

Artículo

CHLAMYDIA TRACHOMATIS Y FACTORES ASOCIADOS EN MUJERES EN PESQUISA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO. MARACAY, VENEZUELA.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS AND ASSOCIATED FACTORES IN WOMEN OF SCREENING FOR CERVICAL CANCER. MARACAY, VENEZUELA.

Vilma Llovera¹
Maritza Alvarez²
Flor Aponte²
Rebeca Vicentelli¹
Lisbeth Sierra¹
Estefanía Viloria¹

RESUMEN

Se determinó la frecuencia de infección por *Chlamydia trachomatis* (Ct) y los factores asociados a la infección en 100 mujeres, que acudieron a pesquisa de cáncer de cuello uterino en la Clínica de la Sociedad Anticancerosa de Maracay de Abril a Junio de 2008. La muestra de hisopado endocervical se analizó mediante reacción en cadena de la polimerasa para Ct y *Neisseria gonorrhoeae* (Ng). Se identificó ADN de Ct en 18% de las mujeres no se detectó ADN de Ng en ninguna de ellas. Entre los factores asociados a la infección sólo se encontró significación estadística entre la infección por Ct y episodios previos de infecciones del tracto urogenital, no se halló relación entre la infección por Ct y el resultado de la citología cervical. La frecuencia de Ct es elevada en relación con la población estudiada, adicionalmente, los resultados sugieren la necesidad de revisar las actividades orientadas a educar acerca de las medidas preventivas de las Infecciones de Transmisión Sexual.

PALABRAS CLAVE: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, citología cervical, Infecciones de Transmisión Sexual.

ABSTRACT

The frequency of infection was determined by *Chlamydia trachomatis* (Ct) and associated factors in 100 women, whom underwent a search of cervical uterine cancer in the Clinic Anticancer Society of Maracay from April to June of 2008. Specimens were collected by endocervical swab. Ct and *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) were tested by Polymerase Reaction Chain (PCR). Ct DNA was found in 18% of the women, Ng DNA was not detected any of them, among associated factors to Ct infection only was statistical significant previously episodes of urogenital infections, was not relation between Ct infection and cervical cytology result. The frequency of Ct was elevated in relation to the studied population, additionally; the results suggest the necessity to review the oriented activities to educate about the preventive measures of Sexually Transmitted Infections.

KEY WORDS: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, cervical cytology, Sexually Transmitted Infections.

¹Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo Aragua. ²Laboratorio Genomik Maracay estado Aragua. Correspondencia: vilmj15@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Chlamydia trachomatis (Ct) es una bacteria Gram negativa intracelular, que infecta el epitelio columnar superficial de las mucosas. Las mujeres con esta Infección de Transmisión Sexual (ITS), en general, son asintomáticas. Sin embargo, hay complicaciones que pueden ocurrir "en forma silenciosa" y causar daños graves, como, enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, embarazos ectópicos, y artritis reactiva, antes de que una mujer tenga conocimiento que está infectada por la bacteria.¹

Las cifras de prevalencia dependen del tipo de población estudiada ya que, el estilo de vida y algunos factores conductuales de las personas parecen contribuir en la adquisición, persistencia y diseminación de la infección por Ct en la población.^{2,1} La prevalencia de la infección varía entre países desarrollados, en los cuales es la ITS más frecuente diagnosticada.^{3,4,5,6,1} Sin embargo, en aquellos en vías de desarrollo, no se conoce con exactitud, debido a que en su mayoría la infección no es de reporte obligatorio a las autoridades de salud, ni estas ofrecen suficientes laboratorios dotados para hacer pesquisa o diagnóstico.^{7,8,4,2,9}

Por otra parte, es bien conocido que el Virus del Papiloma Humano (VPH) es condición necesaria, en los casos de neoplasia intraepitelial y cáncer invasivo de cuello uterino en todo el mundo.¹⁰ Actualmente, algunas investigaciones señalan entre los cofactores coadyuvantes en la aparición de estas alteraciones del epitelio a las infecciones por Ct, sustentados en diversas evidencias.^{8,11-18}

En Venezuela no se lleva a cabo el diagnóstico de rutina de infección por Ct, sólo se efectúa cuando el médico lo sugiere o sospecha infertilidad y, posiblemente, los resultados estén influidos por los métodos utilizados. Se ha reportado una prevalencia de 45,2% de IgA en moco cervical y 69,3% de IgG sérica en trabajadoras sexuales en Miranda,¹⁹ una seroprevalencia de 26,4% en Carabobo²⁰ y 55% en moco cervical en Aragua por inmunocromatografía²¹ ambas en consultas privadas de infertilidad, así como tasas de prevalencia de 9,26% y 10,4% en Zulia, utilizando Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) para el diagnóstico.^{22,23}

En atención a ello esta investigación se plantea determinar la infección por *Chlamydia trachomatis* y los factores asociados, en el tracto genital de mujeres que acuden a la pesquisa de cáncer en la Clínica de la Sociedad Anticancerosa de Maracay, Venezuela para explorar acerca de la realidad, en el estado Aragua, donde

no hay laboratorios de la red pública que ofrezcan el diagnóstico de esta infección a la población, y a la vez, indagar la posible relación de la infección con el resultado de la citología cervical.

