

Chlamydia trachomatis: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Álvaro I. Arango, *Salim Máttar V, Jorge Visbal S. †

Universidad de Córdoba, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Instituto de Investigaciones Biológicas del Tropicó. *Correspondencia: smattar@escarsa.net.co - A.A. 354, Montería, Colombia.

RESUMEN

Se presenta una revisión completa de los principales aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos de *Chlamydia trachomatis*. Se hace énfasis en los mecanismos particulares de invasividad, tipo de receptores, aspectos epidemiológicos y factores genéticos de susceptibilidad entre otros. Se abordan las patologías que ocasiona *Chlamydia trachomatis* separando las infecciones en el hombre, mujer y niños. También se realiza una actualización sobre los diferentes métodos de diagnóstico desde el cultivo celular hasta la biología molecular; se hace una reseña de *C. psittaci* y *C. pneumoniae*. Por último se tocan aspectos terapéuticos del tratamiento con énfasis en las infecciones por *Chlamydia trachomatis*.

† In memoriam

Historia, introducción, taxonomía y características biológicas del microorganismo.

Los primeros informes acerca de la presencia de *Chlamydia* en patologías infecciosas se deben a las descripciones sobre tracoma hechas en China y Egipto hace miles de años (Arango 1998). En 1906, los austríacos Halbertaeder y Von Prowazek durante sus trabajos en la isla de Java, empleando la coloración de Giemsa observaron cuerpos punteados intracitoplasmáticos en un frotis conjuntival de orangutanes previamente inoculados con material tracomatoso humano. A estos cuerpos intracitoplasmáticos los denominaron "inclusiones" (Baehr et al 1988, Bavoil 1990). En 1930, durante la gran epidemia de psittacosis europea, y principalmente en Alemania, Bedson evidenció inclusiones parecidas a las del tracoma partir de los macrofagos de ratones inoculados por vía peritoneal con esputo de pacientes afectados por neumonía grave. En 1940, Rake y Jones describieron inclusiones parecidas en células obtenidas por punción de ganglios hipertrofiados originarias de pacientes con linfogranuloma venéreo (Baehr et al 1988, Bavoil 1990).

En la década de los años 80 *chlamydia trachomatis* es reconocido como un patógeno genital responsable de una variedad de síndromes clínicos. El género *Chlamydia* esta clasificado taxonómicamente en el grupo 9 familia *Chlamydiaceae* en el *Bergeys Systematic Bacteriology* con el género *Rickettsia* (Bergeys 1994). La secuenciación del 16s ARNr demuestra que existe una homología del 95% en las 4 especies de *Chlamydia* que están estrechamente relacionadas: *C. trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae* y recientemente *C. pecorum* patógeno de rumiantes (Arango 1988, Baehr et al 1988).

Chlamydia es una bacteria que se parece a los virus ya que su multiplicación es intracelular, es un procarionte inmóvil, morfológicamente cocoide y de tamaño pequeño (0.2 - 0,4 μ m), se aproxima mucho a las bacterias Gram negativas por su alta concentración de LPS (Black 1997, Brunham 1994, CDC 1995). *Chlamydia* posee proteínas de membrana externa (MOP) altamente antigénica la cual representa el 60% con respecto a otras proteínas ricas en cisteína (Dahlen et al 1995, Fong et al 1997). Todas las especies de *Chlamydia* comparten antígenos de género,

el antígeno es un liposacárido ácido termoestable, que reacciona bien con la prueba de la fijación del complemento. En las infecciones sistémicas, se producen anticuerpos fijadores del complemento, no obstante, en los niños, en el tracoma, conjuntivitis de inclusión y en la uretritis, no se detectan niveles de anticuerpos útiles para el diagnóstico (Dahlen et al 1995, Kapusnik et al 1996).

Fisiopatología de Chlamydia

Chlamydia tiene un ciclo de vida bifásico con dos formas funcional y metabólicamente distintas. La forma infecciosa de clamidia es un cuerpo elemental que se introduce por un proceso similar a la fagocitosis en la célula epitelial del huésped (Black 1997, CDC 1995). Este proceso de internalización no es del todo entendido, pero lo que sí se sabe es que clamidia induce fuertemente a la fagocitosis en células como las epiteliales que son aptas para tal fenómeno. Trabajos recientes sugieren que Chlamydia emplea moléculas de sulfato de heparano para pegarse a receptores de glicosa-amino-glicano que están presentes en las células eucariotas (Arango 1998).

