

Chlamydia Trachomatis y Embarazo Ectópico

Victoria Paredes Q.

*Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica - OAIC.
Departamento Obstetricia y Ginecología Hospital Clínico Universidad de Chile.*

RESUMEN

La incidencia de embarazo ectópico ha aumentado en los últimos 20 años y se ha convertido en un importante problema de salud pública. A pesar de los avances en el diagnóstico temprano y en el tratamiento, sigue siendo la principal causa de mortalidad materna durante el primer trimestre, siendo responsable del 10 a 15 % del total de las muertes maternas. La recurrencia es frecuente: 1 de cada 3 y tiene graves consecuencias en la fertilidad posterior. Así pues, tanto por razones sociales como económicas, sus repercusiones en el individuo y sociedad son considerables. La incidencia en países como Francia, EEUU y Escandinavia se ha duplicado y triplicado en las últimas 3 décadas. Uno de los factores que aumentan el riesgo de embarazo ectópico es la infección del tracto genital superior debida a enfermedades de transmisión sexual. Los agentes infecciosos que causan las ETS generalmente aumentan el riesgo de embarazo ectópico, especialmente los antecedentes de infección por Chlamydia trachomatis, tanto por su prevalencia - actualmente la ETS de más alta incidencia - como por la frecuencia de sus secuelas, en particular y su efecto sobre la permeabilidad tubaria.

SUMMARY

The incidence of ectopic pregnancy has increased in the last 20 years and has become an important health problem, being the principal cause of maternal mortality during the first trimester, responsible for 10 to 15% of total maternal deaths. The recurrence is frequent, 1 out of 3, and has grave consequences in subsequent fertility. The social economic repercussions on both the individual as well as society are considerable. One of the factors that augment the risk of EP is the infection of the upper genital tract due to STD. The infectious agents that cause STD generally increase the risk of EP, especially the incidence of Chlamydia trachomatis due to the high rate of infection and secondary damage to permeability of tubes.

Recibido 07/04/2005 | Aceptado 07/07/2005

La incidencia de embarazo ectópico ha aumentado en los últimos 20 años y se ha convertido en un importante problema de salud pública. A pesar de los avances en el diagnóstico temprano y en el tratamiento, es una de las principales causas de mortalidad materna durante el primer trimestre, siendo responsable del 10% al 15% del total de las muertes maternas⁽¹⁾. La recurrencia es frecuente y tiene graves consecuencias en la

fertilidad posterior. Así pues, tanto por razones sociales como económicas, sus repercusiones en el individuo y sociedad son considerables.

La incidencia en países como Francia, EEUU y Escandinavia se duplicó y triplicó en la década del 70 al 80 con una tasa de 2,2% de los nacimientos, 2,2% y 2,8% respectivamente⁽²⁾. En un estudio reciente realizado en el Reino Unido, se

muestra que entre 1991-93 era de 9.6 por 1000 embarazos y que aumentó a 11.1 por 1000 embarazos entre los años 1997-99⁽³⁾. Sin embargo, en otros países como Noruega y Suecia han reportado una caída de la incidencia de 17.2 a 9.5 por 10.000 mujeres al año y la razón de ectópicos por nacidos vivos descendió desde 26.4 a 14.9 por 1.000. Esta disminución coincide con que en los años 80, en Suecia se instauró una política de diagnóstico precoz y tratamiento de personas infectadas por *Chlamydia trachomatis*, además del tratamiento de las parejas afectadas y la creación de consultas y conserjerías destinadas a los adolescentes y jóvenes con vida sexual activa^(4,5). En EEUU también se observó una caída en la última década de 58.178 embarazos ectópicos en 1992 a un total de 35.382 en el 1998; sin embargo, se cree que estos datos están subestimados, ya que han aumentado los casos tratados médicamente⁽⁶⁾. En Chile, 1 de cada 76 embarazos es un embarazo ectópico, con una tasa de 10.37 por 10.000 mujeres en edad fértil de 15 a 44 años⁽⁷⁾. En la Maternidad del Hospital Clínico de Universidad de Chile se presentaron 47 embarazos ectópicos entre 2000 partos durante el año 2001.

