

**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTICHLAMYDIA TRACHOMATIS
ISOTIPO IgG EN MUJERES CON ANTECEDENTE DE
EMBARAZO ECTÓPICO**

INGRID JEANNETTE DÍAZ VALENCIA

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial

Para optar el título de

BACTERIÓLOGA

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
Santafé de Bogotá, D. C.**

Septiembre 29 de 2.000
DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTICHLAMYDIA TRACHOMATIS
ISOTIPO IgG EN MUJERES CON ANTECEDENTE DE
EMBARAZO ECTÓPICO

INGRID JEANNETTE DÍAZ VALENCIA

DR. CARLOS CORREDOR
Decano académico

DRA. AURA ROSA MANASCERO
Directora carrera Bacteriología

**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTICHLAMYDIA TRACHOMATIS
ISOTIPO IgG EN MUJERES CON ANTECEDENTE DE
EMBARAZO ECTÓPICO**

**DRA LUZ MÁBEL ÁVILA
DIRECTORA**

**DRA OFELIA DÍEZ
CODIRECTORA**

**DRA PILAR GAITÁN
ASESORA**

**DR. JESUS ENRIQUE JAIMES
ASESOR ESTADÍSTICO**

**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTICHLAMYDIA TRACHOMATIS
ISOTIPO IgG EN MUJERES CON ANTECEDENTE DE
EMBARAZO ECTÓPICO**

**DR. DIDIER FERNANDEZ
JURADO**

**DR. JORGE GUTIERREZ
JURADO**

NOTA

La Pontificia Universidad Javeriana no se hace responsable por los conceptos emitidos en el siguiente trabajo de grado.

Dedicado a mi madre quien con su esfuerzo guió mis pasos
a mi esposo por acompañarme y complementar mi existencia
a mis maestros por sus buenas enseñanzas
a Dios por prestarme la vida.

AGRADECIMIENTOS

A las doctoras Luz Mábel Avila, Ofelia Díez y Pilar Gaitán; quienes con su sabia orientación me ayudaron en el enfoque de este trabajo de grado.

A Medifértil y al Centro de Referencia en Infertilidad y Autoinmunidad Ceria, quienes al colaborar facilitando sus instalaciones y equipos ayudaron activamente en la realización de este trabajo.

A Medifértil y al Hospital Regional Simón Bolívar por colaborar con el suministro de pacientes y la recolección de datos útiles para un correcto análisis estadístico.

Al doctor Jesus Enrique Jaimes quien nos asesoró en la parte epidemiológica, y así de este modo, poder dar un aporte estadísticamente significativo para futuras investigaciones

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

1. INTRODUCCION	3
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1. <i>APARATO REPRODUCTOR FEMENINO</i>	6
2.1.1. Morfología	6
2.1.2. Histología de la trompa de falopio	9
2.1.3. Fecundación normal	10
2.1.4. Embarazo Ectópico	12
2.1.5. Diagnóstico del Embarazo Ectópico	15
2.1.6. Tratamiento	20
2.1.7. Enfermedad Inflamatoria Pélvica	21
2.2. <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i>	23
2.2.1. Clasificación	24
2.2.2. Propiedades	26
2.2.3. Ciclo de desarrollo intracelular	27
2.2.4. Estructura antigénica	28
2.2.5. Eventos inmunológicos de la Chlamydia trachomatis	29
2.2.6. Metodología de la detección.	32
2.2.7. Acción patógena y tratamiento	33
3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	35
4. OBJETIVOS	39

4.1. OBJETIVO GENERAL	39
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
5. MATERIALES Y MÉTODOS	41
5.1. DISEÑO	41
5.2. VARIABLES	41
5.3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	43
5.4. POBLACIÓN	43
5.5. EQUIPO UTILIZADO	44
5.6. METODOLOGÍA	44
5.6.1. Principios del test	45
5.6.2. Operaciones preliminares	45
5.6.3. Almacenamiento de los reactivos	46
5.6.4. Procedimiento del test	47
5.6.5. Cálculos	47
5.6.6. Interpretación de resultados	48
5.5.7. Sistema analítico	48
5.7. RECOLECCION DE DATOS	49
5.7.1. Objetivos de la encuesta	49
5.7.2. Modalidad de la encuesta	50
6. RESULTADOS	52
7. DISCUSIÓN	56
8. CONCLUSIONES	59
9. RECOMENDACIONES	60
10. BIBLIOGRAFÍA	61
ANEXOS	68

LISTA DE TABLAS

TABLA No 1.	Análisis de la incidencia de factores de riesgo asociados con el Embarazo Ectópico después de Fertilización in vitro y Transferencia de Embriones.	14
TABLA No 2.	Días tras la administración de hCG en que las estructuras embrionarias fueron visualizadas en mujeres sometidas a Fecundación in vitro (FIV) e Inseminación Artificial (IA).	16
TABLA No 3.	Tiempo de duplicación (TD) en días de los valores séricos de hCG para gestaciones normales y Embarazos Ectópicos, según la edad gestacional.	18
TABLA No 4.	Características distintivas de las especies de Chlamydia	25
TABLA No 5.	Serotipos de Chlamydia trachomatis.	29
TABLA No 6.	Anticuerpos contra Chlamydia isotipo IgG en pacientes y controles	53
TABLA No 7.	Riesgo estimado	54
TABLA No 8.	Datos y porcentaje de los resultados obtenidos del	

	método para determinar anticuerpos antichlamydia isotipo IgG en la población tanto de casos como controles	68
TABLA No 9.	Distribucion según edad	70
TABLA No 10.	Distribución según el número de gestaciones presentadas en casos y controles	70
TABLA No 11.	Distribución según el número de partos presentados	71
TABLA No 12.	Presentación y frecuencia de Embarazos Ectópicos encontrados en el total de casos	71
TABLA No 13.	Tadulacion para determinar la sensibilidad y especificidad del inmunoensayo enzimático en fase sólida, utilizado como análisis manual para la detección de anticuerpos antichlamydia trachomatis isotipo IgG.	72

LISTA DE GRÁFICAS

GRÁFICA No 1.	Utero, trompas, ovario y vagina	8
GRÁFICA No 2.	Transporte del óvulo fecundado a través de la trompa	11
GRÁFICA No 3.	Localización de Embarazos Ectópicos	12
GRÁFICA No 4.	Datos generales de la población	52
GRÁFICA No 5.	Curva ROC	55

RESUMEN

Uno de los microorganismos más comunes causantes de Enfermedades de Transmisión Sexual es la *Chlamydia trachomatis*, siendo reportada en algunos países con proporciones epidémicas; una de las complicaciones observadas es la Enfermedad Inflamatoria Pélvica que se presenta cuando la bacteria asciende por el tracto genital colonizando el endometrio y posteriormente la mucosa de las trompas de falopio causando oclusiones tubáricas lo que puede degenerar en Embarazo Ectópico.