Una vez dentro de la célula del huésped, los cuerpos infectivos o elementales quedan unidos a la membrana de la vacuola que puede evadir la función fagolisosomal. El endosoma formado es transportado a una región distal del aparato de Golgi e incorpora esfingolípidos dentro de la membrana de inclusión. Por lo tanto, parece ser que Chlamydia es capaz de interceptar el tráfico vesicular de la célula del huésped para secuestrar lípidos y otros compuestos esenciales para su desarrollo. Chlamydia es entonces considerado un parásito energético por que carece de enzimas básicas en la cadena de electrones para obtener ATP y nutrientes, por lo que tiene que utilizar la maquinaria del huésped para su metabolismo y desarrollo (Arango 1998, Baehr 1988, Black 1997). Más aún Chlamydia es incapaz de sintetizar nuevos nucleótidos y los tiene que tomar de la biosíntesis que se lleva a cabo en la célula del huésped. Esta forma de "piratería" se parece mucho a los virus, Chlamydia es suficientemente hábil como para modificar su membrana de inclusión y de esa forma evadir la acción de los lisosomas y la detección del sistema inmune (Arango 1998).

El cuerpo elemental consiste en un nucleoide central, que está dentro de la pared celular, cuya cons-

titución es diferente a las de las bacterias Gram negativas, ya que el peptidoglicano no contiene ácido murámico. Una vez el cuerpo elemental alcanza la madurez en el interior de la célula se producen unos cambios morfológicos importantes que reorganizan al cuerpo elemental transformándolo en un cuerpo reticulado en un tiempo entre 6 y 8 horas. El cuerpo reticulado es no infeccioso, pero replicativo y metabólicamente activo (Arango 1998, Baehr 1988, Black 1997). El ciclo de multiplicación del cuerpo elemental es por fisión binaria dura 48 hs y forma microcolonias dentro de las vesículas denominadas cuerpos de inclusión (Arango 1998, Baehr 1988, Black 1997).

Los cuerpos reticulados (CR) son osmóticamente inestables e incapaces de infectar otra célula. Las señales intracelulares regulatorias que controlan la conversión de CE a CR y viceversa no se conocen, pero la concentración de nucleótidos cíclicos de AMPc y GMPc parecen ser importantes. La condensación del CR en CE conlleva una disminución de tamaño con pérdida de fragmentos de membrana externa conteniendo lipopolisacáridos y compactación de la cromatina en un denso nucleoide (Arango 1998, Baehr 1988, Black 1997).

La célula del huésped aparentemente no sufre daños hasta el final del ciclo, cuando comienza a producirse la función lisosomal y un fenómeno de extrusión de inclusiones intactas o un proceso parecido a la exocitosis. La vesícula entonces se desintegra y libera miles de cuerpos elementales para comenzar nuevamente el ciclo.

C. trachomatis posee 15 serotipos, los antígenos responsables de la especificidad son de naturaleza variada, al parecer proteínas, pero algunos pueden ser hapténos lipídicos. En las infecciones se producen anticuerpos para cada serotipo que pueden detectarse por inmunofluorescencia, no obstante, de tener utilidad en la seroepidemiología carecen de valor diagnóstico.

De otro lado, la susceptibilidad genética a padecer infección por C. trachomatis ha sido asociada con el antígeno HLA B27. En un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 306 personas en una zona endémica de tracoma conjuntival en Gambia, el HLA de la clase I y específicamente el antígeno HLA-28 fue el más común, particularmente el alelo A*6802 fue el más prevalente en los pacientes afectados por C. trachomatis (Arango 1988). En la

enfermedad pélvica inflamatoria la susceptibilidad a la infección esta al parecer dada por el alelo HLA clase I, HLA A-31, estos datos epidemiológicos se obtuvieron de trabajadores sexuales en Nairobi (Arango 1998).

Epidemiología y control:

Chlamydia trachomatis es el patógeno más prevalente en las ETS en el mundo occidental, y es el agente etiológico que subclínicamente menos se diagnóstica. La OMS calculó que 89 millones de nuevos casos sucedieron en el mundo en el año 1995 (Arango 1998). En los EE.UU. se estima cada año 4 millones de nuevos casos y 50.000 mujeres quedan infértiles por la infección de *C. trachomatis*. Aunque la uretritis no gonocócica (UNG) no es debida solamente a clamidia, se le atribuyen en los países Europeos y en EE.UU ser la causa de un 50% de UNG y responsable de un 45% de los casos de las epididimo-orquitis agudas. Se calcula que un 7% de los hombres asintomáticos se les puede detectar *Chlamydia trachomatis*. En contraste las mujeres son más asintomáticas que los hombres, con un 14%. En estudios realizados en Inglaterra, se calculó que el riesgo de infección es pequeño con un 3% cuando se tiene en el caso de las mujeres, un solo compañero sexual, pero significativamente más grande (33%) cuando se tiene 2 o mas compañeros sexuales en un mes. Respecto al impacto económico de la infección por *C. trachomatis*, se calcula que los costos directos e indirectos en EE.UU se acercan a los 2.4 billones de dólares (Arango 1998).