En relación con la mortalidad, se puede afirmar que ha descendido en las últimas décadas debido a la mejoría de los métodos diagnósticos de laboratorio, ultrasonográficos y la incorporación de la laparoscopia: todas estas herramientas han permitido que el diagnóstico sea más precoz con tratamientos más conservadores. Sin embargo, el embarazo ectópico continúa siendo una causa importante de mortalidad sobre todo en los países desarrollados en los que la mortalidad por aborto está muy disminuida. En un estudio reciente en el Reino Unido realizado entre 1997 y 1999, el embarazo ectópico fue responsable del 80% de las muertes del 1er trimestre del embarazo, con una tasa de 0.4 por 1000 embarazos ectópicos⁽³⁾. En nuestro país es la 2a causa de muerte en el 1er trimestre del embarazo, después del aborto, con una tasa de mortalidad 0.4 x 100.000 nacidos vivos en el año 2000⁽⁸⁾.

La principal ubicación del embarazo ectópico es en las trompas de Falopio 98.3%, por lo que es necesario mantener la indemnidad de éstas para evitar daño tubario que puede afectar el transporte tubario que lleva a una implantación anómala del huevo fecundado y que provocan infertilidad. El resto de las ubicaciones son menores al 2%, siendo las localizaciones cervicales, ováricas y abdominales de 0.15%, 0.15% y 1.4% respectivamente⁽⁹⁾.

Uno de los factores que aumentan el riesgo de embarazo ectópico son los procesos inflamatorios del tracto genital superior que son causados en su gran mayoría por agentes transmitidos sexualmente. Episodios repetidos de salpingitis aumentan el porcentaje de obstrucción tubaria en el caso de 1 episodio 11%, 2 episodios 23% y un 3er episodio un 54%: esta obstrucción lleva a infertilidad⁽¹⁰⁾. Las infecciones de transmisión sexual generalmente aumentan el riesgo de embarazo ectópico especialmente el antecedente de infección por *Chlamydia trachomatis*⁽¹¹⁾, esto debido a que actualmente es la infección de transmisión sexual de más alta prevalencia en el mundo⁽¹²⁾ y a la gravedad de sus secuelas, en particular su efecto deletéreo sobre la permeabilidad tubaria.

En publicaciones de estudios de caso control, se informa una fuerte asociación entre embarazo ectópico e infección por *Chlamydia*, con un aumento del riesgo calculado de 2 a 8 veces. Dicha asociación se observa con mayor énfasis en mujeres < de 35 años, en que la incidencia del embarazo ectópico está altamente correlacionada con la tasa de infección por *Chlamydia*, aproximadamente un 50% de los embarazos ectópicos se relacionan con una infección genital de las cuales más de la mitad están vinculadas a una infección por *Chlamydia*⁽¹³⁾.

Estos datos concuerdan con estudios epidemiológicos suecos donde se observa un descenso simultáneo de las tasas de embarazo ectópico y las tasas de infección por *Chlamydia*⁽⁵⁾.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Es un microorganismo que representa la primera causa mundial de enfermedad de transmisión sexual (ETS) bacteriana⁽¹²⁾.

Es una bacteria intracelular obligatoria, que sólo se puede multiplicar en el interior del citoplasma de ciertas células. Este parasitismo celular obligatorio explica que la transmisión de la Chlamydia trachomatis se realice casi exclusivamente por vía sexual o durante el parto.

Se conocen 15 serotipos diferentes de esta bacteria, 11 de los cuales se transmiten por vía sexual. Los otros cuatro A, B, Ba y C son causantes del tracoma siendo la primera causa de ceguera prevenible en el mundo. Los lugares de mayor prevalencia son Asia, África y América del Sur. En nuestro país no hay disponible datos epidemiológicos⁽¹⁴⁾.