El estudio presentado se realizó en 21 pacientes que fueron diagnosticadas con Embarazo Ectópico y se tomaron como controles 27 muestras de mujeres (fértiles) en embarazo que nunca habían desarrollado esta patología; las muestras fueron obtenidas entre agosto de 1999 y julio de 2000 de los Hospitales Regional Simón Bolívar, Militar Central y de los Centros de Reproducción Medifertil y Centro de Referencia en Infertilidad y Autoinmunidad CERIA, encontrando que 10/21 en los casos y 5/27 en los controles dieron resultados positivos para la determinación de anticuerpos antichlamydia isotipo IgG medida por medio del inmunoensayo enzimático en fase sólida. Concluyendo que las pacientes que presenten valores elevados de anticuerpos

IgG contra *Chlamydia trachomatis* tiene 4 veces mayor riesgo de tener Embarazo Ectópico que aquellas pacientes a las que se les encuentran valores bajos.

1. INTRODUCCIÓN

En países industrializados y en desarrollo la *Chlamydia trachomatis* es un agente infeccioso frecuente, siendo uno de los microorganismos más comunes causantes de enfermedades de transmisión sexual, sólo en Estados Unidos son reportados alrededor de 4 millones de casos nuevos al año. (Aschwanden, 1998)

Una de las complicaciones presentadas, es la Enfermedad Inflamatoria Pélvica debido al ascenso de la bacteria por el tracto genital pudiendo resultar en colonización del endometrio con su consecuente inflamación (endometritis). Esta bacteria puede ascender a la mucosa de las trompas de Falopio dando como resultado oclusiones tubáricas por la salpingitis, lo que genera graves consecuencias como el Embarazo Ectópico que ocurre en 1 de cada 100 embarazos y es todavía responsable del 10 al 15 % de las muertes maternas en Estados Unidos, (Remohi, 1996); además, es una causa frecuente de cervicitis folicular con edema, eritema y secreción mucopurulenta, también, se ha demostrado su gran relación con el síndrome uretral (uretritis abacteriana con disuria y piuria). (Hillis, 1996).

Desafortunadamente la enfermedad suele cursar en forma asintomática que no se detecta siendo portador y transmisor de la misma. El alto costo de la infección genital por *Chlamydia* resulta del tratamiento y la hospitalización por

Enfermedad Inflamatoria Pélvica, Embarazo Ectópico e Infertilidad que en algunas ocasiones requiere de procedimientos como el de fertilización In Vitro FIV. (Chamberlain, 1998).

En Colombia todavía no se han implementado programas para reducir la incidencia de infección genital por Chlamydia, tampoco se han realizado estudios profundos para detectar estos casos, y los datos que se conocen aparte de ser muy globales no están actualizados; así, el último reporte conocido es de 1997 en el que se presentaron por consulta externa 16 casos de tracoma; 4319 casos de enfermedades inflamatorias del ovario y de las trompas; 368 casos de enfermedades inflamatorias del útero; 1114 casos de trastornos inflamatorios del útero, las trompas y los ovarios; 496 casos de Embarazos Ectópicos y por ingreso hospitalario fueron reportados 137 casos de tracoma ; 2341 casos de enfermedades inflamatorias del ovario y de las trompas; 547 casos de enfermedades inflamatorias del útero; 1131 casos de trastornos inflamatorios del útero, las trompas y los ovarios; y 1291 casos de Embarazos Ectópicos. A pesar de ser el Embarazo Ectópico una complicación frecuente y estudiada en otros países, en el nuestro no existen reportes del Ministerio de Salud que muestren su incidencia y frecuencia. (Min Salud, 1997).

En la actualidad, es posible la instauración de políticas para prevenir la infección o sus graves complicaciones con la creación de un servicio de diagnóstico nacional que incluya pruebas para las mujeres antes del embarazo,

planificación familiar, estudio de los pacientes que tengan factores de riesgo, educación a la población y tratamiento eficaz de los pacientes que tengan infección por Chlamydia; con los anteriores antecedentes se hace necesario en nuestro país asociar la positividad de la Chlamydia con patologías que son frecuentes en nuestro medio.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

2.1.1. Morfología

El aparato genital de la mujer, se encuentra situado dentro de la excavación pelviana; componiéndose principalmente de los ovarios, sitio en el que se forman los óvulos; trompa de falopio, útero y la vagina.

Los ovarios son cuerpos ovoides, sólidos que se encuentran alojados en las fosas ováricas situadas en la pared lateral de la pelvis y limitadas por el uréter y los vasos ilíacos externos, miden 3 cm en su diámetro mayor, 2 cm en su diámetro menor y 1 cm de espesor. La superficie del ovario es de color blanca nacarada debido a la capa albugínea superficial; debajo se puede apreciar distintas estructuras de la evolución de los folículos que se desarrollan en su zona cortical, como quistes de retención, folículos o cuerpos amarillos. (Testut, 1982)