La prevalencia de la infección por clamidia varia de acuerdo a la edad, historia sexual y clase social. En mujeres jóvenes con cervicitis se ha estimado que un 28% de este grupo pueden desarrollar complicaciones como la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) (Kuo et al 1993, Magid et al 1996). Otro problema que se presenta en algunas mujeres con cervicitis que evolucionan a salpingitis, es la infertilidad, cuya incidencia oscila entre el 13% - 75% después de varios episodios de infección por *Chlamydia trachomatis*. Es así como se ha demostrado que mujeres con problemas de infertilidad, especialmente a nivel de oclusión distal ovárica, poseían altos niveles de anticuerpos anti-clamidia. También la salpingitis incrementa de 7 a 10 veces el riesgo del embarazo ectópico.

En Europa en las mujeres que optan por la planifi-

cación familiar también se ha encontrado una prevalencia de clamidia en un 9%, y entre un 2.2% - 8.2% en mujeres previas a la inserción del DIU. Por lo tanto, se requiere un análisis de detección de antígenos de *Chlamydia trachomatis* antes de implantar el DIU (McClarty 1994, Mendall et al 1995, Mlot 1996).

Respecto a la prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en Colombia, no se tienen datos muy confiables. En una población de alto riesgo (trabajadoras sexuales) analizada en Bogotá en 1995, nosotros no encontramos *C. trachomatis*, probablemente por los cuidados de higiene previa que realizan antes de la toma de muestra. (Datos no publicados) Consideramos que la detección del antígeno de *Chlamydia trachomatis* se debe implementar como técnica rutinaria en toda sospecha de ETS y en mujeres embarazadas sometidas a control ginecológico.

En Colombia al igual que en todos los países del mundo se debe utilizar el condón como medio de prevención para la clamidiasis y otras ETS. Programas de control que enfatizen el diagnóstico precoz, "screening" en grupos poblacionales específicos, notificación al compañero sexual y un tratamiento antimicrobiano efectivo harán sin duda que descienda la incidencia de la infección por *C. trachomatis*.

Patologías producidas por *Chlamydia trachomatis*

Infecciones en el hombre.

Uretritis no gonocócica (UNG) es la manifestación más común producida por *Chlamydia trachomatis* en el hombre, en Europa se estima que la prevalencia de la UNG por *Chlamydia trachomatis* es el del 40%. Clínicamente con base a signos y síntomas es imposible distinguir una UNG por clamidia, solamente el cultivo o la detección del antígeno puede determinar el caso. Usualmente el período de incubación está entre 7 y 21 días, en el que aparecen disuria y secreción moderada de color blanco amarillento (Arango 1998, Bavoil 1990). A menudo los pacientes se quejan de una secreción en las primeras horas de la mañana ("gota matinal"), la cual va cediendo en el transcurso del día, es rara las linfadenopatías en la infección clamidial. En estudios epidemiológicos en EE.UU. se ha visto fuertemente asociado al riesgo de infección, que el cambio de compañero sexual habitual sigue con una clamidiasis. En ausencia de cultivo positivo para *Neisseria gonorrhoeae*, a diagnóstico

presuntivo de UNG se hace con la demostración de más de 5 LPMN por campo (x1000) de la secreción uretral o de la primera orina de la mañana. No obstante, actualmente se deben considerar otros patógenos como *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*. Estudios seroepidemiológicos han demostrado que los serotipos D, F, G, H, I, J y K son los más comúnmente encontrados, no existen datos en Colombia ni en Latinoamérica cuales son los serotipos más frecuentemente aislados. También la proctitis por clamidia es frecuente en hombres homosexuales (Arango 1998, Morré et al 1996, Morrison et al 1989, Ossewaarde et al 1992, Patel 1995).

Epididimo-Orquitis

El dolor testicular debe ser descartado de la torsión testicular. Sin embargo, la presencia de secreción uretral y disuria son claves para llegar al diagnóstico (Arango 1998). La epididimo-orquitis es propia de los varones jóvenes con más de una pareja sexual. Los síntomas van desde una secreción abundante o moderada, dolor escrotal unilateral con inflamación importante y eritema edematoso. El diagnóstico se debe llevar a cabo detectando el antígeno en la secreción uretral.

Conjuntivitis

Esta patología recientemente descrita, y aunque rara se puede presentar en adolescentes con vida sexual activa. La infección se produce por autoinoculación desde el tracto genital. Básicamente es una conjuntivitis unilateral donde se pueden observar al interior de los párpados folículos clamidiales pustulosos (Brunham 1994). El diagnóstico se realiza tomando secreciones y realizando detección del antígeno por ELISA o IFD.

Enfermedad de Reiters

La patología de Reiters es poco entendida y multifactorial. Es probable que una infección precedente dispare mecanismos desconocidos en el huésped, que hacen que a pesar de la erradicación de la infección, persistan los síntomas (Peeling 1995, Centers for Disease Control 1995). Las infecciones predisponentes asociadas al síndrome de Reiters han sido etiológicamente documentadas así: *Shigella flexneri*, *Salmonella* spp, *Chlamydia trachomatis* y

Yersinia enterocolitica. La enfermedad es caracterizada por uretritis, conjuntivitis bilateral, artritis y lesiones mucocutáneas. Evidencias serológicas han demostrado que el 80% de los pacientes poseen anticuerpos contra *C. trachomatis*. También se sabe que los pacientes previo al síndrome de Reiters tuvieron un cambio de pareja sexual y desarrollaron uretritis. La conjuntivitis moderada se observó en un 50%, la artritis afecta básicamente rodillas y tobillos. La mayoría de los episodios de Reiter curan entre 2 y 6 meses, pero algunas tardan en recuperarse hasta un año (Arango 1998, Peeling 1995).