METODOLOGÍA

Fueron recolectadas 100 muestras de exudado endocervical de mujeres que acudieron a la pesquisa de cáncer de cuello uterino en la Clínica de la Sociedad Anticancerosa de Maracay estado Aragua, desde Abril hasta Junio del año 2008. La muestra no probabilística, fue elegida por conveniencia excluyendo menores de 18 y mayores de 60 años de edad que cumplieran los siguientes criterios: no estar embarazada, ni recibiendo tratamiento con antibióticos, ni antifúngicos; no haberse aplicado duchas, ni espermicidas o lubricantes vaginales; ni haber tenido sangrado en los días previos.

Una vez que aceptaron participar en el estudio y firmar el consentimiento, las mujeres respondieron a una entrevista para suministrar información socio demográfica como edad, procedencia, estado civil, hábitos conductuales; número de parejas sexuales, métodos de control de la fertilidad y datos clínicos como signos y síntomas e historia de infecciones del tracto urogenital. El resultado de la citología fue obtenido de la base de datos de la Clínica.

Las muestras fueron tomadas con hisopo seco por el médico, después de limpiar el tapón mucoso de la región endocervical, mantenidas en refrigeración entre 2 a 4 horas mientras fueron trasladadas al laboratorio Genomik para el análisis.

EXTRACCIÓN DEL ADN

La extracción del ADN se realizó siguiendo el método de Mahony y Cols, (1995);²⁴ al hisopo seco se le añadió 1000 µl de solución salina permaneciendo en reposo durante 20 minutos mezclando en vortex periódicamente; el líquido fue transferido a un vial de 1,5 ml estéril, centrifugado a 12.500 rpm por 10 minutos. Luego se retiró el sobrenadante conservando el precipitado celular que fue resuspendido en buffer de digestión más 5 µl de proteinasa K a una concentración de 1 mg/ml. Se incubó a 56°C toda la noche. Posteriormente, las muestras fueron incubadas a 95°C por 10 min para inactivar la proteinasa K, centrifugadas a 12500 rpm por 10 minutos, así se obtuvo el ADN para la amplificación.

AMPLIFICACIÓN

Del producto extraído se tomaron 2.5 µl que fueron colocados sobre una mezcla con 22,5 µl en un

PCR múltiple, que contenía Taq polimerasa, oligonucleótidos (PCR master mix, Promega) y los iniciadores o "primer" específicos KL1 y KL2 para Ct y H01 y H03 para *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) a una concentración final de 20 pmol/μl).

La mezcla se colocó en el termociclador PTC 100 Bio Rad por cuarenta ciclos utilizando tres temperaturas: denaturación (94°C un minuto), hibridación (53°C en 1 minuto 30 segundos) y extensión (72°C 1 minuto 30 segundos). Las tallas de los productos amplificados fueron: 241 pb para Ct y 390 pb para Ng.

VISUALIZACIÓN DEL PRODUCTO AMPLIFICADO

Los productos amplificados se analizaron mediante electroforesis. Se tomaron 10 μl del producto de la amplificación con la micropipeta y se colocó en un tubo Eppendorf limpio añadiéndole 2 μl de Solución de carga y fueron colocados en un gel de agarosa al 2% en TBE IX con 10ug/ml de bromuro de etidio. Por 1 hora a 8 V/cm (80 V para un gel de 10 cm de largo hasta que el azul de bromofenol (el colorante que avanza más rápido) este aproximadamente en la mitad del gel). En el mismo gel se colocó un marcador de 100bp ladder (Promega) para identificar la talla del producto amplificado. Las bandas fueron visualizadas en un sistema de documentación de geles equipo de Geldoc de UVP.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se establecieron dos grupos para realizar el análisis de los datos: mujeres sin infección por las bacterias investigadas, y mujeres con infección por *Chlamydia trachomatis*. Se construyeron tablas para expresar la frecuencia de las variables estudiadas, a las cuales se le aplicó la prueba de X^2 para buscar asociación entre las variables, comparando el grupo sin infección y el grupo con infección, estableciendo un nivel de significancia de $p < 0.05$ utilizando el programa Statistix 8.0 para realizar el análisis.

RESULTADOS

De las 100 mujeres que participaron en el estudio se encontró que en 18% se identificaron secuencias de ADN específicas para Ct, y en 65% de las mujeres no se identificaron secuencias de ninguna de las dos bacterias investigadas, aunque, siete de estas mujeres manifestaron haber padecido infección por Ng en el pasado. En las 17 restantes se estableció infección por otros microorganismos y no serán detalladas en este estudio.