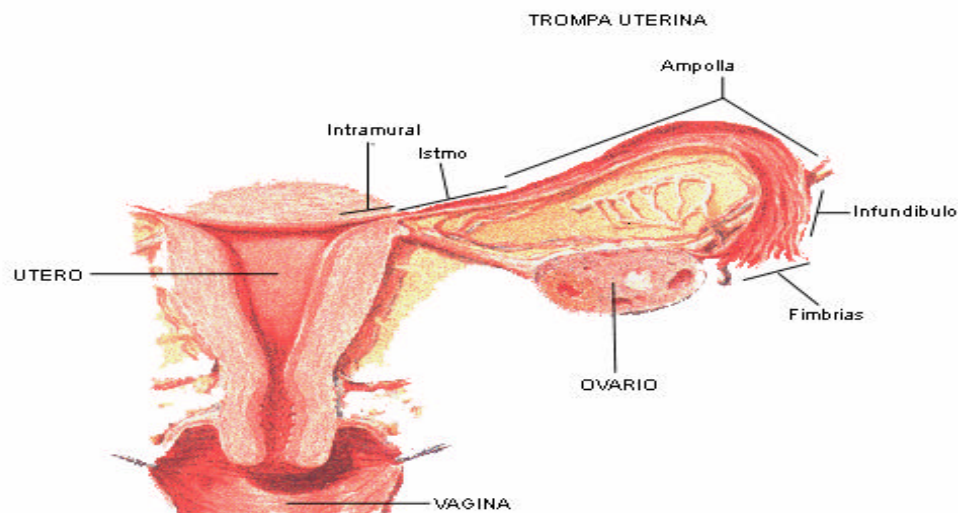
Cuando un folículo se rompe a través de la superficie del ovario, es atrapado por las fimbrias (prolongaciones) ubicadas en el extremo abierto de las trompas facilitando que el óvulo libre penetre en el oviducto.

Las trompas o tubas uterinas son dos delgados conductos que se extienden desde los extremos laterales del fondo uterino, miden aproximadamente 10 cm de largo y se divide en tres porciones, una proximal o istmo, más delgada; una intermedia o ampolla, de mayor calibre y una distal conocida como infundíbulo que es el sitio por donde la fimbria se une al ovario para recibir al óvulo luego de la ovulación. La mucosa de la trompa está provista de un epitelio secretor y ciliado que contribuye a la nutrición y al transporte del óvulo hacia la cavidad uterina; de igual modo provee el medio adecuado para el avance del espermatozoide y la fecundación del óvulo. Por la época de la ovulación se produce un aumento de la movilidad de las fibras musculares de su pared para facilitar el avance del óvulo. Desde el punto de vista de la estructura, la trompa de falopio se compone de tres túnicas superpuestas: una túnica externa o serosa, una túnica media o muscular y una túnica interna o mucosa. (Botero, 1999)

El útero es un órgano muscular hueco de paredes gruesas ocupa la parte media de la pelvis entre la vejiga y el colon, tiene forma de pera invertida un

poco aplanada midiendo 7 a 8 cm de alto, el útero en reposo tiene una pared con espesor aproximado de 15 mm, constituida principalmente por tejido muscular liso conocido como miometrio. La cavidad del cuerpo está recubierto por una membrana glandular llamada endometrio, especializada para recibir el óvulo fecundado y facilitar su implantación y desarrollo. Su parte superior es redondeada, recibe el nombre de fondo y lateralmente se continúa con las trompas uterinas, y la porción inferior que viene a ser su parte más angosta se une por el cuello a la vagina, siendo esta un conducto músculo-membranoso muy largo, ancho y extensible, que va desde el útero a la vulva; tiene forma de conducto cilíndrico algo aplanado, el cual es angosto en su extremo vulvar, va ensanchándose luego gradualmente de abajo arriba, encontrándose su mayor amplitud en las proximidades del útero. (Thibodeau, 1995)

Gráfica No 1. Utero, trompas, ovario y vagina.



2.1.2. Histología de la trompa de falopio

La pared de la trompa tiene tres capas: una mucosa, una muscular y una serosa adventicia.

Mucosa. El epitelio está formado por una sola capa de células cilíndricas. Las hay de dos tipos, ciliadas y secretoras, que se alternan irregularmente. Sus alturas absolutas y relativas varían según las fases del ciclo menstrual. Empezando poco después de la menstruación, las dos aumentan de tamaño y al tiempo de la ovulación ambas tienen unas 30 micras de altura. Después las células ciliadas se hacen mucho más cortas, y las secretorias, aunque también se acortan, se proyectan entre las ciliadas en la luz de la trompa, con lo que la superficie epitelial de ésta se torna irregular.

Revestimiento muscular. Tiene dos capas, una interna de fibras musculares lisas dispuestas circularmente o en forma más o menos espiral y una capa externa de fibras dispuestas longitudinalmente. La línea de separación entre las dos capas musculares no es muy definida. La capa interna de fibras circulares es más gruesa en la porción intramural de la trompa, en la época de ovulación los movimientos peristálticos de la musculatura aumentan. (Ham, 1980).

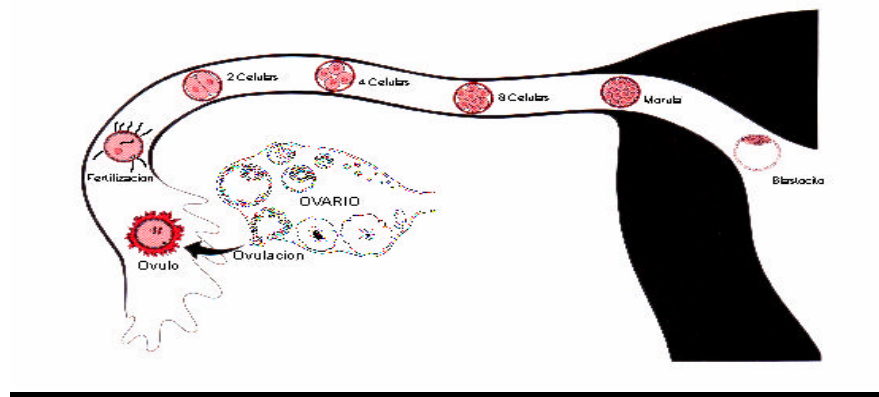
La capa serosa posee una estructura histológica típica.