Infecciones por *C. trachomatis* en la mujer

La prevalencia en las mujeres asintomáticas va en aumento cada día se cree que está entre un 3 - 5%. En mujeres embarazadas la prevalencia está alrededor de un 10% (Peeling 1995).

Cervicitis

Chlamydia trachomatis es un parásito intracelular del epitelio columnar por lo tanto no causa vaginitis, aunque la cervicitis es común. Muchas mujeres son asintomáticas, pero se cree que un tercio de ellas tiene secreciones vaginales e inflamaciones. El diagnóstico clínico de la cervicitis por *Chlamydia* depende del alto índice de sospecha y de una cuidadosa examinación del cervix, también secreción mucopurulenta, hiperemia y edema son frecuentemente encontrados en las cervicitis. Se observa, también en las cervicitis por *Chlamydia trachomatis* un sangrado intermenstrual, post-coito y examinación citológica. No obstante, estos síntomas deben siempre ser confirmados por la detección del antígeno en las secreciones o por cultivo de la misma.

Faringitis

La faringitis por clamidia ha sido descrita entre mujeres con infección del tracto genital bajo. Es un misterio como alcanza *Chlamydia trachomatis* el tracto respiratorio. Los pacientes afectados de faringitis tienen escozor, con un pequeño exudado pero sin síntomas de corriza. En los pacientes no tratados los síntomas ceden a las 2 - 6 semanas.

Salpingitis aguda

Chlamydia trachomatis ha sido aislada del tracto genital femenino en un 40% de las mujeres que presentan salpingitis aguda. Está bien demostrado que es la infección más importante y complicada de la mujer. Muchos ginecólogos y urólogos consideran que la detección de *chlamydia* en los hombres es muy importante para determinar la prevalencia y el riesgo que se puede presentar en las mujeres (Peeling 1995).

La salpingitis aguda al comienzo de los síntomas cursa con dolor constante bajo abdominal o pélvico. La mayoría de las mujeres se quejan del dolor abdominal que llega a durar entre 3 y 4 semanas antes de visitar al médico. En algunos casos las trompas de falopio se inflaman y se tornan rojizas, serosas e inmóviles. Tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz hace que cedan rápidamente los síntomas, en contraste un tratamiento tardío podría resultar en una completa oclusión de las trompas con un consiguiente riesgo mayor de embarazo ectópico y esterilidad (Arango 1998). De otro lado, es también importante la bartolinitis por *chlamydia*, al igual que la infección por gonococo, se produce una infección altamente exudativa a través de los ductos de Bartolini.

Perihepatitis aguda

Esta patología se caracteriza por una inflamación fibrinosa que afecta la superficie anterior del hígado. Ocurre en mujeres jóvenes sexualmente activas y se asocia a una EPI, conociéndose como el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. Aunque este síndrome se describió desde 1919, solo recientemente se demostró que el agente etiológico era *Chlamydia trachomatis* (Arango 1998).

Infecciones por *C. trachomatis* en niños

Oftalmía neonatarum es una transmisión vertical de las más importantes y frecuentes en el recién nacido. La conjuntivitis de inclusión del neonato tiene un período de incubación entre 7 y 21 días. El espectro clínico va desde una conjuntivitis moderada con edema e hipertermia a una conjuntivitis mucopurulenta, el párpado inferior es al parecer el más afectado. La infección clamidial es clínicamente indistinguible de una conjuntivitis gonocócica. El tra-

tamiento tópico antimicrobiano incluye colirios y algunas veces tratamiento sistémico a base de tetraciclinas ciclinas.

Neumonía del neonato e infantil

Las infecciones puerperales por *Chlamydia trachomatis* desencadenan algunas veces una neumonía intersticial en el neonato, la infección se produce por la aspiración del neonato de las secreciones de la madre infectada en el momento del parto, el período de incubación es de 3 - 6 semanas. Los síntomas que presenta el niño son febrícula, disnea y tos. Más adelante se describe la neumonía infantil y juvenil por *C. pneumoniae* (Schachter et al 1982).