Entre los 11 serotipos responsables de infecciones de transmisión sexual Chlamydia trachomatis, L1, L2 y L3 son los agentes de la linfogranulomatosis venérea o enfermedad de Nicolas-Favre, infección que se encuentra fundamentalmente en El Caribe, en América del Sur, en India y en África occidental. Los ocho serotipos restantes de D a K son los causantes de las infecciones sexuales habituales, así como de varias complicaciones como son la cervicitis, uretritis, salpingitis agudas y crónicas, obstrucciones tubáricas, embarazos ectópicos, perihepatitis, neumopatías, otitis media, conjuntivitis, artritis^(14,15).

La frecuencia de infección por Chlamydia trachomatis varía según la región y el grupo estudiado. Es más frecuente en jóvenes menores de 24 años.

En una revisión sistemática de la prevalencia de infección por Chlamydia trachomatis en mujeres asintomáticas europeas, va de un rango de 1.7 a 17 %, la mediana fue de 6% para mujeres que con-

sultaron por anticoncepción y de 4% cuando era para realizar un Papanicolau⁽¹⁶⁾.

En nuestro país hay estudios realizados con cultivo. Se encontró una frecuencia de 5,1% en mujeres asintomáticas⁽¹⁷⁾. Sin embargo, en un estudio aún no publicado, realizado en el 2004 en la Facultad de Medicina de Universidad de Chile por la Dra. María Angélica Martínez, que se realizó en mujeres entre 15 y 56 años que consultaban en clínicas ginecológicas, en muestras endocervicales con el método de reacción de polimerasa en cadena (PCR), su frecuencia es de 3,2%, siendo el grupo entre 15 y 19 el que tiene la mayor cantidad de casos positivos, llegando a una frecuencia de 9.5%.

Según algunos autores, el 20% de las mujeres que presentan clamidiosis genital baja desarrollan una salpingitis aguda como secuela y el 2% de infertilidad⁽¹⁵⁾.

La fisiología de Chlamydia trachomatis explica tanto en el hombre como en la mujer la benignidad de los síntomas clínicos iniciales: uretritis subaguda simple o cervicitis discreta. Entre un 40 y 80 % de estas infecciones son completamente asintomáticas en su inicio⁽¹⁵⁾. La presencia en un adulto de Chlamydia trachomatis implica siempre una contaminación sexual. Sin embargo, la variabilidad del período de incubación y la existencia de formas de latencia y por tanto, de recidivas espontáneas, la mayoría de las veces impiden determinar con precisión la fecha exacta de la contaminación. Este concepto es importante ya que la demostración de una infección genital en uno de los miembros de la pareja, constituye un factor de desequilibrio psicosexual, por lo que la imprecisión del período de contaminación proporciona argumentos al médico para que restablezca la armonía en peligro. Sin embargo, es necesario dar educación sobre la protección de la pareja evitando conductas riesgosas e investigar otros agentes de transmisión sexual de gran importancia que ponen en riesgo la vida y la fertilidad, como son

el gonococo, Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) con el desarrollo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y el Virus Papiloma Humano (HPV) que se asocia a lesiones neoplásicas cervicales, etc.

La *Chlamydia trachomatis* es el patógeno con mayor potencial nocivo para las trompas de Falopio. Esto se puede observar en estudios realizados en ratonas a las que se les colocó 100µl de solución salina intracervical y a otro grupo se agregaron además 100.000 corpúsculos elementales de *Chlamydia trachomatis* serovar F. A los 7 días se evaluaron ambos grupos con microscopía electrónica de barrido. En la figura N°1 se observa el primer grupo al que se colocó sólo solución salina. La superficie de la trompa se ve sana con muchas células epiteliales ciliadas que permiten el avance del ovocito o el huevo fecundado a través de la trompa. En la figura N°2, se visualiza el daño importante que provoca en el epitelio tubario la incorporación de *Chlamydia trachomatis* en el que se observa severamente distorsionado y con gran cantidad de mucus obstruyendo el lumen tubario⁽¹⁸⁾.