2.1.3. Fecundación normal

La fecundación normal tiene lugar en el tercio externo o medio de la trompa, luego el óvulo va a implantarse en el endometrio que debe estar preparado para tal fin; ocurriendo entre el quinto y séptimo día luego de la fecundación. Para que se lleve a cabo, la fimbria (prolongación) de la trompa uterina se une a la superficie del ovario sufriendo contracciones rítmicas, con esto, se crea una corriente de fibrina que se dirige hacia el interior de la trompa, ayudando a que el ovocito rodeado de células de la granulosa después de la ovulación, penetre a la luz de la trompa; en el mecanismo de transporte del óvulo intervienen principalmente tres factores: las contracciones de la musculatura de la trompa, los movimientos de las cilias de las células del epitelio tubárico y la secreción de las células secretoras. (Botero, 1999). Las contracciones de la musculatura tubárica se inician en distintos niveles de la trompa, se propagan habitualmente hacia el útero en un corto espacio, son más intensas y regulares en el istmo que en la ampolla. Las contracciones tubáricas se estimulan por las contracciones de las fibras musculares lisas que están unidas a las fimbrias, a la ampolla y al ovario; son más intensas en el momento de la ovulación. Las células ciliadas del epitelio tubárico desempeñan un papel importante en el transporte del óvulo. Los cilios crean un movimiento rítmico en un solo sentido dirigido hacia el útero. (Speroff, 1999). Las secreciones de las células secretoras del epitelio tubárico suspenden al óvulo y estimulan las

contracciones peristálticas. Luego, el transporte del ovocito se retarda por cerca de dos días en la unión ampolla-istmo permitiendo así la posible llegada de los espermatozoides y la preparación del endometrio para una futura implantación. Durante la migración el huevo experimenta un proceso de desarrollo y segmentación llegando a la cavidad uterina en estado de mórula (poco más de 12 células), la velocidad de esta migración para que se produzca la implantación en el endometrio depende del diámetro de la luz de la trompa, espesor de la musculatura, número de cilios, y abundancia de la secreción. La viabilidad del ovocito sólo retiene su capacidad de fertilización por un máximo de 24 horas luego de la ovulación; después se presentan cambios fisicoquímicos en el interior del citoplasma que causan su envejecimiento y lo incapacitan para la fertilización. (Botero, 1999). Otro autor refiere que la fecundación únicamente puede producirse al inicio del viaje a través de las trompas en los primeros 2 a 3 minutos luego de la ovulación. (Speroff, 1999).

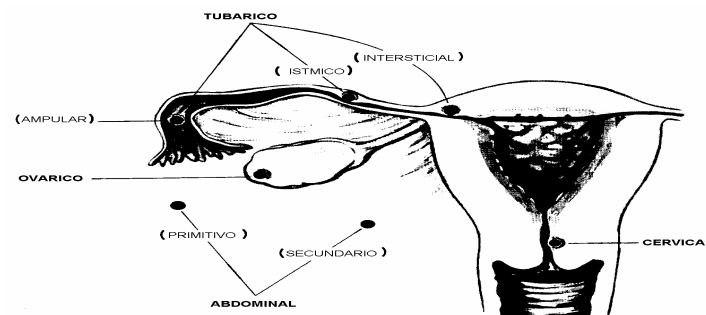
Gráfica No 2. Transporte del óvulo fecundado a través de la trompa.



2.1.4. Embarazo Ectópico

El término de embarazo ectópico o extrauterino define todo embarazo que ha ocurrido como consecuencia de la implantación del óvulo fecundado en un sitio diferente de la cavidad endometrial, es importante anotar que entre el 95 y el 98% de todos los embarazos ectópicos se localizan en las trompas de falopio conociéndose esta patología como embarazo tubárico, sin embargo existen otras localizaciones que para nuestro proyecto no son de importancia debido a que el estudio que estamos realizando se basa en el modo como la Chlamydia trachomatis afecta el aparato reproductor femenino causando la Enfermedad Inflamatoria Pélvica y la posterior obstrucción de la trompa de falopio para que ocurra el Embarazo Ectópico Tubal; también son conocidos el Embarazo Ectópico Cervical en el que ocurre una implantación muy baja del huevo fecundado y el Ovárico que se ha incrementado en las mujeres que utilizan dispositivos intrauterinos; entre otros. (Botero,1999)

Gráfica No 3. Localización de Embarazos Ectópicos



Las alteraciones metabólicas y las anormalidades en la fisiología tubárica son factores muy importantes que impiden el normal tránsito del óvulo fecundado a través de la trompa, esto tiene lugar cuando con anterioridad ha ocurrido una infección, después del aborto séptico y de las infecciones puerperales. Otra causa que se incluye es la endometriosis, ya que deforma la porción intramural de las trompas y provoca obstrucciones extrínsecas parciales. La infección gonocócica y la tuberculosis destruyen el epitelio, las ciliias y favorecen la formación de criptas; la Enfermedad Inflamatoria Pélvica provoca adherencias que impiden los movimientos normales en las trompas. Se ha podido documentar que en pacientes con antecedentes de infección por Chlamydia de la que se conoce es una de las causas más frecuente de infección genital bacteriana transmitida por contacto sexual (Gérard, 1998) se aumenta el riesgo de adquirir un Embarazo Ectópico; igualmente, la evidencia de salpingitis y salpingitis ístmica nodular demuestran una asociación significativa con el Embarazo Ectópico. (Dieterle, 1998).

En la actualidad se ha venido descubriendo que los tratamientos de reproducción asistida pueden aumentar el riesgo de Embarazo Tubárico, por ejemplo, en el estudio realizado por Marcus S.F. basado en el análisis de la incidencia de factores de riesgo asociados con el Embarazo Ectópico después de Fertilización In Vitro y Transferencia de Embriones en 1995 (Brinsden, 1999) tomaron 135 pacientes en las cuales se encontró:

Ver datos tabla No 1.

Tabla No 1 Análisis de la incidencia de factores de riesgo asociados con el Embarazo Ectópico después de Fertilización In Vitro y Transferencia de Embriones. (Remohi, 1996).