Patologías comunes al hombre y la mujer

Tracoma es una infección que solo se da en el ser humano la etiología es por *Chlamydia trachomatis*. El tracoma conjuntival es una enfermedad muy antigua, aparece en el norte de África mediterránea, medio oriente y sud este asiático, pero el tracoma endémico está localizado en el Sub-Sahara donde es un problema serio de salud pública (Arango 1998). Los serotipos A, B Ba y C son los más frecuentes en las zonas endémicas. Una higiene pobre y condiciones sanitarias deplorables contribuyen a la diseminación de material infeccioso ocular. La enfermedad comienza como una conjuntivitis mucopurulenta aguda (frecuentemente complicada por una sobreinfección bacteriana) que evoluciona a queratoconjuntivitis folicular crónica, en ocasiones acompañada de neovascularización corneal (Peeling 1995, Schachter 1982). La enfermedad sigue con una ptosis ligera de los párpados e hipertrofia folicular de la conjuntiva tarsiana superior. Después se produce una reacción inflamatoria importante con hipertrofia papilar o folicular de la conjuntiva y un exudado mucopurulento, el tracoma deja en el mundo miles de personas ciegas, pero en ese mismo orden es la ceguera más prevenible.

Linfogranuloma venéreo

Es una ETS que se conoce desde 1913 pero solamente se descubrió su etiología hacia la década de los años 30. Las cepas de *Chlamydia trachomatis* responsables de la enfermedad son los serotipos L1, L2 y L3 (Woods et al 1989). *Chlamydia trachomatis*

se disemina por vía hematogena alcanzando incluso el LCR y otros tejidos. La lesión primaria de inoculación aparece a algunos días después del contacto. La lesión es vesicular o herpetiforme que suele aparecer en el glande o en el prepucio. En las mujeres aparece en los labios, pared vaginal o cervix. La lesión vesicular es no dolorosa, y se rompe dejando una úlcera poco profunda que autocura espontáneamente pero sin cicatrizar. La fase siguiente es la invasión a los ganglios linfáticos, los inguinales en el hombre y los pélvicos en las mujeres se inflaman fuertemente y se tornan dolorosos. La tercera etapa se manifiesta con un síndrome urogenito-perineal, en las mujeres se producen cambios estructurales como elefantiasis no destructiva de los labios y el clítoris; en el hombre se producen cambios en el pene y el escroto y algunas veces se compromete el ano desarrollándose estenosis rectal (Woods et al 1989).

Otras patologías producidas por especies diferentes a *C. trachomatis* aunque el objetivo de esta revisión esta enfocado hacia *C. trachomatis*, por considerarlos importantes a continuación se hace una reseña de las especies *C. psittaci* y *C. pneumoniae*.

Chlamydia psittaci

Las infecciones con *C. psittaci* son causadas por exposición a aves y especialmente pájaros y pericos australianos. *C. psittaci* es excretada por materia fecal y flujo nasal de los pájaros enfermos, sin embargo, pueden existir aves en calidad de portadores asintomáticos. La enfermedad se produce en las aves, cuando ocurre "stress" por viajes, multitudes, hambre extrema y deposición de huevos. Pavos y patos pueden padecer la enfermedad y han sido implicados como portadores de psitacosis, animales domésticos como el gato también son portadores de *C. psittaci* (Arango 1998).

Transmisión persona a persona es rara pero ha sido documentada. La pandemia de 1929 - 30 provocada por pájaros exóticos, y embarcada desde Argentina, causó una diseminación de *C. psittaci* por muchas partes del mundo produciendo una mortalidad cerca del 40% (Arango 1998).

Usualmente ocurre en el tracto respiratorio o en una forma tifoídica. La forma respiratoria se puede presentar como un cuadro de resfriado común o como una neumonía de evolución mortal. El tiempo de incubación es de 6 a 19 días. Se inicia con fiebre,

escalofríos y cefalea severa, en algunas ocasiones "rash" artralgia e inflamación pueden ocurrir. Las radiografías muestran un extenso compromiso, que no está en consonancia con el aparente buen estado clínico, sin mayor dificultad respiratoria. *C. psittaci* puede ocasionar abortos en mamíferos inferiores y puede también causarlos en humanos. La forma tifoide de la enfermedad comprende un estado tóxico febril sin hallazgos respiratorios. Conjuntivitis, glomerulonefritis y endocarditis también puede ser causada por *C. psittaci* provenientes de gatos infectados y pichones de paloma (Arango 1998).

La mayoría de infecciones por *C. psittaci* son adquiridas a partir de animales domésticos y parecen tener un curso subclínico; una buena amnesia por parte del infectólogo es crucial para acercarse al diagnóstico. Cuando se han detectado las psitacosis ha sido por estudios de vigilancia seroepidemiológica.

Chlamydia pneumoniae

C. pneumoniae es una causa común de infección respiratoria aguda, se cree que entre 6 - 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad se deben a *C. pneumoniae* (Woods 1989). Estudios seroepidemiológicos muestran que la mayoría de las infecciones ocurren en el colegio y entre los adolescentes. En adultos la seroprevalencia es alta entre un 40% a un 70%, las reinfecciones son comunes y la actividad protectora de los anticuerpos parece ser escasa. La infección en ancianos también es usual (Arango 1998).

C. pneumoniae se disemina de persona por aerosoles, el período de incubación es de 7 a 21 días. Brotes epidémicos se han documentado en familias, colegios, barracas de militares y guarderías. Coinfección con virus suceden frecuentemente (Arango 1998).

