamidia no confiere inmunidad contra la clamidia.

INFECCIONES POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS (A EXCEPCIÓN DEL LINFOGRANULOMA VENÉREO)

INFECCION POR CLAMIDIA DURANTE EL EMBARAZO

Régimen recomendado

- Eritromicina, 500 mg por vía oral, 4 veces al día durante 7 días ó
- Amoxicilina, 500 mg por vía oral, 3 veces al día durante 7 días

Nota

- La doxiciclina (y otras tetraciclinas) y la Ofloxacina están contraindicadas en la gestación.
- Los reportes preliminares sugieren que el uso de azitromicina en el embarazo es seguro. Sin embargo, el numero de mujeres incluidas en los ensayos clínicos demasiado escaso hasta el momento como para evaluar la

seguridad de su uso en el embarazo, ya que es poco probable que se detecten efectos adversos inusuales.

- El estolato de Eritromicina esta contraindicado en el embarazo por la hepatotoxicidad relacionada con el medicamento. Por lo tanto, solo debe utilizarse la Eritromicina básica o el etilsuccinato de eritromicina.

CONJUNTIVITIS NEONATAL POR CLAMIDIA

Todos los recién nacidos afectados por conjuntivitis deben recibir tratamiento para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* debido a la posibilidad de una infección mixta.

Régimen recomendado

Eritromicina en suspensión, 50 mg / kg diarios (por vía oral en 4 dosis) durante 14 días

Régimen alternativo

40 mg de trimetoprima con 200 mg de sulfametoxazol por vía oral, dos veces al día durante 14 días

Nota

- No hay evidencia que indique que el tratamiento adicional con un agente tópico ofrece algún beneficio adicional. Si la conjuntivitis de inclusión recidiva después de haber completado el tratamiento, debe reinstituirse el tratamiento con eritromicina durante 2 semanas.

NEUMONÍA INFANTIL

Régimen recomendado

Eritromicina en suspensión, 50 mg/kg/día (por vía oral en 4 dosis) durante 14 días.

Nota

La duración óptima del tratamiento no se ha establecido pero debe ser de 14 días como mínimo.

INFECCIÓN ANOGENITAL NO COMPLICADA

Régimen recomendado

- Doxiciclina, 100 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 días ó
- Azitromicina, 1 g por vía oral, como dosis única

Régimen alternativo

- Amoxicilina, 500 mg por vía oral, 3 veces al día durante 7 días ó
- Eritromicina, 500 mg por vía oral, 4 veces al día durante 7 días ó
- Ofloxacina, 300 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 días ó
- Tetraciclina, 500 mg por vía oral, 4 veces al día durante 7 días

Nota

- La doxiciclina y otras tetraciclinas están contraindicadas en el embarazo y la lactancia.
- La evidencia actual sugiere que el tratamiento con 1 g de azitromicina como dosis única es eficaz contra la infección por clamidia.
- La evidencia indica que la prolongación del tratamiento más allá de los 7 días no implica una mejoría en la tasa de curación de la infección por clamidia no complicada.
- La Eritromicina no debe ingerirse con el estomago vacío.

Seguimiento

Es crucial el cumplimiento del régimen de 7 días. No se ha observado resistencia de la *C. trachomatis* al régimen de tratamiento recomendado.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

Los reportes publicados sobre el tratamiento del linfogranuloma venéreo son limitados. Las recomendaciones de tratamiento se basan en la opinión de expertos y se ha publicado un estudio comparativo en el Boletín de la OMS de 1963.7

Régimen recomendado

- Doxiciclina, 100 mg por vía oral, dos veces al día durante 14 días ó
- Eritromicina, 500 mg por vía oral, 4 veces al día durante 14 días

Régimen alternativo

- Tetraciclina 500 mg por vía oral, 4 veces al día durante 14 días

Nota

- Las tetraciclinas están contraindicadas en el embarazo.
- Debe realizarse una punción por aspiración de los ganglios linfáticos fluctuantes a través de piel sana. La incisión y drenaje o la escisión de los ganglios linfáticos puede retardar la cicatrización.
- Algunos pacientes con enfermedad avanzada quizás necesiten el tratamiento por un período mayor a los 14 días, y quizás se deba recurrir a la cirugía para corregir secuelas como estenosis o fístulas.