En la tabla 1 se aprecian los resultados de la información demográfica y clínica suministrada en la entrevista por las participantes en el estudio. El rango de edad osciló entre 18 y 58 años con un promedio de 34,7 y 38,2 y una mediana de 35 y 36,5 años en los grupos no infectadas e infectadas con Ct respectivamente.

La mayoría de ellas procedía del estado Aragua, principalmente del municipio Girardot donde está ubicada la clínica; sin embargo, otras procedían de los estados Carabobo, Guárico, Apure, Amazonas, Vargas y Táchira, proporción que se repite en la distribución de las mujeres infectadas o no con las bacterias investigadas y, que es necesario aclarar, por cuanto, incidiría en la distribución de la frecuencia real de infección, en relación con el estado Aragua, en el cual se llevo a cabo la investigación.

En cuanto a los signos y síntomas las mujeres refirieron varios de estos simultáneamente, la presencia de flujo vaginal, considerado anormal por ellas, fue el más frecuente en aquellas con infección por Ct (11/65), seguido por dolor de vientre (7/44), malestar al orinar (4/29), el dolor rectal (4/18) y el sangrado posterior al coito (2/9) mencionado por muy pocas; distribución que se evidencia en ambos grupos. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre signos y síntomas al comparar los grupos.

La tabla 2 muestra los factores asociados con la infección por las bacterias de transmisión sexual investigados; al preguntar acerca del uso de algún método de control de la fertilidad se encontró que la mayoría de las infectadas por Ct (6/41) estaba esterilizada, un segundo grupo (5/24) no utilizaba ningún método de control, otras consumían contraceptivos orales (4/11) mientras, un pequeño número de mujeres declaró utilizar preservativos (3/14). No se encontró asociación significativa con el uso ningún método.

Otro factor explorado fue el número de compañeros sexuales, durante su vida y en los últimos tres meses previos a la realización de esta investigación, de las infectadas por Ct 6/35 expresaron haber tenido un solo compañero sexual, 6/31 dos y 5/21 tres; no se encontró significación estadística al comparar los grupos de mujeres infectadas y no infectadas, la mayoría manifestó estar casada o vivir en pareja (datos no mostrados).

En relación con otras infecciones previas del aparato genitourinario casi la mitad de las mujeres no infectadas expresó haber padecido al menos una, entre las declaradas, están en orden decreciente candidosis,

Tabla 1
Datos demográficos y clínicos de mujeres en pesquisa de cáncer e ITS. Clínica Sociedad Anticancerosa Maracay, Venezuela. Abril-Junio 2008

Datos Demográficos y Clínicos	Mujeres no infectadas n=65	Infectadas con <i>C. trachomatis</i> n=18	Total *N=100
Edad			
Promedio	34,7	38,2	
mediana	35	36,5	
Procedencia			
Aragua	36	11	62
Otro estado	29	7	38
Signos y Síntomas**			
Flujo vaginal	43	11	65
Dolor de vientre	31	7	44
Malestar al orinar	21	4	29
Dolor rectal	12	4	18
Sangrado postcoital	7	2	9

* La diferencia en la sumatoria corresponde a infecciones por otras bacterias.

** $X^2 = 0,82$ $p = 0,1448$

Tabla 2
Factores asociados a la infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres en pesquisa de cáncer e ITS. Clínica Sociedad Anticancerosa Maracay, Venezuela. Abril-Junio 2008

Factores	No infectadas con <i>C. trachomatis</i> n=65	infectadas con <i>C. trachomatis</i> n=18	Total n=100
Métodos de control de la Fertilidad*			
Esterilizada	28	6	41
No Controlada	18	5	29
Uso Preservativo	9	3	14
Contraceptivos Orales	7	4	11
Métodos de Barrera	3	-	5
Números de Compañeros Sexuales**			
1			
2	25	6	35
3	17	6	31
>4	13	5	21
Números de Infecciones Previas***	10		11
1	23	7	32
2	9	5	20
3	8	-	9
>4	-		2

^La diferencia en la sumatoria corresponde a infecciones por otras bacterias.

* $X^2 = 0,15$ $p = 0,6945$

** $X^2 = 5,40$ $p = 0,1448$

*** $X^2 = 7,52$ $p = 0,0232$

Tabla 3
Citología en mujeres en pesquisa de cáncer e ITS. Clínica Sociedad Anticancerosa Maracay, Venezuela.
Abril-Junio 2008

Citologías	Mujeres no infectadas n=65	infectadas con <i>C. trachomatis</i> n=18	Total n=100
Resultados de la Citología*			
Límites Normales	21	4	31
Cambios celulares Benignos	43	12	61
VPH-NIC I	1	2	4
Infección compatible con <i>Gardnerella vaginalis</i>	12	1	15
Observaciones de la Citología			
Inflamación moderada	40	13	62
Inflamación severa	6	2	10
Citólisis moderada	9	1	10
Metaplasia inmadura	3		3
Metaplasia madura	4	2	7

^La diferencia de la sumatoria corresponde a infecciones por otras bacterias.