De otro lado, *C. pneumoniae* cepa TWAR (el nombre proviene de una cepa aislada a un niño en Taiwan) ha sido asociada con una neumonía leve en adultos jóvenes. El cuadro clínico es similar al visto por *Mycoplasma pneumoniae*. Cerca del 10% de los pacientes hospitalizados y pacientes con neumonía adquirida en la comunidad están asociados con infección por la cepa TWAR. Todas las edades se ven afectadas, excepto el grupo de menores de 5 años en zonas con estaciones. Se han descrito infecciones fatales en niños filipinos. Es probable que el espectro

clínico abarque desde una infección inaparente, faringitis, bronquiolitis hasta neumonía (Fong et al 1997, Mlot 1996).

De otra parte, recientemente se ha establecido que *C. pneumoniae* al parecer esta fuertemente asociada con enfermedad coronaria, infarto del miocardio, aterosclerosis y asma (Mlot 1996). Los pacientes con enfermedades coronarias se las ha hallado inmunocomplejos en un 60%, y elevados niveles de anticuerpos de la clase IgG e IgA contra el LPS de *C. pneumoniae*. Estudios de cohortes han demostrado odds-ratios de 1.6 a 2.6 en pacientes con enfermedades de arterias coronarias. En ese mismo orden trabajos recientes han puesto en evidencia que un 79% de los pacientes sometidos a aterectomía coronaria tenían antígenos de *C. pneumoniae* los cuales se demostraron por IFD. En 1997 en los últimos modelos experimentales animales Fong y colaboradores (1997) en un exhaustivo estudio mostraron que *C. pneumoniae* podría biológicamente ser una de las causas de enfermedad coronaria.

Respecto a la asociación de *C. pneumoniae* con asma ha observado en pacientes adultos y pediátricos entre un 1% a un 11% (1). El mecanismo de exacerbación de *C. pneumoniae* asociado al asma es desconocido pero se cree que es muy similar al de *Mycoplasma pneumoniae* y rinovirus. En los modelos animales se ha establecido que *C. pneumoniae* produce una infección pulmonar persistente donde se encuentran anticuerpos elevados de IgE (Arango 1998, Woods 1989). El tratamiento para las infecciones por *C. pneumoniae* son los nuevos macrolidos como la claritromicina y la azitromicina por 2 a 3 semanas para evitar recaídas.

Diagnóstico de las infecciones por *Chlamydia trachomatis*

Un vez se puso en evidencia el papel etiológico de *Chlamydia trachomatis* en las diferentes patologías, su importancia ha hecho que en los últimos años haya aumentado el interés por parte de los médicos especialistas como ginecólogos, pediatras, urólogos e infectólogos en obtener un diagnóstico útil para una prescripción más acertada y precisa.

El método tradicional es el cultivo celular de *Chlamydia trachomatis* en la línea celular de McCoy el cual es un método laborioso costoso y que requiere por lo tanto una infraestructura adecuada con per-

sonal técnicamente bien capacitado para realizar el diagnóstico (Arango 1998).

Las nuevas técnicas de detección de antígenos ya sea por Inmunofluorescencia Directa (IFD) o ELISA han facilitado enormemente el trabajo de diagnóstico. Al respecto la IFD es una técnica que depende del antígeno que se emplee. Así existen los antígenos LPS o las OMP (proteínas de membrana externa), siendo esta últimas las más específicas. La técnica requiere de personal especializado en microbiología para poder interpretar correctamente los cuerpos de inclusión, y además un microscopio de fluorescencia que no tienen todos los hospitales. La sensibilidad del IFD esta alrededor del 70% y la especificidad del 90%.

Las pruebas de ELISA utilizan un antígeno de LPS requieren un lector de ELISA algunas veces costoso, tiene una sensibilidad del 67% en muestras endocervicales, y de un 89% en pacientes de alto riesgo. Presenta algunos resultados falsos positivos (Verkooyen et al 1996).

Las técnicas de inmunoensayo en fase sólida tipo sandwich con anticuerpos monoclonales que detectan antígenos (Clearview™ *Chlamydia*, Unipath Basinstoke U.K) es sin duda las más adecuadas para los países en vías de desarrollo. El "test" de Clearview posee una alta sensibilidad, especificidad y sencillez, ya que no necesita personal altamente calificado por su fácil realización, la lectura e interpretación es sencilla lo que hacen de esta técnica una de las más útiles en el mercado (Arango 1998).

