

Artículos originales

Instituto Nacional de Endocrinología (INEN)

Infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres cubanas en edad reproductiva

Lic. Maydelín Frontela Noda,¹ Lic. Yoima Rodríguez Marín,² Dra. Olga Lidia Verdejas Varela³ y Dr. Fabián J. Valdés Martínez,⁴

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la frecuencia y los factores asociados a la infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres cubanas en edad reproductiva. Se realizó un estudio transversal en mujeres que asistieron a consultas de ginecología, infertilidad y terminación del embarazo en Ciudad de La Habana. Se obtuvieron muestras de exudado endocervical de 224 mujeres, mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa. Adicionalmente se aplicó un cuestionario sobre algunos aspectos sociodemográficos, clínicos y de conducta sexual. Los datos se analizaron con el uso de los métodos de Chi cuadrado y razón de ventajas. La frecuencia total de la infección fue de 6,9. Hubo 6 asociaciones significativas: edad menor de 25 años (14,5), que fuera soltera (13,4); no refiriera síntomas de infección ginecológica (14,0); no tuviera antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica (10,1) ni de infecciones de transmisión sexual (12,3) y que hubiera tenido más de una pareja sexual en los últimos 3 meses. Se concluye que estos resultados demuestran que la infección se presenta con mayor frecuencia en las mujeres adolescentes y adultas jóvenes, solteras, asintomáticas y con conductas sexuales de riesgo.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*, diagnóstico, reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La *Chlamydia trachomatis* es el agente causal de una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes en el mundo. De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente se detectan 92 millones de nuevas infecciones por esta causa.¹ En la mujer, esta infección provoca cervicitis, endometritis y salpingitis, y las secuelas incluyen enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), embarazo ectópico e infertilidad por obstrucción tubárica. También puede provocar artritis reactiva y síndrome de Reiter.² Adicionalmente, se ha observado que puede facilitar tanto la adquisición como la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).^{3,4}

La prevalencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* varía considerablemente en dependencia del diseño del estudio, los criterios diagnósticos y las técnicas de detección. En general, los estudios realizados en adolescentes muestran una prevalencia más alta (9,0-25,0) que aquellos realizados en la población adulta (4,0-12,0).⁵ Dentro de los factores de riesgo que se asocian a esta infección se encuentran la edad menor de 25 años, el estado civil soltero, no utilizar métodos contraceptivos de barrera, tener diferentes y frecuentes parejas sexuales y haber padecido una infección de transmisión sexual, entre otros.^{6,7}

En América Latina y el Caribe la información epidemiológica sobre la magnitud del problema de las ITS es escasa y está limitada a un pequeño número de estudios y a datos oficiales incompletos de los países de la región. Dentro de este contexto, Cuba no es una excepción. Las autoridades de salud cubanas han reconocido que no existe cobertura diagnóstica para algunas ITS, incluyendo la *Chlamydia*, aunque indicadores indirectos permiten inferir que debe tener un comportamiento epidémico (Ministerio de Salud Pública. Plan Estratégico Nacional ITS/VIH/SIDA. 2001-2006. Cuba, 2001). El primer reporte cubano sobre la prevalencia de la infección fue realizado en el año 2002 como resultado de un estudio realizado en 120 mujeres, 60 de ellas positivas al VIH, donde se encontró una frecuencia total de 8,3: 10,0 en el grupo de mujeres con VIH y 6,6 % en las mujeres sanas.⁸

En un estudio previo, fue evaluado el desempeño de un método basado en la amplificación de una región del plásmido críptico de la *Chlamydia*, el cual demostró ser sensible (100,0) y específico (94,0) en las condiciones de este laboratorio.⁹ En el presente trabajo se utilizó ese método con el objetivo de determinar la frecuencia y los factores asociados a la infección por *Chlamydia trachomatis* en una población de mujeres cubanas en edad reproductiva.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal con un muestreo consecutivo en 224 mujeres sexualmente activas (rango de edad: 15-49 años) quienes asistieron a consultas de terminación del embarazo (38), infertilidad (81) y ginecología general (105) situadas en Ciudad de La Habana. Previo consentimiento informado, se obtuvieron muestras de exudado endocervical de todas las participantes y se les aplicó un cuestionario sobre algunos aspectos sociodemográficos, clínicos y de conducta sexual. El estudio se realizó durante el período de septiembre de 2002 a mayo de 2003.