*X²=7,52 p=0,5465

cervicitis, VPH y cistitis; mientras que en el grupo de mujeres infectadas, la mayoría declaró haber padecido al menos dos, en general, candidosis/cervicitis, VPH/cervicitis, candidosis/cistitis, cervicitis/cistitis, (datos no mostrados). Este factor mostró significancia estadística (p= 0.0232) lo cual, evidencia asociación con la infección.

Es de resaltar, que si bien, sólo una mujer del grupo no infectado resultó diagnosticada con cambios sugestivos de VPH a través de la citología, la infección previa por el VPH fue declarada por 22 mujeres del grupo no infectado y por cinco de las infectadas con Ct (datos no mostrados). En cuanto al resultado de la citología de acuerdo con los criterios de Bethesda (2001)²⁵ utilizados en la clínica para la clasificación, casi todas las muestras (98) reunieron el criterio de clasificación satisfactorio para evaluación. En la tabla 3 se aprecia, que tanto en el grupo no infectadas como en las infectadas, dentro de la clasificación general, en la mayoría de las mujeres se registró cambios celulares benignos, seguidos por citología dentro de los límites normales; en relación con la presencia de anomalías celulares epiteliales sólo 2 mujeres del grupo infectado con Ct y una del grupo no infectado resultó con VPH - Neoplasia Intraepitelial de Grado I (VPH-NIC I).

Dentro de las observaciones de la citología en las mujeres predominó la inflamación moderada (13/62) seguida por la inflamación severa (2/10), metaplasia madura (2/7) y citólisis moderada (1/10), en algunos casos se apuntaron dos de estas observaciones simultáneamente.

En relación con las infecciones sugeridas por el análisis citológico se cuantificaron 15 mujeres con predominio de cocobacilos Gram negativos compatibles con *Gardnerella vaginalis*; una de estas con infección por Ct.

DISCUSIÓN

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos han contribuido notablemente al diagnóstico de las infecciones por Ct, fundamentalmente, en aquellos pacientes asintomáticos en los cuáles han mostrado mayor sensibilidad y especificidad^{4,8,26,27} así, lo han evidenciado, algunos estudios comparativos entre técnicas diagnósticas.^{7,28,23,29}

En EEUU, a partir del año 2000, la infección por Ct es de notificación obligatoria en todos los niveles de salud y los estados de la unión; de 1998 al 2007 la tasa

de infección se incrementó de 87,1 a 370,2 y el número de casos registrados fue tres veces superior al número de casos de infección por Ng,⁶ tendencia que se atribuye, en parte, a la introducción de la tecnología de los ácidos nucleicos para el diagnóstico.^{6,27}

Si bien la muestra analizada fue escogida por conveniencia, la frecuencia de mujeres con RCP positiva para *Ct* (18%), luce elevada, para una población tan heterogénea como la que posiblemente acude a la pesquisa de cáncer en esta clínica, como lo evidencia el registro de la procedencia de las participantes.

En este sentido, entre reportes previos que han combinado métodos de diagnóstico molecular y pesquisa de cáncer, los datos de prevalencia en América Latina varían por país; se ha registrado una prevalencia considerada relativamente elevada (5%) de infección por *Ct* en Colombia y Argentina,² sin embargo, en la región noreste de este último país, con alta frecuencia de cáncer cervical, ha alcanzado hasta 24,6%.¹⁴ En Perú un estudio prospectivo informó 5,4% en pacientes de ambos sexos, entre los cuales había parejas,²⁸ en Brasil, reportaron 7,4% en una unidad primaria de salud de Victoria⁹ y 58,6% en un ambulatorio para mujeres de Recife.²⁹

Es resaltante que, en Venezuela, la prevalencia informada previamente es superior a otros países de la región 9,26%²² y 10,4%²³ en mujeres atendidas en consulta ginecológica. En los estudios citados las infecciones asintomáticas sólo fueron diagnosticadas por RCP, es posible que la elevada frecuencia registrada en nuestra investigación, en estas mujeres asintomáticas, guarde relación con la alta sensibilidad del método diagnóstico.

En consecuencia, sería necesario llevar a cabo estudios epidemiológicos para recabar más información acerca de la prevalencia real de la infección en la población estudiada y así determinar la magnitud del problema, para lo cual, es preciso que los planes de salud tanto del Estado como de las regiones ofrezcan cobertura para el diagnóstico de esta infección y puedan solicitar la notificación obligatoria de ésta a las autoridades, ya que todavía en el país son clasificadas dentro de infecciones no gonocócicas, leucorrea no específica u otras ITS, por lo cual el diagnóstico debe ser preciso para poder llevar registros fidedignos acerca de la realidad del país.