El diagnóstico molecular de las infecciones por *Chlamydia pneumoniae* es sin duda el más adecuado por su alta sensibilidad y especificidad. Amplificación de los ácidos nucleicos basados en las técnicas de PCR y LCR (ligase chain reaction) están ahora disponibles comercialmente (Verkooyen et al 1996). La precisión de la hibridación de los ácidos nucleicos y la rápida tecnología de la amplificación del gen "target" facilita el diagnóstico. La técnica de PCR tiene límites de detección tan bajos de apenas 1 - 10 cuerpos elementales por lo que alcanza una sensibilidad de casi el 99%. Otra de las ventajas de los métodos moleculares es la ausencia de cultivos, requerimientos especiales de transporte y rapidez en la obtención de resultados en 6 horas. Incluso actualmente existen "tests" dúplex que pueden detectar simultáneamente ADN de *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* a partir de un sólo espécimen clínico

(Amplicor™, Roche Basle Switzerland) (Verkooyen et al 1996 y Woods et al 1989). PCR y LCR ofrece sensibilidades entre el 89% al 100% de especímenes cervicales, uretrales y orinas de hombres como mujeres con UNG sintomática (Woods et al 1989).

No obstante, la excelente sensibilidad del PCR y LCR el diagnóstico molecular de laboratorio tiene algunos problemas como los resultados falsos-positivos que se presentan debido a la contaminación cruzada entre los especímenes, ya que para cada microorganismo que se trabaje se necesita una área específica. Los falsos-negativos que existen en las técnicas moleculares de PCR y LCR se deben a algunas enzimas, iones fosfatos, grupos heme, detergentes y cristales presentes en las muestras de orinas (Verkooyen et al 1996, Morré et al 1996).

PCR y LCR a pesar de ser más costosos son más eficaces por los beneficios que otorga en el diagnóstico de infecciones por chlamydia en mujeres asintomáticas por las consabidas secuelas de infertilidad, EPI y embarazo ectópico. No obstante, parece estar todavía muy lejos de nuestro alcance que en los países en vías de desarrollo se puedan implementar rutinariamente las metodologías moleculares por su alto costo de infraestructura y reactivos.

Aspectos Terapéuticos

Ya que clamidia tiene un ciclo de vida intracelular, se requieren antimicrobianos que penetren las células del huésped. Tradicionalmente las tetraciclinas han sido empleados con éxito en las infecciones del tracto genital. Sin embargo, hace pocos años la resistencia a este grupo de antibióticos se ha incrementado (Magid et al 1996).

Actualmente, para el tratamiento de la infección por Chlamydia trachomatis se recomienda un gramo de azitromicina en una sola dosis oral, esta dosis es equivalente al régimen tradicional de 7 días de doxiciclina. Comparado con la terapia tradicional, azitromicina tiene una excelente actividad farmacocinética que incrementa su biodisponibilidad, posee bajos efectos colaterales y molestias estomacales, y su excelente concentración al interior de los

macrófagos y de los tejidos lo que le da una vida media de 5 a 7 días. Respecto a la posología de tetraciclina se deben administrar 500 mg cada 12 horas por día.

En el tratamiento de las UNG por chlamydia, también se ha demostrado que las quinolonas fluoradas como la ofloxacin y enoxacin, y las sulfas tienen éxito con altas tasas de curación (Ossewaarde et al 1992).

Las infecciones por Chlamydia en niños imponen un tratamiento sistémico con eritromicina o sus derivados, 50 mg/kg/día durante 7 a 14 días para conjuntivitis, y 14 a 21 días para neumonía. La terapia tópica no está recomendada por el alto índice de recaídas y la necesidad de erradicar el patógeno extraocularmente y prevenir el desarrollo subsecuente de neumonía (Arango 1998, Magid et al 1996).

El tratamiento del tracoma se recomienda con ungüento de tetraciclina al 1%, aplicado intermitentemente. El objetivo de esta terapia es el de disminuir la carga infecciosa y reducir el desarrollo de la ceguera. El tratamiento de la infección del tracto genital se recomienda con tetraciclina, 2 gr./día por 7 días y está asociado con tasa de curación del 95%. La eritromicina, con el mismo régimen, es el tratamiento alternativo. Las infecciones del tracto genital superior demandan un tiempo más prolongado de tratamiento (Arango 1998).

La psitacosis es tratada usualmente con tetraciclina, 2 gr. diarios por lo menos 10 a 14 días. La eritromicina es el tratamiento de alternativa. Para la neumonía por *C. pneumoniae*, se recomienda un vigoroso tratamiento antibiótico con eritromicina o tetraciclina, aunque a la fecha hacen falta estudios de eficacia clínica (Mendall et al 1995).