Se centrifugó la muestra a 3 000 rpm por 5 min y se resuspendió el precipitado en 50 mL de búffer de lisis celular (Tris-HCl: 10 mM, Tritón X-100: 1 %, proteinasa K: 0,2 mg/mL). Se incubó por una h a 56 °C y toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente se calentó a ebullición durante 10 min.

*PCR-plásmido:*¹⁰ Se utilizaron los cebadores KL1 y KL2 para amplificar un fragmento de 241 pb del plásmido críptico de la *Chlamydia* (KL1: 5' TCC-GGA-GCG-AGT-TAC-GAA-GA 3' y KL2: 5' AAT-CAA-TGC-CCG-GGA-TTG-GT 3'). Se realizó la PCR en un volumen de reacción de 25 mL y la mezcla contenía MgCl: 1,5 mM, Tris-HCl: 10 mM (pH 9), KCl: 50 mM, Tritón X-100: 1 %, BSA acetilada: 167 mg/mL, desoxinucleótidos trifosfatos: 200 mM, cebadores: 1 mM y Taq DNA polimerasa: 1 U (promega). Se utilizaron 2,5 mL de muestra de exudado endocervical procesada como se describió previamente. Al mismo tiempo se ensayaron controles positivos (2,5 mL de cepa L2 de la *Chlamydia*) y controles negativos (2,5 mL de H₂O).

El programa de amplificación consistió en una desnaturalización a 94°C por 5 min, seguido de 35 ciclos de amplificación. Cada ciclo incluyó un paso de desnaturalización a 94 °C por 1 min, un paso de unión a los cebadores a 55 °C por 1 min y un paso de elongación a 72 °C por 2 min. El paso de elongación final fue de 5 min. El producto amplificado se detectó por electroforesis en gel de agarosa 1,5 % y tinción con bromuro de etidio 0,25 mg/mL.

La frecuencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* se calculó como la proporción de individuos positivos por el método de PCR-plásmido entre todos los individuos analizados. Las variables estudiadas para determinar su posible asociación con la infección por *Chlamydia trachomatis* fueron: la edad (24 y >24 años), el estado civil, la manipulación ginecológica en los 6 meses previos al estudio, la presencia de síntomas (flujo vaginal o dolor abdominal), los antecedentes de EIP y de ITS, el número de parejas sexuales en los últimos 3 meses y el uso del condón. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS 10.0; se emplearon pruebas de Chi cuadrado y razones de ventajas (RV). En todos los casos se consideró un nivel de significación estadística de 0,05.

RESULTADOS

La frecuencia total de la infección por *Chlamydia trachomatis* fue de 6,9 %; sin embargo, esta varió de acuerdo con el tipo de consulta incluida en el estudio. La mayor frecuencia se encontró entre las mujeres que asistieron a la consulta de terminación del embarazo (28,9), mientras que el 3,7 y el 1,9 % de las mujeres que asistieron a las consultas de infertilidad y ginecología, respectivamente, resultaron positivas a *C. trachomatis*.

En este estudio se encontraron 6 asociaciones significativas: la edad menor o igual a 24 años, ser soltera (tabla 1), no referir síntomas, no tener historia de EIP ni de ITS (tabla 2) y haber tenido más de una pareja sexual en los 3 meses previos al estudio (tabla 3). En el caso de la edad existe un riesgo incrementado de 3,1 veces para las adolescentes y adultas jóvenes de contraer la infección en relación con las mujeres adultas.