Sitios de ubicación de embarazo ectópico	No de casos	Incidencia de embarazos por clínica	Incidencia por embarazos ectópicos totales
Embarazo heterotópico	20	0,675% (20/3000)	14,8% (20/135)
Embarazo tubal bilateral	6	0,2% (6/3000)	4,4% (6/135)
Embarazo ovárico	8	0,27% (8/3000)	5,9% (8/135)
Embarazo ectópico en una sola trompa	101	3,4% (101/3000)	74,8% (101/135)
Total	135	4,5% (135/3000)	

Cohen y asociados estudiaron la relación entre las drogas usadas para inducción de la ovulación y el Embarazo Ectópico en los tratamientos de Reproducción Asistida e identificaron el uso de Citrato de Clomifeno como factor de riesgo, sugiriendo que su efecto anti-estrógeno puede interferir con el peristaltismo tubárico fisiológico regulado por hormonas, (Brinsden, 1999); otro factor influyente que se ha venido estudiando es la cantidad de medio de cultivo que se emplea para transferir los embriones por Reproducción Asistida ya que aumenta la presión hidrostática dentro del útero y hace que se desplacen los embriones hacia las trompas.(Remohi,1996). Además, se han publicado estudios de la incidencia de Embarazos Ectópicos en pacientes tratadas con anticonceptivos sólo en base a Progestágenos, una explicación podría ser la alteración de la motilidad tubárica al disminuir la intensidad y la frecuencia de sus movimientos peristálticos; otra explicación mencionada es que las píldoras

previenen los Embarazos Intrauterinos pero no los Extrauterinos. (Copeland, 1994).

Cuando se previenen las lesiones de las trompas y de las estructuras vecinas, se está haciendo prevención indirecta del Embarazo Tubárico; la historia de un Embarazo Ectópico previo, el Aborto Provocado, la Salpingitis Aguda y la Enfermedad Inflamatoria Pélvica Crónica son las entidades que con mayor frecuencia producen lesiones en la trompa, por lo cual, si se realiza un tratamiento precoz y adecuado de ellas, se está haciendo profilaxis del Embarazo Tubárico. (Botero, 1999).

Otro tipo de embarazo conocido aunque muy poco frecuente es el Embarazo Heterotópico, en el cual, se encuentra la paciente con Embarazo Intrauterino y simultáneamente presenta Embarazo Ectópico Tubal. (Remohi, 1996).

2.1.5. Diagnóstico del Embarazo Ectópico

En la actualidad la manera más fácil y no invasiva de realizar el estudio tanto de anexos, genitales como de la pelvis femenina es la ecografía y más específicamente la ecografía transvaginal, ya que en los últimos tiempos se ha mejorado notablemente la tecnología diagnóstica asociada con el Embarazo y con el Embarazo Ectópico, lo que traduce en una mejoría en el diagnóstico; por ejemplo, en la ecografía existen características que deben evidenciarse en determinada época de la gestación; el saco gestacional debe observarse a las

4 semanas y 2 días de atraso, el signo de la desidua doble se observa a las 5 semanas, el saco de yolk entre las 5 y 6 semanas, y la frecuencia cardíaca a las 7 semanas; estos importantes datos se han podido evidenciar más fácilmente en las pacientes a las que se les ha practicado una Fertilización In Vitro (FIV) o Inseminación Artificial (IA). Ver datos tabla No 2.

Tabla No 2. Días tras la administración de hCG en que las estructuras embrionarias fueron visualizadas en mujeres sometidas a Fecundación In Vitro (FIV) e Inseminación Artificial (IA). (Remohi, 1996).

	Pacientes	Saco embrionario	Vesícula vitelina	Latido cardíaco
FIV	13	23,7 +- 0,7 (19 - 28)	28,5 +- 1,1 (23 - 38)	31,2 +- 0,9 (23 - 38)
IA	14	22,9 +- 0,8 (18 - 30)	30,0 +- 0,7 (25 - 34)	32,1 +- 0,6 (28 - 36)

La evaluación del laboratorio mediante la detección de hCG permite establecer un diagnóstico definitivo en cualquier embarazo; la sensibilidad de estas pruebas ha mejorado durante los últimos años permitiendo hacer una medición cuantitativa exacta de la hormona pudiéndose detectar de rutina valores tan bajos como 5 mUI/ml. (Copeland, 1994). La Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) es un glucopolipeptido con un peso molecular de 39.000 es sintetizada en los ribosomas del reticulo endoplasmático y es producida por el blastocisto. El valor absoluto de la BhCG ha probado ser una valiosa ayuda diagnóstica en la detección y manejo del Embarazo Ectópico. El valor de la BhCG se eleva constantemente durante las primeras 10 a 12 semanas de la gestación; por lo

tanto, se han podido realizar correlaciones entre un valor de BhCG particular y la edad gestacional y de igual forma se ha correlacionado por el tamaño del útero y la evaluación ecocardiográfica. (Brinsden, 1999). Así entonces, un valor de BhCG puede documentar la existencia de embarazo y proporcionar alguna información sobre la edad gestacional; para hacer más precisa esta medición se han establecido ajustes al valor absoluto de la BhCG mediante la duplicación del tiempo que permite diferenciar si un valor bajo corresponde a un Embarazo Intrauterino Precoz o a una gestación anormal y potencialmente extrauterina. La duplicación del tiempo (DT) es un cálculo basado en valores de BhCG en sueros seriados, que dan una determinación del tiempo necesario para obtener el doble del valor absoluto de BhCG. (Copeland, 1994). Con valores seriados de la hormona si se observa un patrón de descenso puede hacerse un diagnóstico definitivo de un embarazo no viable, una vez se establece el patrón declinante de esta hormona puede intervenir para una localización más precisa del embarazo. Estudios recientes han refinado aun más la interpretación de los valores declinantes de BhCG, sus datos indican que una caída lenta es probable que represente un Embarazo Ectópico, mientras que una caída rápida se asocia más a pérdida del embarazo por otras razones. (Copeland, 1994). Ver datos tabla No 3.