Estudios *in vitro* del efecto de la *Chlamydia* provoca lesiones tubarias limitadas; sin embargo, in

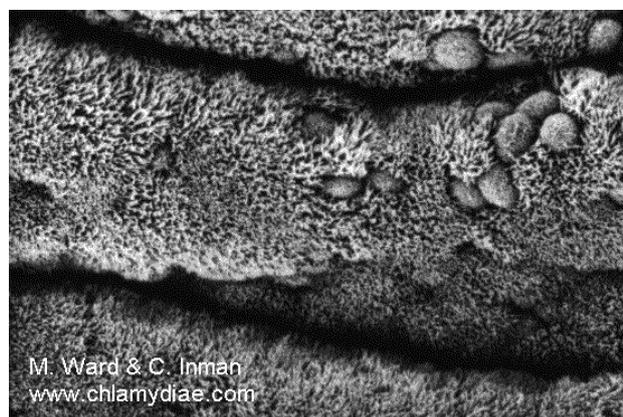


Fig. 1 Fotografía de microscopía electrónica de barrido de trompa de ratona, indemne 7 días posteriores a la inoculación intracervical de suero fisiológico. Gentileza del Dr. M. Ward disponible en el sitio web www.chlamydiae.com



Fig. 2 Fotografía de microscopía electrónica de barrido de trompa de Falopio de ratona luego de 7 días de la inoculación intracervical de suero fisiológico con corpúsculos elementales de *Chlamydia trachomatis*.

vivo provoca lesiones mayores irreversibles. Éstas no se deben a virulencia directa, sino a fenómenos inmunoalérgicos locales específicos de la trompa, tales como linfocitos B y T, citoquinas, FNT, proteínas de shock térmico⁽¹⁹⁻²¹⁾. Tras su activación estos mecanismos inmunitarios evolucionan por su cuenta, incluso cuando una antibioticoterapia eficaz erradique la *Chlamydia*.

El antígeno presente en la trompa, en este caso el patógeno o una parte antigénica de él, como la *Heat Shock Protein 60kda* forma un complejo aferente que es absorbido por las células epiteliales y es transportado por los linfocitos T y los macrófagos hasta el sistema linfóide central que registra las características de la estimulación antigénica. La respuesta inmunitaria local es producida por el complejo efector (linfocitos T efectores, linfocitos B y macrófagos). Esta respuesta induce sobre todo la secreción de $TNF\alpha$ y de interleucinas 1 y 6 por parte del epitelio tubario^(22, 23). La reacción de hipersensibilidad tardía destruye silenciosa y progresivamente una parte de los elementos de la pared tubaria (células ciliadas, etc.). A continuación aparecen las lesiones esclerosas, también irreversibles. Éste es el origen de las secuelas escleróticas y adherenciales de los embarazos extrauterinos.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Las muestras habituales de flujo vaginal son negativas, así mismo la respuesta inflamatoria sanguínea (Proteína C, modificaciones del hemograma y VHS). Los cultivos celulares permiten aislar la *Chlamydia trachomatis*, pero son de difícil realización: requieren de una importante cantidad de material infeccioso y por lo tanto, condiciones rigurosas de obtención y transporte de muestras: sólo se pueden utilizar muestras endocervicales y uretra. Las técnicas de amplificación génica han producido una revolución, facilitan el hallazgo de un número significativo de casos, ya que requiere un material mínimo. Estas técnicas se basan en una reacción enzimática (polimerasa, ligasa) que en algunas horas multiplica millones de veces un fragmento génico (la mayoría de las veces plasmídico). Existen varias técnicas como reacción de polimerasa en cadena (PCR) y reacción de ligasa en cadena (LCR) con una sensibilidad equivalente o superior al cultivo, pero sobre todo fáciles de emplear. Se pueden aplicar en uretra, endocervix, orina de primer chorro, vagina y vulva. Las muestras se pueden conservar varios días sin que se deterioren, ya que el ADN es poco lábil.