En resumen las infecciones por Chlamydia son más comunes de lo que se piensa, especialmente *C. trachomatis*, el control de este agente etiológico importante en las ETS ha sido descuidado por parte de los profesionales de la salud; es hora que se establezca al menos su prevalencia en nuestro medio para así implementar programas de vigilancia epidemiológica sobre este importante microorganismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arango A I. Chlamydia y Rickettsia. En Máttar S, & Melo A, Editores. Bacteriología clínica: estudio etiológico de las enfermedades infecciosas de origen bacteriano. 1998; Editorial CEJA. Bogotá.
2. Baehr W, Zhang, Y, Joseph T, Su H, Nano FE, Everett DE, et al: Mapping antigenic domains expressed by Chlamydia trachomatis major outer membrane protein genes. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:4000-4004.
3. Bavoil P: Invasion and Intracellular Growth of Chlamydia Species. En: Iglewski BH, Clark VI (Eds): Molecular Basis of Bacterial Pathogenesis. Academic Press. 1990.
4. Bergeys Manual of Determinative Bacteriology, Ninth Edition, Williams & Wilkins Baltimore, USA 1994; 351.
5. Black C. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. Clin Microbiol Rev 1997; 10:160-184.
6. Brunham RC, Peeling RW. Chlamydia trachomatis antigens: role in immunity and pathogenesis. Infect Agents Dis 1994; 3:218-33.
7. Centers for Disease Control, Division of Sexually Transmitted Diseases: STD treatment guidelines. MMWR 1995; 34(4S).
8. Dahlen G, J. Boman, L. S. Birgander, and P. Lindblom. LP (A) lipoprotein, IgG, IgA, IgM antibodies to Chlamydia pneumoniae and HLA class II genotype in early coronary artery disease. Atherosclerosis 1995; 114 :165-174.
9. Fong I, Chiu B, Viira E, et al. Rabbit model for Chlamydia pneumoniae infection. J Clin Microbiol 1997; 35:48-52.
10. Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF. Tetracyclines, Chloramphenicol, Erythromycin, and Miscellaneous Antibacterial Agents in Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition. The Mc Graw-Hill Companies. 1996; 1123-1153.
11. Kuo CC, Shor A, Campbell L, Fukushi H, Patton D, Grayston JT. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries. J Infect Dis 1993; 167:841-9.
12. Magid D, Douglas JM, Schwartz JS. Doxycycline compared with azithromycin for treating women with genital Chlamydia trachomatis infections: an incremental cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 1996; 124:389-99.
13. McClarty G. Chlamydiae and the biochemistry of intracellular parasitism. Trends Microbiol 1994; 2:157-64.
14. Melnick S. L, E. Shahar A. R. Fulsom J. T. Grayston P. D. Sorlie F. P. Wang. and M. Szkzo. Past infection by Chlamydia pneumoniae strain: TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis: atherosclerosis risk in communities (ARIC): study investigators. Am J Med 1993; 95:499-504.
15. Mendall M. A, D. Carrington D. Strachan, P. Patel, N. Molineaux J. Levi, T. Toosey A. K. Camm, and T. C. Northfield. Chlamydia pneumoniae: risk factor for seropositivity and association with coronary artery disease. J Infect 1995; 30:121-128.
16. Mlot Ch. Probing Chlamydia connection to atherosclerosis. Asm- News 1996; 62:521.
17. Morré SA, Sillekens P, Jacobs MV, Van Aarle P, Blok S, Van Gemen B, Jan M, Walboomers M, Chris J, Meijer LM, And Adriaan J, Van den Brule C. RNA Amplification by Nucleic Acid Sequence-Based Amplification with an Internal Standard Enables Reliable Detection of Chlamydia trachomatis in Cervical Scrapings and Urine Samples. J Clin Microbiol. 1996; 34:3108-3114.
18. Morrison RP, Belland RJ, Lyng D, Caldwell HD: Chlamydial disease pathogenesis. The 57 kDa chlamydial hypersensitivity antigen is a stress response protein. J Exp Med 1989; 25:170:1271
19. Ossewaarde JM, Plantema FHF, Rieffe M, Nawrocki RP, de Vries A, Van Loon AM. Efficacy of single-dose azithromycin versus doxycycline in the treatment of cervical infections caused by

- Chlamydia trachomatis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11:693-7.
20. Patel P, M. A. Mendall D. Carrington D. P. Strauchan E. Leatham, N. Molienux, J. Levi, C. Blakeston, C. A. Seymour, A. K. Camm et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factor. Br Med J 1995; 311:711-714.
 21. Peeling RW. Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: Pathogens in retreat? Current Opinion in Infections Diseases 1995; 8:26-34.
 22. Reese R, Bets R. Sulfonamides and Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Handbook of Antibiotics. Second Edition. Little, Brown and Company. Boston & New York. USA. 1993; 271-427.
 23. Schachter J, Grossman M, Azimi PH: Serology of Chlamydia trachomatis in infants. J Infect Dis 1982; 146: 53.
 24. Verkooyen RP, Luijendijk A, Huisman WM, Goessens WHF, Kluytmans JAJW, Van Rijsoort-Vos JH, Verbrugh HA. Detection of PCR Inhibitors in Cervical Specimens by Using the Amplicor Chlamydia trachomatis Assay. J Clin Microbiol. 1996; 34:3072-3074.
 25. Woods ML, Robinson EN Jr., McGee ZA, Hitchcock PJ. Chlamydiae-Genital and Respiratory Pathogens in Mechanisms of Microbial Disease. Shachter M, Medoff G, Eisenstein B I. Second Edition. Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland. USA. 1989; 350-357.