QUE SE PUEDE HACER PARA PREVENIR LA DISEMINACION DE LA CHLAMYDIA TRACHOMATIS

- Limite la cantidad de compañeros sexuales.
- Utilice condón masculino o femenino.
- Si usted piensa que puede estar infectado o haber estado expuesto, evite todo contacto sexual y acuda a una clínica de enfermedades sexuales transmisibles (EST), a un hospital o visite a su médico. Lleve a sus compañeros sexuales con usted cuando reciba tratamiento o notifíqueles inmediatamente para que puedan ser examinados y tratados.

2.6 EPIDEMIOLOGIA DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS

2.6.1 EN EL MUNDO

Chlamydia trachomatis es la bacteria de transmisión sexual más frecuente en el mundo, estimándose alrededor de 90 millones de casos nuevos cada año. En Estados Unidos de Norteamérica solamente se presentan 4 millones de casos anualmente, con un costo de U\$2.4 billones. La infección por *C trachomatis* constituye la infección de transmisión sexual (ITS) más cara después de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). (17)

C trachomatis es responsable de un amplio espectro de manifestaciones clínicas en adultos, las que incluyen cervicitis, uretritis, conjuntivitis, proctitis y faringitis. La mayoría de las complicaciones y secuelas que acompañan a las infecciones por este patógeno se presentan en la mujer e incluyen principalmente enfermedad inflamatoria pelviana, infertilidad tubarica y embarazos ectópicos. Entre 70% y 75% de las infecciones genitales en mujeres son asintomáticas, lo que dificulta su detección y tratamiento, pudiendo persistir por meses o años. Las infecciones se presentan con mayor frecuencia en mujeres de 15 a 24 años y afectan transversalmente a mujeres de todos los grupos socioeconómicos. *C trachomatis* puede ser, además, transmitida al recién nacido durante el parto, con un riesgo de 40%-50% que el niño desarrolle conjuntivitis y 10% de riesgo de neumonía.

2.6.2 EN ESTADOS UNIDOS

La clamidia es la enfermedad de transmisión sexual bacteriana reportada con mayor frecuencia en los Estados Unidos. En el 2010, el CDC (19) recibió notificación de 1, 307,893 infecciones por clamidia de los 50 estados y el Distrito de Columbia. Una cantidad considerable de casos no se reporta porque la mayoría de las personas con clamidia no sabe que tiene la infección y no se hace pruebas de detección. Además, con frecuencia los pacientes solo se tratan los síntomas sin que se hagan pruebas de detección. Se calcula que todos los años se registran

2.8 millones de casos en los EE. UU. Frecuentemente, las mujeres vuelven a adquirir la infección si sus parejas sexuales no han sido tratadas.

2.6.3 EN EL REINO UNIDO

En el Reino Unido, las infecciones por transmisión sexual (ITS) son una causa frecuente de morbilidad y las últimas estrategias del gobierno han hecho de la salud sexual un campo prioritario en términos de promoción de la salud. La infección por *Chlamydia trachomatis* es la ITS bacteriana más frecuente en el Reino Unido y las consecuencias de la infección a largo plazo resultan especialmente perjudiciales para las mujeres, ya que constituye una conocida causa de la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), embarazo ectópico e infertilidad. Se estima que estas complicaciones representan un coste de al menos £100 millones anuales para el servicio sanitario del Reino Unido. (56)

Sin embargo, debido a que la infección es fundamentalmente asintomática, una gran proporción de casos permanece sin diagnosticar incrementando así el reto de una prevención primaria. Este artículo analiza brevemente la epidemiología actual de la infección genital por clamidia en el Reino Unido y resalta la importancia de una serie de estudios de investigación que se encuentran en curso relacionados con la política y la práctica de su despistaje en la población de Gran Bretaña. (56)