Tabla 1. Frecuencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* de acuerdo con la edad y el estado civil de las mujeres estudiadas

Factores sociodemográficos	Resultados positivos a <i>Chlamydia</i> por PCR n %		Valor de p
Edad			
≤ 24 años	7/48	14,5	0,024 *
> 24 años	9/174	5,1	
Estado civil			
Soltera	11/82	13,4	0,015*
Casada	5/111	4,5	
Unión consensual	0/31	-	

* Diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Frecuencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* de acuerdo con la presencia de síntomas, antecedentes de EIP e ITS y la experiencia del aborto

Factores clínicos	Resultados positivos a <i>Chlamydia</i> por PCR	Valor de p
-------------------	---	------------

	n %		
Síntomas			
Sintomáticas*	8/167	4,8	0,019***
Asintomáticas	8/57	14,0	
Antecedentes de EIP			
Sí	1/102	0,9	0,001***
No	15/122	12,3	
Antecedentes de ITS			
Sí	1/75	1,3	0,017***
No	15/149	10,1	
Aborto provocado**			
Sí	3/18	16,6	0,102
No	3/208	6,4	

* Flujo vaginal y/o dolor abdominal.

** En los 6 meses previos al estudio.

*** Diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3. Frecuencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* de acuerdo con el número de parejas sexuales

Factores de conducta sexual	Resultados positivos a <i>Chlamydia</i> por PCR		Valor de p
	n	%	
No. de parejas sexuales*			0,030**
Ninguna	0/6	-	
1 pareja	12/196	6,1	
2 parejas	2/16	12,5	
3 o más parejas	2/6	33,3	

* En los 3 meses previos al estudio.

**Diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la manipulación ginecológica en los 6 meses previos al estudio, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con ninguno de los procedimientos referidos por las participantes; sin embargo, la frecuencia fue elevada (16,6) entre las que refirieron haberse realizado un aborto provocado recientemente.

En relación con el uso del condón, en la población estudiada el 81,3 de las mujeres no utilizaban ningún método anticonceptivo y el 83,3 refirió el uso inconsistente del

condón. Al relacionar esta variable con la presencia de la infección, se obtuvieron resultados contradictorios, ya que en el grupo que refirió el uso regular del condón se encontró una frecuencia mayor de la infección que en el que reconoció su uso de forma irregular.

DISCUSIÓN

Algunos estudios en poblaciones de mujeres que buscan servicios de salud de forma activa refieren que la prevalencia está en el rango de 4-6 %.¹² La frecuencia global encontrada en este trabajo (6,9 %) coincide con ese rango y no difiere significativamente de la reportada para el grupo de mujeres sanas en el estudio previo realizado en Cuba.⁸ Sin embargo, se observó que las mujeres que asistieron a la consulta de terminación del embarazo presentaron una frecuencia muy elevada de la infección (28,9 %), en relación con el resto de la población estudiada. Estos resultados sugieren que las mujeres que utilizan el aborto como un recurso para la planificación familiar probablemente tengan una conducta irresponsable tanto para prevenir el embarazo como para protegerse de las ITS. Si estas mujeres positivas a *Chlamydia trachomatis* no son diagnosticadas y tratadas oportunamente, en el futuro pueden ser las que acudan a las consultas de infertilidad al presentar las consecuencias de la infección.