El hecho de no encontrar mujeres con ADN para Ng en esta muestra, coincide con la tendencia mundial a la disminución de esta ITS en diferentes tipos de población investigada, registrando 1,6% en Perú,²⁸ 0,2% en Colombia,² 2,0% en Brasil,⁹ lo que también es palpable en las estadísticas de salud del estado Aragua que

muestran una tendencia decreciente en la morbilidad por Ng de 33,32% en 2003 a 10,45% en 2007³⁰ tendencia que pudiese estar relacionada con la accesibilidad al tratamiento de la misma y a los mejores métodos de diagnóstico para otras ITS, cuyos síntomas podrían solaparse con los causados por Ng.

La edad de las mujeres con infección por *Ct* sobre la tercera década de la vida en esta investigación contrasta con reportes previos en el ámbito mundial que refieren edades por debajo de 25 años con mayor prevalencia de infección y como factor de riesgo para adquirir esta ITS.^{2,3,6,17} En cambio, en algunos países en desarrollo, la mayor frecuencia de infección se ha registrado sobre los 25 años.^{8,14,30} En Venezuela los reportes refieren la mayor frecuencia de infección en edades entre 20-30 en poblaciones de alta y baja prevalencia^{19,22,23} y 30 a 40 en consulta de infertilidad;²⁰ ninguno reporta casos por encima de 40 años. En las estadísticas de Aragua la mayor cantidad de infecciones no gonocócicas se registra entre los 20 y 40 años en ambos sexos.³¹ Es posible que nuestros resultados obedezcan a la preocupación de las participantes por la pesquisa de cáncer de cuello uterino, que es la misión esencial de la clínica.

Hay consenso general en que la mayoría de las infecciones por *Ct* son asintomáticas;^{6,2,1} sin embargo, la presencia de secreción vaginal, el signo mayormente registrado, aún cuando no mostró significación estadística, coincide con estudios previos.^{9,30} En este orden de ideas, la presencia de secreción mucopurulenta cervical en mujeres infectadas, que no fue considerado por nosotros, si ha revelado asociación significativa anteriormente^{23,9,29} por lo cual, Barroso y cols. (2008)⁹ proponen, administrar tratamiento a todas las mujeres con secreción endocervical como una medida para disminuir las tasas de infección en Brasil, ya que, no es posible hacer diagnóstico en todos los niveles de salud, situación semejante a la de nuestro sistema de salud, planteamiento que podría dar respuesta a algunos grupos de la población en nuestro país y, particularmente, en Aragua donde la tasa de morbilidad por leucorrea no específica fue de 696,95 en 2007 lo que significa que es un motivo de consulta importante en la región.³¹

Los métodos de control de la fertilidad como factores asociados a la infección por *Ct* en algunas investigaciones no han mostrado asociación estadísticamente significativa^{5,2,30,9} aunque, el consumo de contraceptivos orales por tiempo prolongado sí,¹⁰ y ha sido asociado significativamente, como causa de

ectopia cervical, considerando esto un factor de riesgo para adquirir la infección,^{5,1,17} debido a la exposición del epitelio columnar, lo cual, favorece la internalización de la bacteria.⁵

El uso de preservativos y/o métodos de barrera, que ha sido asociado a la infección¹⁷ fue declarado por un pequeño número de mujeres, propensión que ha sido expuesta en otras investigaciones, en las cuales, la mayoría de las encuestadas no utilizó contraceptivos orales, métodos de barrera o preservativo^{2,9,18} incluso un estudio mostró una tendencia hacia el mayor número de infectadas con Ct, entre adolescentes que usaban preservativo, como método contraceptivo.⁵

Vale la pena resaltar el predominio de mujeres esterilizadas o que no utilizaban ningún método para prevenir las ITS, al parecer no tienen preocupación por ello, sino básicamente por el control de la natalidad, tampoco manifestaron preocupación ante la posibilidad de adquirir estas infecciones a través de su pareja, por lo cual, sería conveniente fortalecer las medidas orientadas a informar acerca de los métodos para la prevención de las ITS en la población estudiada.

Si bien, la mayoría de las mujeres con Ct expresó haber tenido más de un compañero sexual durante toda la vida, no se encontró asociación significativa, aunque estudios previos sí la refieren.^{2,9,17,18}

La historia de ITS previa ha sido referida anteriormente como un factor asociado a la infección por Ct en mujeres^{10,30} lo cual, coincide con nuestros resultados; es de resaltar que las mujeres infectadas declararon la candidosis como la infección más frecuentemente, aunque no se considera una ITS, el tratamiento tópico involucra la destrucción de las células superficiales del epitelio, lo que podría constituir un factor favorecedor en la internalización de Ct. La prevalencia de candidosis en la clínica, en un estudio previo, fue de 19,3%, en el cual 56,5% de las participantes reveló haber padecido la infección repetidamente y 63,3% haber usado tratamiento tópicos en varias oportunidades.³²

De igual modo, 27,7% (n=5) de las infectadas con Ct declaró cervicitis no conociendo la etiología y la infección por VPH, desconociendo el tipo viral, dado que no se tipifica el virus en la clínica, lo que constituye un área prioritaria de atención por parte de las autoridades, en virtud, que los tipos de alta oncogenicidad de este virus son considerados el factor necesario para el desarrollo del cáncer cervical.¹⁰