Desde 1995, los diagnósticos de infección genital por clamidia observados en clínicas antivenéreas del Reino Unido han aumentado de forma constante. En 1999, se registraron 56.855 diagnósticos, un incremento del 76% desde 1995 (3). El número de diagnósticos ha sido siempre mayor en mujeres que en varones y, desde 1995, el aumento observado es superior al 30%. En los diez últimos años, las mayores tasas de infección se han registrado en la población joven sexualmente activa; la incidencia de la infección fue de 791/100.000 en mujeres de 16 a 19 años y de 481/100.000 en varones de 20 a 24 años. En dicho periodo, la toma de conciencia y la información del público, tanto general como profesional, han dado lugar a una mayor aceptación y a una reacción positiva ante los análisis, lo que en parte podría explicar tal aumento significativo. Otros factores, como el desarrollo de pruebas diagnósticas más sensibles, también han favorecido el aumento del número de diagnósticos, pero los incrementos registrados simultáneamente en otras infecciones, como verrugas genitales y gonorrea,

indican que el aumento de la transmisión podría deberse a un incremento en las prácticas sexuales poco seguras.

2.6.4 EN LATINOAMERICA

C. trachomatis es un microorganismo ubicuo, actualmente considerado como uno de los agentes más comunes de infecciones de transmisión sexual. La OMS reporta una prevalencia global del 4,4 al 6,6 %; en EE. UU. Del 3 al 11%, en Europa del 2 al 9% y en América Latina del 6 al 40%, según las series estudiadas 6, 8. Este rango tan amplio de prevalencias se debe principalmente al tipo de estudio, la metodología empleada y la población analizada, y si ésta se encuentra asociada con factores de riesgo conocidos: promiscuidad, género, edad, condición socioeconómica, presencia de síntomas, etc. (57)

2.6.5 EN COLOMBIA

Es Lamentable encontrar que así como en Latinoamérica, en Colombia no hay estadísticas de Morbilidad, Prevalencia e Incidencia de la infección por *Chlamydia Trachomatis*. Por esta razón para esta monografía se toma como base los datos que se encuentran a nivel mundial, Estados Unidos y Reino Unido.

3. ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS

3.1 EN ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) cuenta con la División de Prevención de ETS (DSTDP).

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) continúan siendo uno de los principales desafíos de la salud pública de los Estados Unidos (EE. UU.). El CDC (19) calculan que hay aproximadamente 19 millones de nuevos contagios de ETS por año. Se informó un total de 1.5 millones de casos de clamidia y gonorrea a los CDC en 2009, lo que convierte a estas enfermedades en las dos enfermedades infecciosas informadas con más frecuencia en los Estados Unidos. Las adolescentes de entre 15 y 19 años y las mujeres jóvenes de 20 a 24 años son las más afectadas por estas dos enfermedades. El mayor número de casos informados de clamidia y gonorrea en 2009 se dio entre las mujeres de estos dos grupos etarios. Esto refleja probablemente una combinación de factores, incluyendo diferencias biológicas que hacen que las mujeres tengan un mayor riesgo de padecer ETS que los hombres, además de una mayor frecuencia de exámenes para detectar ETS entre las mujeres.

La clamidia continúa siendo la enfermedad infecciosa informada con más frecuencia en los Estados Unidos. Se informaron más de 1.2 millones de casos de clamidia (1, 244,180) a los CDC en 2009, el mayor número de casos informados a los CDC de una enfermedad. Las mujeres, especialmente las jóvenes y las que pertenecen a minorías, son las más duramente afectadas por la clamidia. Los CDC recomiendan un examen médico anual para la detección de clamidia a las mujeres jóvenes menores de 26 años.

Los CDC recomiendan pruebas de clamidia cada año de todas las mujeres sexualmente activas de 25 o más jóvenes, las mujeres mayores con factores de riesgo para las infecciones por clamidias (aquellos que tienen una nueva pareja sexual o múltiples parejas sexuales), y todas las mujeres embarazadas. Una evaluación adecuada del riesgo sexual por parte de un proveedor de cuidado de la

salud siempre debe llevarse a cabo y puede indicar un examen más frecuencia en ciertas mujeres.