Las técnicas llamadas directas de inmunoenzimología utilizan uno o varios anticuerpos monoclonales. Su sensibilidad y especificidad son inferiores al cultivo y a las técnicas moleculares, además son variables según la técnica utilizada. Su rendimiento depende del operador, ya que no son automatizadas, de lectura fastidiosa y que, por tanto, dan falsos negativos y positivos por fatiga ocular del examinador. Además existen falsos positivos en controles efectuados demasiado cerca del tratamiento al detectar formas inertes de *Chlamydia trachomatis*.

Los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) están automatizados y por tanto, limitan la subjetividad del examen. Desafortunadamente existe una gran variabilidad en la sensibilidad según los distintos kits.

Los estudios serológicos pueden mostrar estigmas de infección anterior por *C. Trachomatis*. Se puede encontrar IgG específicas, pero no basta para confirmar el diagnóstico. Para afirmar el carácter reciente de la infección es necesario demostrar una positividad de 2 muestras sucesivas. Niveles entre 1/32 y 1/128 traducen simplemente la existencia de una inmunidad cuya antigüedad no puede precisarse.

IgM e IgA también son de utilidad, las IgM son anticuerpos lábiles vinculados a la presencia del antígeno, o sea, indica infección activa. A diferencia de las enfermedades virales inmunizantes en las cuales por regla son positivas únicamente en la primoinfección, en el caso de la *Chlamydia*, la IgM puede estar presente en cada reinfección. Las IgA son anticuerpos de tipo tisular que pasan secundariamente a la sangre. Su presencia se asocia a salpingitis aguda, salpingitis crónica o embarazo ectópico. Estos anticuerpos pueden persistir varios meses después de la curación y no pueden considerarse como un criterio evolutivo.

TRATAMIENTO

La terapia recomendada por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta E.E.U.U. (CDC)⁽²⁴⁾ para infecciones provocadas por *Chlamydia trachomatis* es azitromicina Ig oral en dosis única o doxiciclina 100mg oral 2 veces al día por 7 días. Ambos tratamientos son igualmente eficaces.

Como alternativa, eritromicina base 500mg C/6 hrs. Por 7 días u ofloxacino 300mg oral 2 veces al día por 7 días o levofloxacino 500mg oral por 7 días.

Dada la importancia de la infección por *Chlamydia trachomatis* antes expuesta, es necesario el control de los grupos de riesgo con diagnósticos idealmente moleculares y tratamiento oportuno, tanto de las pacientes y sus contactos, como de su pareja y los recién nacidos, para evitar la ocurrencia de procesos inflamatorio-pelvianos, embarazo ectópico e infertilidad, conjuntivitis y neumopatías en los neonatos.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Angélica Martínez por su apoyo, colaboración, profesionalismo fundamental para el desarrollo de mi formación como investigador y por su gran calidez humana.

A todos los integrantes de la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica OAIC por su colaboración permanente y confianza.