En una encuesta de prevalencia de VPH llevada a cabo por la Agencia Internacional para la investigación

de Cáncer (IARC), en cuatro continentes la positividad a VPH de alto riesgo fue un factor de riesgo para adquirir la infección por Ct y Ng² asimismo, se ha reportado la infección por Ct como un factor de riesgo significativo para adquirir la infección por el VPH¹⁴ particularmente, el de alto riesgo de oncogenicidad.¹⁸

En relación con el resultado de la citología cervical, se evidenció anomalía de las células epiteliales VPH-NIC I sólo en dos mujeres infectadas con Ct, obviamente, no es posible establecer asociación alguna debido al pequeño número de casos. Previamente, se ha informado una frecuencia significativamente superior de mujeres infectadas con Ct con lesiones intraepiteliales, en contraposición a frecuencias menores de infección en mujeres sin lesiones intraepiteliales, en Argentina,¹⁴ en Brasil²⁹ en Italia,¹⁸ demostrando en todas ADN de VPH por RCP. En este sentido, hay que tomar en cuenta que el diagnóstico de lesión sugestiva de VPH mediante la citología es menos sensible que por RCP,^{7,9} metodología que permite detectar ADN de VPH en pacientes con resultado de la citología dentro de los límites normales.

El rol central del Virus del Papiloma Humano (VPH), en los casos de neoplasia intraepitelial y cáncer invasivo de cuello uterino en todo el mundo, está bien documentado.¹⁰ En Venezuela es una de las primeras causas de muerte por cáncer en la mujer, aunque no hay registros oficiales de los tipos virales circulantes, sin embargo, se ha informado una frecuencia elevada de circulación de los tipos de mediana y alta oncogenicidad.^{33,34}

Algunas investigaciones señalan entre los cofactores coadyuvantes en la aparición de estas alteraciones del epitelio a las infecciones por Ct, señalando que títulos de anticuerpos elevados en respuesta a la infección, han sido asociados significativamente al riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial y cáncer de células escamosas en mujeres con VPH,^{11,12,13,15} así como la infección concurrente con VPH.^{8,14} Lamentablemente, en esta investigación no fue posible determinar la respuesta inmune a la infección por no encontrar reactivos disponibles en el mercado para ese fin.

Entre las evidencias acerca del posible rol de la infección por Ct en el desarrollo de las alteraciones epiteliales, se encuentra la intensa respuesta inflamatoria que produce la infección crónica en el cérvix^{13,15,10} en este sentido, la mayoría de las mujeres, entre las observaciones de la citología, revelaron inflamatorio moderado. Otro hecho notable fue que en algunas mujeres con Ct se describió metaplasia escamosa,

característica que ha sido relacionada con la permisividad para adquirir la infección por VPH, por lo que habría que llevar a cabo otras investigaciones hacia la identificación de la mayor cantidad de agentes o factores que induzcan la inflamación en la zona, para aclarar el rol de la infección por Ct en el desarrollo de las alteraciones epiteliales cervicales de cuello uterino.

Otras evidencias que sustentan la posible contribución de la Ct y que no es posible indagar en un estudio de esta naturaleza son: El posible efecto tóxico del LPS de Ct sobre las células cervicales que favorece la apoptosis,^{16,17} la posibilidad de favorecer el aumento de la permisividad de las células metaplásicas al VPH de alta oncogenicidad en la unión escamocolumnar que es donde se establece la Ct y la producción de óxido nítrico entre otros posibles mecanismos relacionados con el daño epitelial que propicia la alteración y desarrollo de la neoplasia intraepitelial o el cáncer.^{11,15,17}

Acerca de la infección compatible con *Gardnerella vaginalis* sugerida por el estudio citológico, la vaginosis bacteriana aunque no es considerada ITS, al igual que la candidosis vaginal, provoca alteración de la flora vaginal normal, es una infección muy frecuente que motiva a acudir a consulta ginecológica,^{35,36,9,18} y se ha asociado significativamente, como factor predictivo de infección genital por Ct y Ng.³⁵

Es interesante que la infección por Ct no fue sugerida en la citología y, en la mayor parte de las mujeres se describió cambios celulares benignos, los cuales apuntan hacia alteraciones celulares que pueden relacionarse con infecciones.

Finalmente, esta investigación evidencia la necesidad de revisar los programas de registro, prevención, diagnóstico y control de ITS para adecuarlos a la realidad de la población, adicionalmente, apunta la capacidad de la técnica de RCP como herramienta diagnóstica de la infección por Ct, fundamentalmente, en mujeres asintomáticas, y orienta hacia nuevas líneas de investigación relacionadas con las infecciones del tracto urogenital.