3.2 EN EL REINO UNIDO

El Reino Unido, cuenta con El Programa Nacional de Detección clamidia (Programa de apoyo) es un programa de salud sexual del NHS que fue creado por el Departamento de Salud en Inglaterra en 2003. (20)

El Programa de apoyo tiene por objeto garantizar que todos los jóvenes sexualmente activos menores de 25 años que sean conscientes de la clamidia, sus efectos, y tener acceso a los servicios de pruebas gratuitas y confidenciales. Desde el lanzamiento del programa de cerca de un millón y medio de pruebas de clamidia han llevado a cabo por el Programa de apoyo.

En el Reino Unido la *Chlamydia trachomatis* es la infección genital más común de transmisión sexual (ITS) diagnosticada y tratada en el Reino Unido. Las tasas más altas se observan en los hombres, principalmente jóvenes y mujeres menores de 25 años. La infección genital por clamidia es un problema importante de salud sexual y reproductiva, ya que del 10-40% de las mujeres tratadas infectadas desarrollan enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). Una proporción significativa de los casos (70% de las mujeres y el 50% de los casos masculinos) son asintomáticos y por lo tanto son susceptibles de ser detectados, poniendo a las mujeres en mayor riesgo de desarrollar EPI.

El Programa Nacional de Clamidia en Inglaterra (NCSP en ingles) se estableció en 2003 con el objetivo de controlar la clamidia a través de la detección precoz y el tratamiento de la infección asintomática, lo que impide la aparición de secuelas y reducir la transmisión en adelante de la enfermedad. La infección genital por *Chlamydia trachomatis* es la infección de transmisión sexual diagnosticada con mayor frecuencia en medicina genitourinaria Inglés (GUM) clínicas. Prevalencia de la infección es más alta en los adultos jóvenes sexualmente activos, especialmente los menores de 25 años. La infección no tratada puede tener graves consecuencias a largo plazo, especialmente para las mujeres, en los que puede conducir a la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), embarazo ectópico e

infertilidad por factor tubario. En los hombres puede dar lugar a la uretritis y la epididimitis y en los hombres y las mujeres pueden conducir a la artritis. Dado que muchas infecciones son asintomáticas, una gran proporción de los casos permanecen sin diagnosticar, aunque la infección puede diagnosticarse fácilmente y tratarse eficazmente.

3.3 AMERICA LATINA Y COLOMBIA

No encontramos programas que garanticen la detección de chlamydia trachomatis, en estadios tempranos o asintomáticos.

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Luego de indagar sobre la Necesidad de un Programa de Tamizaje para Chlamydia Trachomatis para Colombia, se concluye, que este tamizaje nos brindaría las herramientas necesarias a nivel de datos epidemiológicos, con los cuales podríamos llegar a negociar la adquisición e implementación del programa dentro del Sistema de Salud Nacional.

Se concluye que si se quiere disminuir la incidencia que tiene la infección sobre Chlamydia trachomatis en Colombia es necesario este programa, al igual que se obtendría disminución en el riesgo de adquirir el contagio por el VIH/SIDA y otras patologías como en Cáncer de Cuello Uterino.

Es necesario crear grupos de investigación sobre infecciones por Chlamydia trachomatis, para lograr con estudios científicos la implementación de tamizajes para Chlamydia, ya que no existen soportes epidemiológicos, sobre esta enfermedad, dificultando el soporte para exigir la necesidad de la implementación de un programa de tamizaje para chlamydia trachomatis en Colombia.