Aunque es conocido que las *salpingitis* silentes y no tratadas, asociadas a *C. trachomatis*, constituyen las principales causas de infertilidad por obstrucción tubárica,¹³ estas se presentan como una secuela tardía de la infección, lo que puede impedir la detección de este agente etiológico por el método de PCR, que sólo es capaz de diagnosticar infecciones activas. Es posible que esta limitación del método utilizado sea la responsable de la baja frecuencia encontrada entre las mujeres que asistieron a las consultas de infertilidad (3,7 %). En este sentido, los estudios serológicos que detectan anticuerpos anti *Chlamydia* son de mayor utilidad, ya que pueden demostrar la existencia de infecciones pasadas.¹³ No obstante, en un estudio de caracterización de la mujer infértil, realizado en Cuba, se encontraron valores de obstrucción tubárica inferiores a los referidos en la literatura mundial. La permeabilidad tubárica normal estuvo presente en el 84,9 % y sólo se diagnosticó obstrucción tubárica en el 8,7 (bilateral) y 6,3 % (unilateral) de las mujeres estudiadas.¹⁴

La edad menor o igual que 24 años es el factor demográfico que más se ha asociado a la infección por *C. Trachomatis*.¹⁵ Los resultados mostrados coinciden con estos hallazgos (14,5) y esto puede estar relacionado, por una parte, con el hecho de que en edades tempranas se establecen patrones de comportamiento sexual de alto riesgo pero, además, existe una base biológica que sustenta estos resultados. Las adolescentes y adultas jóvenes presentan una condición conocida como ectopia cervical, que se caracteriza porque la unión de las células escamosas y columnares se encuentra más expuesta hacia el exterior del útero, y son estas últimas el hospedero primario de *C. Trachomatis*.¹⁶ Otra variable sociodemográfica estudiada fue el estado civil. La infección fue significativamente más frecuente en mujeres solteras, como se ha reportado por diferentes investigadores.⁶

Entre las variables clínicas estudiadas se encuentra la manipulación ginecológica reciente. Aunque no se obtuvieron diferencias significativas, la frecuencia de la infección fue mayor entre las mujeres que se habían realizado un aborto provocado en los 6 meses previos al estudio. Estos procedimientos invasivos pudieran ser fuente de

infecciones iatrogénicas, que a su vez pueden favorecer la adquisición de infecciones de transmisión sexual.⁶ Algunos trabajos refieren una mayor frecuencia de *C. trachomatis* en mujeres que asisten para la terminación del embarazo¹⁷ o mayor riesgo de contraer la infección en aquellas que habían tenido la experiencia del aborto.¹⁸ Otros aspectos clínicos estudiados fueron la presencia de síntomas y los antecedentes de EIP e ITS. En el grupo de mujeres asintomáticas y en las que no refirieron antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica, la infección fue significativamente más frecuente. Se estima que entre el 70 y el 80 % de las mujeres con un diagnóstico positivo a *C. trachomatis* son asintomáticas. Cuando los síntomas se presentan son escasos y no específicos,¹⁹ por lo que se conoce como la “epidemia silenciosa.”

Paradójicamente, la infección se presentó con mayor frecuencia en las mujeres que no refirieron antecedentes de infecciones de transmisión sexual. En este caso esta variable no contribuyó a nuestra habilidad para predecir el riesgo de la infección, pero no se considera que por eso sean menos confiables estos hallazgos.

Estos resultados indican que la frecuencia de la infección aumenta significativamente con el número de parejas sexuales en los últimos 3 meses. En Cuba se han realizado algunos estudios que abordan el comportamiento sexual en poblaciones de riesgo. Uno de ellos, realizado con 1 108 adolescentes, encontró que el 51,8 % refirió haber tenido 2 o más parejas sexuales en el último año, mientras que la edad de inicio de las relaciones sexuales fue entre 12 y 13 años para la mayoría (49,7), y el 25,9 ubicó este evento a edades más tempranas (9-11 años).²⁰