AGRADECIMIENTOS

A las mujeres que de manera entusiasta participaron como donantes de la muestra; a todo el personal de la Clínica de la Sociedad Anticancerosa del Estado Aragua y del Laboratorio Genomik por su mística y espíritu colaborador. Este proyecto fue parcialmente financiado a través de la Ley Orgánica de Ciencia Tecnología e Innovación (LOCTI) por la Empresa Materiales La Económica, a la que agradecemos, por su contribución para el fortalecimiento de los conocimientos en los problemas de salud de la mujer en el estado Aragua.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Roca B. Infecciones por Clamidas. Ann. Med. Interna (Madrid) 2007; 24(6): 292-299.
- 2) Franceschi S., Smith J., Van Den Brule A., Herrero R., Arslan A., Anh PT, *et al.* Cervical Infection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Women from ten Areas in Four Continents. A Cross-Sectional Study. Sex. Transm. Dis. 2007; 34(8):563-569.
- 3) World Health Organization. Department of HIV/AIDS (WHO). Global Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. 2001. [Documento en línea] Disponible: <http://www.who.int/docstore/hiv/GRSTI/003.htm> Consulta 21-02-2009.
- 4) Martínez A. Diagnóstico microbiológico de *Chlamydia trachomatis*: Estado actual de un problema. Rev. Chil Infectol 2001; 18(4): 275-284.
- 5) Lee V., Tobin J. and Foley E. Relationship of cervical ectopy to *chlamydia* infection in young women. J. Fam. Plann. Reprod. Health Care 2006; 32(2): 104-106.
- 6) Center for Disease Control and Prevention (CDC) Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2007. Chlamydia. [Documento en Línea] Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/stats07/chlamydia.htm>
- 7)Giuliano A., Denman C. de Z., Jill G., Henze J., Navarro L., Ortega L., Djambazov B. *et al.* Diseño y resultados del estudio sobre los papilomavirus humanos (PVH), la displasia cervical y *Chlamydia trachomatis* en la frontera de Estados Unidos y México. Rev. Panam. Salud Pública, Marzo, 2001; 9(3):172-181.