BIBLIOGRAFIA

1. **OMS.** *Infecciones de transmisión y otras infecciones del tracto reproductivo, Una guía para la práctica básica.* Geneva : OMS, 2005.
2. **Barros T, Barreto D, Pérez F, Santander R, Yépez E, Abad-Franch F. Aguilar M.** *Un modelo de prevención primaria de las enfermedades de transmisión sexual y del VIH/sida en adolescentes.* s.l. : Rev Panam Salud Pública, 2001.
3. *Infecciones de transmisión sexual en un grupo de alto riesgo de la ciudad de.* **Alvis, N., Mattar, S., García, J., Conde, E. & Díaz A.** Pp. 86-96, Montería, Colombia : Revista de Salud Publica, 2007, Vol. 9.
4. *Enfermedades de transmisión sexual: políticas y principios de prevención y asistencia.* **OMS/ONUSIDA.** OMS: ONUSIDA/OMS/97.6 - Únicamente en formato electrónico, s.l. : OMS, 1999.
5. *Pautas para la vigilancia de las infecciones de transmisión sexual.* **Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud.** 1999. WHO/CHS/ HSI/ 99.2. WHO/CDS/CSR/EDC/99.3 UNAIDS/00.03S.
6. *Infección por chlamydia trachomatis en mujeres cubanas en edad reproductiva.* **Frontela, M., Rodríguez, y., Verdejas, O. & Valdés, F.** 17(1), Revista Cubana Endocrinología : s.n., (2006).
7. *Sexually Transmitted Diseases. Chlamydia trachomatis infections of the adult.* **Holmes, P. Sparling, P. Mardh.** 407-422, New York : McGraw-Hill, 1999, Vol. 3rd edition.
8. **OMS.** *Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual : 2006 2015 : romper la cadena de transmisión.* 2007. ISBN: 978 92 4 356347 3.
9. **OMS/HIV-AIDS/.** Prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Overview and estimates. [En línea] 2001.02. <http://www.who.int/docstore/hiv/GRSTI/003.htm>.
10. **Mayaud P, Mabey D.** *Approaches to the control of sexually transmitted infections in developing countries: old problems and modern challenges.* *Sexually Transmitted Infections.* 2004. 80:174–182.

11. **Weinstock H, Berman S, Cates W.** *Perspectives on Sexual and Reproductive Health. Sexually transmitted disease among American youth: Incidence and prevalence estimates, 2000.* 2004. 36: 6-10.
12. **Rodriguez, Pujades.** *Herpes simplex virus type 2 infection increases HIV incidence: a prospective study in rural Tanzania.* *AIDS.* 2002. 16:451–462..
13. **J., Ferlay.** *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.* Lyon, International Agency for Research on Cancer : (GLOBOCAN 2002. IARC Cancer Base No. 5.version 2.0), 2004 .
14. **Hepatitis B.** . *World Health Organization.* Geneva : (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2), 2002.
15. *Hepatitis B immunisation and hepatocellular carcinoma: The Gambia Hepatitis Intervention Study.* **R., Montesano.** 67:444–446, s.l. : Journal of Medical Virology, 2002.
16. **MH, Chang.** *Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls.* *JAMA* : s.n., 2000.
17. **OMS.** *Infecciones de transmisión sexual.* s.l. : Nota descriptiva. N°110. , Agosto de 2011.
18. **Molano M., Meijer Ch., Posso H., Arslan A., Muñoz N.** *Chlamydia trachomatis infections and their association with the human papilloma virus (HPV) in a cohort study.* *Molano M, Weiderpass E, Posso H, Morre S, Ronderos.* *Sex Transm Infect.* s.l. : 79(6):474-478, 2003.
19. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2010.* Atlanta, GA: U.S. : Department of Health and Human Services, 2011.
20. **Health Protection Agency.** National Chlamydia Screening Programme (NCSP) in England. [En línea] May de 2012. <http://www.chlamydia-screening.nhs.uk>.
21. **Everett, K.D., Bush, R.M. and Andersen, A.A.,.** *Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. Nov. and Simkania fam.nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species .* s.l. : *Int. J. Syst. Bacteriol.* 49: 415-440, 1999.