Tabla No 3. Tiempo de duplicación (TD) en días de los valores séricos de hCG para Gestaciones Normales y Embarazos Ectópicos, según la edad gestacional. (Remohi, 1996)

Días post-ovulación	10 - 20	21 - 30	> 30
Embarazo simple Espontáneo	1,4	2,4	5,0
Inducido	1,5	2,4	7,5
Embarazo múltiple Gemelos	1,4	2,5	6,7
Trillizos	1,3	2,3	4,9
Total	1,4	2,4	6,3
Embarazo ectópico	4,0	-3,7	4,2
Aborto espontáneo	2,4	-20,9	3,7

Un Embarazo Ectópico produce menos BhCG que un Embarazo Intrauterino Normal y afecta el tiempo en el cual se dobla su valor; sin embargo, el 15% de los Embarazos Normales tendrán resultados anormales en el tiempo que se dobla el valor de la BhCG y el 13% de Embarazos Ectópicos tienen tiempos de doblaje normal. Okomato y col fueron los primeros que reportaron la eficacia de mediciones séricas de BhCG en el diagnóstico del Embarazo Ectópico después de practicarse Fertilización In-vitro-Transferencia de Embriones, reportando un 100% de sensibilidad y un 68% de especificidad cuando comparó 88 Embarazos Uterinos Viables con 9 Embarazos Ectópicos, un aumento de la concentración de 295 UI en el valor de la hormona después de la Transferencia da la posibilidad de un Embarazo Normal. (Brinsden, 1999). También existe relación entre los niveles de la BhCG y lo que se espera encontrar en la ecografía transvaginal; estudios realizados describieron una

zona discriminatoria de títulos de BhCG de 1000 y 1500 UI de las cuales se debe ya observar el saco gestacional en la ecografía transvaginal o transabdominal respectivamente; estos datos varían en las técnicas de reproducción asistida porque al transferir varios embriones se necesitan más días para poder observar el saco gestacional.

Así mismo, se ha investigado el valor de otras hormonas para la utilización diagnóstica del Embarazo Ectópico encontrando que las concentraciones de Progesterona Sérica son más bajas en este tipo de embarazos que en los normales y se observó que existía un valor de 15 ng/ml de diferencia entre un embarazo viable y uno no viable. (Brinsden, 1999).

Otro método usado para confirmar o descartar el diagnóstico de Embarazo Ectópico es conocido como Culdocentesis en la que se practica una punción en el fondo del saco, parte posterior del cuello uterino aspirando por medio de una jeringa; la presencia de una sangre oscura, con micro-coágulos y que no se coagule, se considera positiva para el diagnóstico; y la sangre brillante que coagula al poco tiempo después de extraída, hace pensar en la punción de una vena. (Botero, 1999).

2.1.6. Tratamiento

Teniendo en cuenta que lo que ocurre en el Embarazo Ectópico es una implantación anormal del óvulo fecundado, generalmente en la trompa de falopio, el tratamiento básicamente es quirúrgico puesto que no es viable el desarrollo de un embarazo normal en estas condiciones, aunque dependiendo del tamaño del huevo fecundado se puede hablar de tratamiento con medicamentos como por ejemplo methotrexate que es un antimetabolito que interfiere con la síntesis de ADN inhibiendo la acción de la dihidrofolato reductasa que convierte el ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico, al hacer esto interrumpe la síntesis de purinas y pirimidinas; se usó por primera vez para el tratamiento del Embarazo Ectópico en 1982 por Tanaka y col; esta droga es utilizada cuando la paciente se encuentra hemodinámicamente estable; el diagnóstico está plenamente establecido; el Embarazo Ectópico está localizado dentro de las trompas y mida 3,5 cm o menos en su diámetro mayor y que no se presente evidencia de ruptura o sangrado, y no se utiliza cuando se presentan títulos mayores de 10.000 UI/ml de HCG y se evidencie actividad cardíaca fetal. (Brinsden, 1999).

El momento de realizar un procedimiento quirúrgico puede determinarse en forma inmediata si se presentan riesgos de complicaciones o posponerse mediante un manejo expectante en pacientes asintomáticas con seguimiento estricto, en caso de realizarse cirugía se puede optar por una cirugía radical

que consiste en la extracción total de la trompa, o una cirugía conservadora en la que se extrae el embarazo de la trompa únicamente. Existen dos vertientes en el tratamiento activo: la laparotomía o por laparoscopia. Los casos ideales para corrección endoscópica (laparoscopia) son la localización en la porción externa del pabellón o en las fimbrias; una masa ectópica inferior a los 3 cm de longitud y valores bajos de gonadotropina coriónica. Cuando el tumor del sálpinx (trompa) es muy grande (mayor de 3cm), se localiza en el istmo o se presentan valores de BhCG superiores a 10.000 mUI/ml se debe realizar una laparotomía. (Calatroni, 1994).

2.1.7. Enfermedad Inflamatoria Pélvica

Según se define es un síndrome clínico agudo relacionado con la extensión ascendente de microorganismos desde la vagina y el cervix hasta el endometrio, trompa y estructuras contiguas; se considera una patología importante ya que como consecuencia de la promiscuidad sexual, hay en la actualidad un aumento de infecciones genitales en las mujeres con el resultado consecuente de Embarazo Ectópico o Esterilidad. (Usandizaga, 1998).

Algunos autores mencionan que su incidencia anual para países desarrollados es de 1 - 2 % de las mujeres sexualmente activas; en Suecia se calcula que la enfermedad afecta anualmente al 1 % de las mujeres entre 15 y 34 años, con

una incidencia mayor (2 %) entre los 15 y 24 años, grupo en el que además las infecciones son más graves. (Usandizaga, 1998).

Al ocasionarse un proceso infeccioso en el tracto genital femenino, en primer lugar se produce una cervicitis y asciende la infección a estructuras superiores comprometiendo la cavidad endometrial y posteriormente las trompas ocurriendo endometritis y salpingitis. Estos estadios constituyen la Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP).

Cualquier microorganismo que forma parte de la flora vaginal puede infectar el tracto genital superior, pero parte de las infecciones no hospitalarias ni secundarias a procesos abdominales son causadas por la *Chlamydia trachomatis*, siendo una bacteria que produce enfermedades de transmisión sexual, este germen asciende por la cérvix al endometrio y las trompas de falopio. La inflamación de la mucosa se manifiesta por un aumento de neutrófilos atraídos al sitio de infección cervical, alterando la barrera del moco cervical permitiendo el ascenso de la infección; otra causa que puede favorecer el ascenso bacteriano es la menstruación, cuando, además de la desaparición del tapón mucoso, la sangre favorece el ascenso, siendo también un buen medio de cultivo y la presencia de un endometrio descamado más fácil de invadir; los tratamientos hormonales pueden modificar las propiedades del moco cervical y el Dispositivo Intra Uterino (DIU) puede ser un elemento favorecedor de infecciones genitales altas, ya que provoca una disminución

local de defensas al originar cambios inflamatorios en el endometrio. (Calatroni, 1994).