- 8) Gopalkrishna V., Aggarwal N., Malhotra V., Koranne R., Mohan V., Mittal, A.C. et al. *Chlamydia trachomatis* and human papillomavirus infection in Indian women with sexually transmitted diseases and cervical precancerous and cancerous lesions Clin. Microbiol. & Infect. February 2000; 6(2): 288-93.
- 9) Barroso M, Merçon P, Baroni C y Espinosa A. Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: prevalência e fatores de risco. Rev Bras Gynecol Obstet 2008; 30(7): 349-354. 1) Al-Daraji W and Smith J. Infection and Cervical Neoplasia: Facts and Fiction. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2009; 2(1): 48-64.
- 10) Schottenfeld D. and Beebe-Dimmer J. Chronic Inflammation: A common and Important Factor in the Pathogenesis of Neoplasia. CA Cancer J. Clin. 2006; 56:69-86.
- 11) Koskela P., Anttila A., Bjørge T., Brunsvig A., Dillner J., Hakama M et al. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for invasive cervical cancer. International Journal of Cancer 2000; 85(1): 35-39.
- 12) Anttila A., Saikku P, Koskela P., Bloigu A, Dillner J., Ikäheimo I, et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and Risk for Development of Cervical Squamous Cell Carcinoma. JAMA 2000; 285:47-51.
- 13) Smith J., Muñoz N., Herrero R., Eluf-Neto J., Ngelangel C, Franceschi, S. et al. Evidence for *Chlamydia trachomatis* as a Human Papillomavirus Cofactor in the Etiology of Invasive Cervical Cancer in Brazil and the Philippines. The Journal of Infectious Diseases 2002; 185:324-331.
- 14) Deluca G, Marin H, Schelover E, Chamorro E, Vicente L, Albhorn M et al. *Chlamydia trachomatis* y papillomavirus infection in women with cytohistological abnormalities in urine cervix. Medicina (B Aires) 2006; 66(4):303-6.
- 15) Madeleine M., Anttila T., Schwartz S., Saikku P., Leinonen M, Carter J et al. Risk of Cervical cancer associated with *Chlamydia trachomatis* antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. Int. J. Cancer 2006; 120: 650-655.
- 16) Millán-Mendoza B, Hakimi H. and Eley A. Efecto Apoptótico en Células HeLa Producido por el Lipopolisacárido (LPS) de *Chlamydia trachomatis*. Kasmera 2007; 35(1): 7-14.
- 17) Al-Daraji W and Smith J. Infection and Cervical Neoplasia: Facts and Fiction. Int J Clin Exp Pathol 2009; 2(1): 48-64
- 18) Verteramo, Pierangeli, Mancini, Calzolari, Bucci M, Osborn, et al. Human Papillomavirus and Genital co-infections in gynecological outpatients. BMC Infectious Diseases 2009 [Artículo en línea] Disponible: [http:// www. biomedcentral. com/1471-2334/9/16](http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/16)
- 19) Camejo M., Mata G. y Díaz M. Alteraciones en la citología cervical y respuesta inmune contra *Chlamydia trachomatis* en trabajadoras sexuales. Invest. Clin. 2003; 44(4): 319-326.
- 20) Alfieri A, Ramírez L, Arcila N y Guevara Y. Determinación de Anticuerpos contra *Chlamydia trachomatis* en pacientes del Servicio de Infertilidad del centro Médico "Dr. Rafael Guerra Méndez", Valencia, Venezuela. Rev. Soc. Ven. Microbiol 2005; 25:45-47.
- 21) Guédez A. y Picón L. Infección por *Chlamydia trachomatis* en Mujeres con Problemas de Infertilidad que acuden al Centro de Fertilización Maternidad "La Floresta". Trabajo para optar al grado de Licenciado en Bioanálisis. Universidad de Carabobo sede Aragua 2006.
- 22) Arráiz N., Ginestre M., Castellano M, Perozo A., y Urdaneta B. Detección de *Chlamydia trachomatis* en muestras de hispado endocervical por inmunofluorescencia directa y reacción en cadena de la polimerasa. Rev Soc Ven Microbiol 2006; 26(1):14-18.
- 23) Arráiz N., Ginestre M., Perozo A., Castellano M., Urdaneta B y García M. Diagnóstico molecular y prevalencia de infecciones por *Chlamydia trachomatis* en pacientes sintomáticas y asintomáticas de una población del estado de Zulia, Venezuela. Rev. Chil. Infect. 2007; 24 (1): 48-52.
- 24) Mahony J., Luinstra K., Tyndall M., Sellors J., Krepel J., Chernesky M. Multiplex PCR for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in *Genitourinary specimens*. J. Clin. Microbiol. Nov. 1995; 33(11):3049-53.
- 25) Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS., Twigg LB., Wilkinson Ej, ASCCP-Sponsored Consensus Conference 2001. Consensus Guidelines for management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA; 2002; 287: 2120-2129. [Artículo en línea] Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=jama%20wright%20cervical%20cytological>.
- 26) Watson, Templeton, Russell, Paavonen, Mardh P, Stary P, et al. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. J Med Microbiol 2002; 51:1021-1031.
- 27) Burckhardt F, Warner P and Young H. What the impact of change in diagnostic test method on surveillance data trends in *Chlamydia trachomatis* infection. Sex. Transm. Infect. 2006; 82:24-30; doi:10.1136/sti2004.011882
- 28) Calderón M., Mayta H., Gilman R., Campos L., Chávez V. y Vivar A. Microorganismos relacionados con enfermedades de transmisión sexual. Mosaico Cient. 2005; 2(2): 59-64.
- 29) De Lucena M., Ramos de A. M., Roland A., Eleutério P., Bezerra L., Cavalcanti, L, et al. *Chlamydia* Infection in Patients with and without Cervical Intra-Epithelial Lesions Tested by Real-Time PCR vs Direct Immunofluorescence. Brazilian Journal of Infectious Diseases 2008b; 12(4): 324-328.

- 30) De Lucena M, Ramos de A M, Roland A, Bezerra L y Ribeiro A. Infecção por Chlamydia em pacientes com e sem lesões intra-epiteliais cervicais. Rev Assoc Med Bras 2008a; 54(6):506-12.
- 31) Corposalud Aragua. Información Estadística del programa Regional SIDA/ITS. 2009. Disponible en: <http://www.corposaludaragua.gov.ve/web/modules.php?name=News&file=article&sid=40>
- 32) Perdomo H. Prevalencia del *candidosis vulvovaginal* y factores de riesgo en pacientes que acuden a la consulta de Medicina Externa del Hospital Anticanceroso. Maracay. Estado Aragua. Trabajo presentado como requisito para ascender en la categoría de profesor asistente. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Sede Aragua. 2007.
- 33) Correnti M, Cavazza M, Lozada C y Alfonso B. (2002). La infección por el virus del papiloma humano: Un problema de salud pública en Venezuela. Vitae 13 Disponible en <http://www.caibco.ucv.ve>
- 34) Reigosa A., Alvarez M., De Vasconcelo M., Cristina R., Salas W., Rebolledo V., y Cols. Diagnóstico del virus del papiloma humano en cuello uterino de mujeres que acuden a la consulta anual citológica. Salus 2004; 8(1): 26-31
- 35) Wiesenfeld, Hillier, Krohn, Lander and Sweet R. Bacterial Vaginosis Is a Strong Predictor of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia Trachomatis Infection. HIV/AIDS 2003; 36(1): 663-668
- 36) González C., Moreno M., Nieves B., Flores A., Chille A., Carrero S. *et al.* Flora vaginal en pacientes que asisten a consulta ginecológica. Rev. Soc. Ven. Microbiol 2006; 26(1): 19-26.

Recibido: Junio, 2009
Aprobado: Marzo, 2010