REFERENCIAS

1. Ramírez NC, Lawrence WD, Ginsburg KA. Ectopic pregnancy. A recent 5 years study and review of the last 50 years literature. *J Repro Med* 1996; 41:733.
2. Job-Spira N, Coste J, Bouyer J. Artículo de Revisión. Disminución del riesgo de embarazo ectópico. *Gynaecology* 1997; 2: 7-11.
3. RCOG. Why mothers die 1997-1999. The Fifth Report of the Confidential Enquires into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: RCOG Press 2001.
4. Bakken I, Skjeldestad F. Incidence and treatment of extrauterine pregnancies in Norway 1990-2001. *Tidssk Nor Laegeforen* 2003; 123:3016-20.
5. Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and risk of ectopic pregnancy in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 1998, 316:1776-80.
6. Zane S, Kieke B, Kendrick J, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices; estimating ectopic pregnancy incidence in United States. *Matern Child Health J* 2002; 6:227-36.
7. Rojas I. Embarazo ectópico. En: Pérez Sánchez A; Ed. Ginecología. Santiago: Editorial Mediterráneo, 3ª Edición 2003; pp. 599-611.
8. Donoso E, Oyarzún E. Análisis comparativo de la mortalidad materna en Chile, Cuba y Estados Unidos de Norteamérica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69(I): 14-18.
9. Pisarska M, Carson S. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1999; 42:2-8.
10. Weström LR, Mardh PA. Chlamydial salpingitis. *British Medical Bulletin*. 1983. 39:145-50.

11. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernández H, Gerbaud L, Job-Spira N. Risk Factors for Ectopic pregnancy: A Comprehensive Analysis Based on a large Case-Control, Population-based Study in France. *Am J of Epidemiol* 2003; 157:185-94.
12. Gerbase AC, Rowley J, Heymann D, Berkley S & Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sexually Transmitted Infections*. 1998; 74 Suppl 1:12-6.
13. Coste J, Laumon B, Bremon A, Collet P, Job-Spira N. Sexually transmitted disease as major causes of ectopic pregnancy: result from a large case-control study in France. *Fertil Steril* 1994; 62:289-95.
14. Schachter J. Biology of *Chlamydia trachomatis*. En Holmes KK, Mårdh PA, Sparling PF, Wiesner P, Cates W Jr, Lemon SM, Stamm WE (eds). *Sexually Transmitted Diseases*, 2nd edn. McGraw-Hill, New York, pp. 167-80.
15. Paavonen J, Eggert-Kruse W. *C trachomatis*: impact on human reproduction. *Human Reprod Update* 1999; 5:292-5.
16. Wilson JS, Honey E, Templeton A, Paavonen J, Mårdh P.-A, Stary A, Stray-Pedersen B. A systematic review of the prevalence of *Chlamydia trachomatis* among European women. *Human Reproduction Update* 2002; 8: 385-94.
17. Segovia S, Martínez MA, Pinto M, Ojeda JM. Diagnóstico microbiológico de *Chlamydia trachomatis* en afecciones urogenitales. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol*. 1983. vol XLVIII N° 5.
18. Tuffey M, Woods C, Inman C, Ward M. The effect of a single dose of on chlamydial infertility and oviduct ultrastructure in the mouse. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1994; 34:989-99.
19. Morrison RP, Manning DS, Caldwell HD. Immunology of *Chlamydia trachomatis* infections. Immunoprotective and immunopathogenetic response. In: Quinn TC ed. *Sexually transmitted diseases*. New York: Raven Press, 1992: pp. 57-84.
20. Patton DL, Kuo CC, Wang SP. Distal tubal obstruction induced by repeated *C. trachomatis* salpingal infections in pigtail macacas. *J Infect Dis* 1987; 155: 292-5.
21. Witkins SS, Jeremias J, Toht M. Proliferative response to conserved epitopes of the *Chlamydia trachomatis* and human 60-Kd heat-shock proteins by lymphocytes from women with salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:455-60.
22. Ault KA, Tawfik OW, Smith-King MM. TNF response to infection with *Chlamydia trachomatis* in human fallopian tube organ culture. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1242-5.

23. Witkins SS. Immune pathogenesis of asymptomatic *C. trachomatis* infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1995; 3: 169-74.
24. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance. 2001, Supplement Chlamydia Prevalence Monitoring Project. Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services, Centers for diseases Control and Prevention, October 2002.

CONTACTO

Victoria Paredes Quinteros

Email: victoriaparedesquinteros@yahoo.com