El uso de contraceptivos de barrera se ha considerado como un indicador de la conducta sexual. Según los datos obtenidos en este estudio, se observa que existe un predominio del uso inconsistente del condón, pero al relacionar esta variable con la presencia de la infección por *Chlamydia* se obtienen resultados contradictorios. Es evidente que estos hallazgos tienen un sesgo relacionado con lo difícil que es abordar los temas acerca de la conducta sexual, ya que las personas pueden referir lo que está social y moralmente reconocido y ocultar su verdadero comportamiento. Aunque se asume que en Cuba debe existir un buen nivel de conocimientos sobre el uso del condón por la existencia de programas educativos al respecto, se observa una disociación entre el conocimiento y el uso de este.²¹ Algunas razones son la baja percepción de riesgo, la creencia de que disminuye el placer sexual y las dificultades con la disponibilidad en los centros de expendio. En futuras investigaciones sobre esta temática debe tenerse en cuenta esta peculiaridad a la hora de diseñar los cuestionarios, con vista a obtener información valiosa sobre este aspecto.

Esta problemática no difiere de lo que sucede en los países de la región donde se sabe que el nivel de conocimientos sobre el uso de contraceptivos y el VIH/SIDA es alto; sin embargo, solo 40 % de las mujeres acceden a contraceptivos en su primer encuentro sexual²² y alrededor de 4 % de los jóvenes sexualmente activos usan condón de forma regular.²³ Esto complica el control de las ITS en general y de la *Chlamydia* en particular, al existir gran cantidad de portadores asintomáticos que no previenen la transmisión por el uso inadecuado del condón.²⁴

La naturaleza asintomática de la infección por *Chlamydia trachomatis* y la escasa cobertura diagnóstica existente en Cuba contribuyen a la propagación de esta ITS, con el consecuente impacto económico y social que supone el tratamiento de sus secuelas.

Los resultados del presente trabajo permiten concluir que existen algunos grupos poblacionales donde la infección se presenta con mayor frecuencia: adolescentes y adultas jóvenes, solteras, asintomáticas y con conductas sexuales de riesgo. Teniendo en cuenta que el diagnóstico de esta bacteria es muy costoso y por el momento no puede estar al acceso de la atención primaria, se recomienda que se evalúe la posibilidad de realizarlo en servicios de salud terciarios y en el pesquisaje selectivo de las poblaciones de riesgo.

Agradecimientos

A los Licenciados Raúl Ferreira Capote e Isis Amores Sánchez por la ayuda técnica ofrecida en la validación del método de PCR utilizado en este estudio.

SUMMARY

Infection caused by *Chlamydia trachomatis* in Cuban women at reproductive age

The aim of this article was to determine the frequency and factors associated with the infection caused by *Chlamydia trachomatis* at reproductive age. A cross-sectional study was conducted among women that visited the offices of gynecology, infertility and full pregnancy, in Havana City. Endocervical smear samples from 224 women were obtained and processed by polymerase chain reaction. A questionnaire was applied on some sociodemographic, clinical and sexual behavior aspects. Data were analyzed by the Chi square test and odds ratio. The total frequency of infection was 6.9. Six significant associations were found: age under 25 (14.5), being single (13.4), referring no symptoms of gynecological infection (14.0), having no history either of pelvic inflammatory disease (10.1), or of sexually transmitted diseases (12.3), and having had more than a sexual partner in the last 3 months. It was concluded that these results showed that the infections appear more frequently in adolescent women and young female adults, who are single, asymptomatic, and have risk sexual conducts.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, diagnosis, polymerase chain reaction (PCR).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization. Research on Reproductive Health at WHO. Biennial Report 2000-2001. Chapter 3: Geneva. Preventing reproductive tract infections. 2002:31-6.
2. Schachter J. Chlamydial infections (in three parts). N Engl J Med. 1978;298:549.
3. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted disease to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Infect. 1999;75:3-17.
4. Centers for Disease Control and Prevention. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases: United States recommendations of the Advisory Committee for HIV and STD Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998;47(12):1-24.
5. Bohbot JM. Las infecciones genitales por *Chlamydia trachomatis*. Aspectos clínicos. Análisis Clínicos. 2001;26(3):1-13.
6. Rowe PJ. Reproductive tract infectious. Annual Technical Report. Human Reproduction Programme. WHO. 1998:186-90.