22. **Perez-Martinez, J.A. and Storz, J.** *Antigenic diversity of Chlamydia psittaci of mammalian origin determined by microimmunofluorescence.* *Infect. Immun.* 1985. 50: 905-910..
23. **Schachter J, Stephens RS, Timms P, Kuo C, Bavoil PM, Birkelund S, Boman J, Caldwell H, Campbell LA, and more.** *Radical changes to chlamydial taxonomy are not necessary just yet.* *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* s.l. : 51, 249., 2001.
24. **Everett KDE, Bush RM & Andersen AA.** *Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. Nov. and Simkaniaceae fam. Nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae.* 1999. (2)49:415-440..
25. **M, Ausina Ruiz V & Sabrià Leal.** *Infecciones causadas por clamidias, Medicina Interna.* Madrid: Harcourt : En Farreras Valentí P & Rozman C., 2000. (2)303:2694-2699, 14a. ed. .
26. **Ostos, O & Sánchez, R.** *Chlamydia trachomatis: avances y perspectivas.* s.l. : NOVA, 1(1). Pp. 81-94, 2003.
27. **López, A.** *Microbiología y parasitología medica.* La Habana : Ciencias Medicas, tomo I, 2001.
28. **Ostos, O & Sánchez, R.** *Chlamydia trachomatis: avances y perspectivas,* NOVA. 2003. 1(1). Pp. 81-94..
29. **Byrne, G., Ojcius, D.,** *chlamydia and apoptosis: Life and death decisions o an intracelular pathogen.* *Nature Reviews of Microbiology.* s.l. : 2(10). P. 802., 2004.
30. **Group, Nature Publishing.** *Nature Reviews Microbiology.* [En línea] 2012. <http://www.nature.com/nrmicro/journal>.
31. **Jerris R.C. In R. Murray, E.Barón, M. Pfaller, F. Tenover, R. Yolken.** *"Chlamydiae" "Manual of Clinical Microbiology"* . Washington D.C : 6th Edition, 1997. ASM Press pp 371-380.
32. **University of South Carolina.** *Microbiology and Immunology On-line.* [En línea] 2012. <http://pathmicro.med.sc.edu/ghaffar/complement.htm>.
33. *Estudio piloto de prevalencia de infección por Chlamydia Trachomatis Detectada por PCR en Mujeres con Parto Prematuro en el Instituto Materno Infantil de Bogotá.* **Ruiz, A., Sánchez, R., Ostos, O., Ángel, E., Bonilla, H., Cifuentes,**

C., & Correa, C. s.l. : Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 2005. 56 (3). Pp. 225-230..

34. *Incidencia de la infección por chlamydia trachomatis en una población de alto riesgo en la ciudad de Sucre En: Revista Instituto Medico de Sucre. Dávalos, L. & Romero, T.* s.l. : 62. Pp. 40-46., 1997.

35. *Detección de chlamydia trachomatis en muestras de exudado endocervical por la reacción en cadena de la polimerasa, Revista Cubana en Endocrinología. Frontela, M., Sánchez, I. Yepe, S., Kouri, V., & Ferreira R.* s.l. : 13(2). Pp. 133-141, 2002.

36. *Infecciones por Chlamydia trachomatis y Mycoplasma sp. Su relación con la infertilidad masculina. Gallegos, G. Revista del Colegio Mexicano de Urología.* s.l. : 43(3). Pp. 106-112., 2003.

37. **Poirot, C & Cherruau, B.** *Infertilidad masculina. Aspectos clínicos e investigaciones biológicas. En: Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.* s.l. : 39 (2). Pp. 225-241., 2005.

38. **Pomerol, J & Purgueit, A.** Alteraciones espermáticas. [En línea] 2006. www.iandros.com.

39. **Palacios, E., Rodríguez, J., Sampedro, A., Martínez, A., & De la Rosa, M.** *Utilidad del medio cromogénicos MPO® en el procesamiento habitual del urocultivo. Revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* . s.l. : 20(8), pp. 388-391., 2002.

40. **Crespo, M.** *El diagnostico viral por el laboratorio.* s.l. : Colombia Médica, 31.pp. 135-150., 2000.

41. **E., Méndez S. & Pérez.** *La PCR múltiple en microbiología clínica. Enfermedades infecciosas. En: Microbiología Clínica.* s.l. : 22(3). Pp. 183-192., 2004.

42. **Amgen.** Biotecnología. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). [En línea] 2005. <http://biotec.amgen.es/html/reaccion.htm>.