En el endometrio, la Chlamydia estimula una respuesta inflamatoria y se demuestra por la inflamación neutrofílica y la secreción de IgA por los plasmocitos. En la invasión, la bacteria se adhiere al epitelio no ciliado de las trompas de falopio, son fagocitadas, transportadas hacia la base del epitelio y luego introducidas activamente a la capa subepitelial, las trompas se edematizan, se congestionan y se cubren de exudado purulento; luego la mucosa se infiltra de leucocitos polimorfonucleares y la luz se llena de este exudado produciéndose un eritema tubárico y edema que puede alcanzar el peritoneo, la inflamación tubárica llega hasta las capas más externas y se generan adherencias peritoneales que transforman y obstruyen las trompas. (Restrepo, 1996).

2.2. CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Las Chlamydias son organismos procariotas, de tamaño pequeño y forma esferoidal observándose como cocos Gram negativos inmóviles, que se comportan como parásitos intracelulares estrictos de las células de los vertebrados. Se encuentran muy difundidos en los animales y también en el hombre, dando lugar a infecciones inaparentes por producirse en un medio intracelular protegido y se caracterizan en que los microorganismos pueden persistir y eliminarse durante mucho tiempo, esto explica su gran infecciosidad; en el hombre producen infecciones clínicas muy diversas, que se caracterizan por su tendencia a la cronicidad. (Mims, 1995)

2.2.1. Clasificación

La Chlamydia posee propiedades especiales como pequeño tamaño, incapacidad de cultivarse en medios inanimados y parasitismo intracelular, fueron consideradas como virus grandes, como microorganismos intermedios entre bacterias y virus, o semejantes a rickettsias, pero se ha demostrado que su estructura es semejante a la de las células procarióticas porque presenta un metabolismo activo que le permite multiplicarse por división binaria y su sensibilidad a los antibióticos siendo esta la justificación que lo incluye dentro de las bacterias, creando por sus características especiales el orden Chlamydo bacteriales, familia Chlamydiaceae y género Chlamydia.

El género se divide en tres especies *C. psittaci*, *C. pneumoniae* y *C. trachomatis*; Ver datos tabla No 4.

Tabla No 4. Características distintivas de las especies de Chlamydia. (Restrepo, 1996).

Características	<i>C. trachomatis</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. psittaci</i>
No serovariedades	18	1 (TWAR)	Muchas
Hospedero natural	Humanos	Humanos	Pájaros, mamíferos
Infecciones que causa	Trachoma, infecciones de transmisión sexual, neumonía infantil	Neumonía, bronquitis, ¿enfermedad coronaria por aterosclerosis?	Neumonía, fiebre de origen desconocido
Tipo de inclusiones	Citoplasmática única	Citoplasmática, muchas	Citoplasmática, muchas
Morfología del cuerpo elemental	Redondo	Forma de pera	Redondo
Presencia de ag. específicos en proteínas de membrana externa	Si	No	Si
Sensibilidad a antibióticos	Sensible a tetraciclinas, macrólidos y sulfonamidas	Sensible a tetraciclinas y macrólidos, resistente a sulfonamidas	Sensible a tetraciclinas y macrólidos, resistente a sulfonamidas

C. psittaci (resistente a las sulfamidas) es un patógeno primario de los animales, especialmente de las aves y de los mamíferos, a los que produce gran variedad de infecciones; el hombre se infecta de manera ocasional y se manifiesta por procesos neumónicos de diversa gravedad.

C. pneumoniae, su única cepa conocida es la TWAR descrita por primera vez en 1983 como causante de infecciones respiratorias, estas infecciones tienen una distribución mundial y parecen ser más prevalentes en países tropicales.

C. trachomatis (sensible a las sulfamidas) por el contrario es exclusivamente patógeno humano, capaz de producir infecciones muy diversas, generalizadas o localizadas que afectan principalmente la conjuntiva o el área genital. (Brooks, 1999).

2.2.2. Propiedades

En su desarrollo, la *Chlamydia* pasa por dos formas celulares diferenciadas: corpúsculo elemental (CE) y corpúsculo reticulado o inicial (CR).

El Corpúsculo Elemental presenta una pared celular rudimentaria, semejante a la de las Gram negativas, comprendiendo el 15% del peso seco de la bacteria, compuesta por dos capas, una externa granulosa y una interna formada por macromoléculas que se dispone de forma hexagonal. Contiene aminoácidos azufrados con formación de puentes disulfuro, siendo estos los responsables de su rigidez y escasa permeabilidad. La membrana citoplasmática encierra los ribosomas y un pequeño nucleóide excéntrico sin membrana que

representa parte del genoma de la bacteria. Presenta cierta resistencia a diversos agentes y se presenta dotado de propiedades tóxicas y en algunas cepas hemaglutinantes, pero metabólicamente es una forma inactiva incapaz de replicarse por división.

El Corpúsculo Reticulado es de mayor tamaño siendo su pared celular más fina y representando el 5% del peso seco de la bacteria; la capa interna ha desaparecido dividida en subunidades, contiene menos fosfolípidos, sin la presencia de metionina y cisteína ni formación de enlaces cruzados en el peptidoglicano. Por esto es menos rígido y permeable para el ATP, nutrientes y productos finales del metabolismo. Contiene ribosomas y el ADN se encuentra difuso en el citoplasma. Es una forma sensible y frágil, incapaz de sobrevivir en el medio externo. Representa la forma intracelular, metabólicamente activa y dotada de una gran capacidad de replicación. (Mims, 1995)

2.2.3. Ciclo de desarrollo intracelular

Para que la bacteria en su forma infectiva de corpúsculo elemental pueda penetrar dentro de la célula es necesario que existan compuestos o estructuras específicas, con esto se ha demostrado que existen compuestos termolábiles en las Chlamydias y receptores sensibles a la tripsina en la membrana citoplasmática de la célula que vienen a facilitar la fijación. Algunas cepas con

capacidad hemaglutinante, contienen una neuraminidasa que destruye el receptor en las células susceptibles. (Pumarola, 1994).