7. Adderley-Kelly B, Stephens EM. Chlamydia: A major health threat to adolescents and young adults. *ABNF J.* 2005;16(3):52-5.
8. Kouri V, Cartaya J, Rodríguez MF, Mune M, Soto Y, Resik S, et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in Human Immunodeficiency Virus-infected women in Cuba. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(8):1073-7.
9. Frontela M, Amores I, Yepe S, Kouri V, Ferreira R, Mallea L. Detección de *Chlamydia trachomatis* en muestras de exudado endocervical por la reacción en cadena de la polimerasa. *Rev Cubana Endocrinol.* 2002;13(2):135-43.
10. Mahony JB, Luinstra KE, Sellors JW, Chernesky MA. Comparison of plasmid and chromosome based polymerase chain reaction assays for detecting *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol.* 1993;31(7):1753-8.
11. Wilson JS, Honey E, Templeton A, Paavonen J, Mårdh A, Stary A, et al. A systematic review of the prevalence of *Chlamydia trachomatis* among European women. *Hum Reprod Up.* 2002;8(4):385-94.
12. Henry-Suchet J, Utzmann C, De Brux J, et al. Microbiologic study of chronic inflammation associated with tubal factor infertility: role of *Chlamydia trachomatis*. *Fertil Steril* 1987;47:274-7.
13. Schachter J. DFA, EIA, PCR, LCR and other technologies: What tests should be used for diagnosis of Chlamydia infections? *Immunol Invest* 1997;26:157-62.
14. Hernández A, Padrón RS, Seuc A. Caracterización de la mujer infértil: resultados de un estudio estandarizado. *Rev Cubana Endocrinol.* 1999;10(1):16-24.
15. Burstein GR, Zenilman JM, Gaydós CA, Diener-West M, Howell MR, Brathwaite W, et al. Predictors of repeat *Chlamydia trachomatis* infections diagnosed by DNA amplification testing among inner city females. *Sex Transm Inf.* 2001;77:26-32.
16. Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis* : impact on human reproduction. *Hum Reprod Up.* 1999;5:433-47.
17. Underhill G, Hewitt G, McLean L, Randall S, Tobin J, Harindra U. Who has Chlamydia? The prevalence of genital tract *Chlamydia trachomatis* within Portsmouth and South East Hampshire, UK. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2003; 29(1):17-20.
18. Liu M, Zeng G, Zhang L, Liu Z, Li S. An epidemiological survey on reproductive tract infections and the investigation on syndromic approach on vaginal discharge. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2002;23(6):422-6.
19. Cates W Jr, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1 771-81.
20. Cortés A, Sordo ME, Kumba C, García RG, Fuentes J. Comportamiento sexual y enfermedades de transmisión sexual en adolescentes de secundaria básica de Ciudad de La Habana , 1995-1996. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2000;38(1):53-9.
21. Schutt-Aine, Maddaleno M. Salud sexual y desarrollo de adolescentes y jóvenes en las Américas: Implicaciones de programas y políticas. Washington, DC. OPS/ASDI/NORAD: Edición especial. 2003.
22. UNICEF. Adolescent Childbearing in Latin America and the Caribbean. Nueva York: Edición especial. 1997.
23. OPS. Health in the Americas. Washington DC. 2002;1:174.
24. Sulac PJ. Sexually transmitted disease. *Seminars in reproductive medicine. Pediatric and adolescent gynecology.* 2003;21(4)399-414.

Recibido: 4 de enero de 2006. Aprobado: 27 de marzo de 2006.

Lic. *Maydelín Frontela Noda*. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Zapata y D, Vedado, Ciudad de La Habana , Cuba.

¹ Lic. en Bioquímica. Investigadora Agregada.

² Lic. en Bioquímica. Aspirante a Investigadora.

³ Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Agregada. Instructora.

⁴ Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia. Asistente. Hospital Ginecoobstétrico "Clodomira Acosta".