43. **Robinson, R.** *Genetics.* New York: Thomson Gale. : vol. III, 2003.

44. **Madigan, M. & Martinko, J.** *Biología de los microorganismos (10ª ed.).* Bogotá: Pearson- Prentice Hall. : s.n., 2003.

45. **E., Méndez S. & Pérez.** *La PCR múltiple en microbiología clínica. Enfermedades infecciosas. En: Microbiología Clínica. s.l. : 22(3). Pp. 183-192., 2004.*
46. **Horn, A., Wolff, C., Dressel, P., Zimmermann, A., Vahlensieck, W., Pfaff, F., & Ruckdeschel, G.** *Polymerase chain reaction versus culture for detection of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in the urogenital tract of adults and the respiratory tract of newborns. s.l. : En: European journal of Clinical Microbiology & Infect Diseases, 15 (7). Pp. 595-598., 1996.*
47. **Yoshida, T., Maeda, S., Deguchi, T., Miyazawa, T., & Ishiko, H.** *Rapid detection of Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum, and Ureaplasma urealyticum organisms in genitourinary samples by PCR-Microtiter Plate Hybridization Assay. s.l. : En: journal of Clinical Microbiology, 41(5). Pp. 1850-1855., 2003.*
48. **Stellrecht, K., Woron, A., Mishrik, N., & Venezia, R.** *Comparison of Multiplex PCR Assay with culture for detection of genital mycoplasmas. s.l. : En: Journal of Clinical Microbiology, 42(4). Pp. 1528-1533., 2004.*
49. **Arraiz, N., Pérez, M., González, M., Mena, A. y Urdaneta, V.** *Detección de Chlamydia trachomatis en muestras de hisopado endocervical por Inmunofluorescencia directa y reacción en cadena de la polimerasa. s.l. : En: Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología, 26. Pp. 14-18., 2006.*
50. **Golshani, M., Eslami, G., Mohammadzadeh, S., Fallah, F., Goudarzi, H., Soleimani, A., & Fayaz, F.** *Detection of Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum by Multiplex PCR in Semen Sample of Infertile Men. s.l. : En: Iranian Journal of Public Health, 36 (2). Pp. 50-57., 2007.*
51. **E., Méndez S. & Pérez.** *La PCR múltiple en microbiología clínica. Enfermedades infecciosas. s.l. : En: Microbiología Clínica, 22(3). Pp. 183-192., 2004.*
52. **Hyndman, D. & Mitsuhashi, M.** *PCR Primer Design. PCR protocols (2da ed.), Humana Press. 2005.*
53. **Mullingham, C. G., Marshall, S.E, Bunce, M., & Welsh, K.I.** *Variation in immunoregulatory genes determines the clinical Phenotype of common variable immunodeficiency. s.l. : En: Genes Immunology, 1 Pp. 137-148., 2009.*

54. **Herrera, M., Sánchez, R., Ruiz, A., & Ostos, O.** *Tamizaje serológico y con PCR para determinar la prevalencia de Chlamydia trachomatis en pacientes con vaginosis y vaginitis inespecífica que asisten a hospitales de la Secretaria de Salud de Bogota.* s.l. : Nova, 3(3); pp. 111-120, 2005.
55. **Sánchez, R. & Ruiz, A., Ostos O.** *Prevalencia de Chlamydia trachomatis detectada por reaccion en cadena de la polimerasa en un grupo de mujeres jovenes sintomáticas y asintomáticas en Bogotá, Colombia.* 2006.
56. **Pimienta J, Frento K,.** *Tendencias Recientes de las Infecciones por Chlamydia trachomatis en el Reino Unido y Perspectivas de un programa de Detección Nacional. Public. HealthLaboratory Service Communicable Disease Surveillance Centre.* Londres Inglaterra : Comm. Dis. Public Health.2003.
57. *Human papillomavirus genotypes in women with cervical cytological abnormalities from an area with high incidence of cervical cancer.* **Deluca GD, Lucero RH, Martín de Civetta MT.** Rev Inst Med Trop S Paulo 2004; 1-5., 46,;