Luego de la fijación, el CE induce la penetración e infección de la célula, por un mecanismo parecido a la fagocitosis, dando lugar a un fagosoma y al mismo tiempo al bloqueo de los mecanismos de defensa, inhibiendo la fusión del fagosoma con los lisosomas de la célula. Al poco tiempo, el CE aumenta de tamaño, la pared celular se vuelve más fina y permeable, permitiendo el paso de metabolitos y ATP, el nucleóide desaparece y el citoplasma se hace más esponjoso y homogéneo, de este modo se forma el corpúsculo reticulado que se va a multiplicar por división binaria. Más adelante estos CR se transforman disminuyendo su tamaño, aparece el nucleóide, da lugar a los corpúsculos intermedios, hasta que la pared celular se reorganiza y se forma de nuevo el CE. Luego se produce la liberación de los CE que pueden pasar a infectar nuevas células. (Pumarola, 1994).

2.2.4. Estructura antigénica

Hasta el momento se conoce la existencia de:

1. *Antígeno de grupo*, es termoestable y se ha identificado como un polisacárido ácido, cuyo antígeno inmunodominante es el ácido 2-Keto-3-desoxioctónico.

2. *Antígenos específicos de especie*, permiten diferenciar las tres especies de Chlamydia, son proteicos y termolábiles y están asociados a la membrana externa; se han encontrado 18 fracciones antigénicas hasta el momento.
3. *Antígenos específicos de tipo*, se encuentran localizados en la membrana externa y son de naturaleza proteica, permitiendo diferenciar las especies en serotipos; inducen la aparición de anticuerpos neutralizantes de la infectividad y toxicidad, relacionados con la inmunidad. Se han identificado 15 serotipos en *C. trachomatis*. Ver datos tabla No 5.

Tabla No 5. Serotipos de Chlamydia trachomatis. (Pumarola, 1994).

	Enfermedad	Serotipo
TRIC	Trachoma Conjuntivitis de inclusión e infecciones genitales	A,B,Ba,C D,E,F,G,H,I,J,K
LGV	Linfogranuloma venéreo	L1,L2,y L3

2.2.5. Eventos Inmunológicos de la Chlamydia trachomatis

El daño en las trompas es mediada inmunológicamente. La proteína de shock térmico (hsp) de 60-kDa de la Chlamydia puede ser un antígeno asociado con la respuesta patogénica. Esta proteína según estudios recientes se homóloga en un 50% con la proteína hsp humana; así la respuesta inmune inicial dirigida a la infección de Chlamydia trachomatis puede resultar en una

reacción cruzada en células humanas y tejidos (Mimetismo Molecular), siendo un posible mecanismo por el cual se induce respuesta inmune. (Stamm, 1999). Se ha descrito que los anticuerpos contra hsp de 60-kDa y el factor tubárico de infertilidad se encuentran fuertemente asociados.

Las proteínas de shock térmico son familias de proteínas altamente conservadas que están constituidas de componentes inducibles y constitutivos que preservan la viabilidad celular durante períodos de stress. La hsp60 es expresada sobre macrófagos activados durante la respuesta inflamatoria. Los linfocitos T son activados por hsp60 y liberan interferón gamma el cual estimula fuertemente la activación de macrófagos y la liberación de citoquinas proinflamatorias como interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral alfa durante la infección. La expresión temprana de hsp60 por células infectadas promueve la movilización de los mecanismos de defensa inmunológicos antes del desarrollo de la inmunidad específica hacia antígenos microbianos. Más aun la activación de la expresión de hsp60 en la ausencia de infección puede promover la inflamación mediante daño autoinmune. La expresión y liberación de hsp60 en el Endometrio Ectópico media el disparo de la respuesta inmune inflamatoria e interfiere con el desarrollo del embrión o implantación.

Un importante determinante de inmunidad parece ser la proteína de 40kDa denominada Proteína de la Membrana Externa Mayor (MOMP) de la Chlamydia, la cual induce anticuerpos neutralizantes y la respuesta inmunitaria mediada por células T. Los anticuerpos de la MOMP son neutralizantes de la

infectividad de la Chlamydia tanto en cultivos celulares como en modelos animales; sin embargo el polimorfismo alélico de los genes de la MOMP ocurren con relativa frecuencia por las mutaciones o en algunos casos por eventos recombinantes; Polimorfismo de este tipo puede representar un tipo de evasión inmunológica ya que por cada cambio de aminoácidos en la MOMP puede haber un cambio de los anticuerpos neutralizantes. (Stamm, 1999).

Recientes estudios han identificado la proteína del shock térmico hsp10 de la Chlamydia relacionada con los procesos inmunopatológicos en mujeres con Factor Tubárico de Infertilidad (TFI); la respuesta serológica humana de la hsp10, hsp60 y la Proteína de Membrana Externa Mayor (MOMP) de Chlamydia fue medida por medio del ensayo enzimático inmunoabsorbente, tomando tres poblaciones de mujeres para el estudio donde se encontró: La población 1 fueron controles de mujeres no infectadas; la población 2 fueron mujeres con infección aguda, y la población 3 mujeres con Factor Tubárico de Infertilidad. En las mujeres de los grupos 2 y 3 se encontró más frecuentemente la hsp10 en niveles altos que en el grupo control. Además las mujeres del grupo 3 presentaron mayor sero-reactividad que las del grupo 2 indicando un incremento de sus niveles en poblaciones con mayor severidad de la enfermedad. La reactividad de la hsp60 mostró una correlación similar en estas poblaciones. El pico de reactividad de la MOMP fue similar en ambos grupos (2 y 3) pero no se incrementó con la severidad de la enfermedad. (LaVerda, 2000).

La persistencia natural de la infección por Chlamydia proporciona una oportunidad para la estimulación crónica del sistema inmune del huésped con antígenos de la Chlamydia. La proteína del shock térmico (hsp60) de 60kDa ha sido particularmente implicada en la inducción de daño inmunológico relacionado con la Chlamydia. La hsp60 de Chlamydia es parcialmente homóloga con el duplicado GroEL en Escherichia coli y con la hsp60 humana. Estudios realizados han demostrado la implicación de la hsp60 de Chlamydia en la patogénesis de Chlamydia trachomatis asociada con Embarazo Ectópico e Infertilidad Tubal. (Domeika, 1998). Extensas secuencias de aminoácidos homólogos entre hsp60 de Chlamydia y humana sugieren que una infección crónica por Chlamydia trachomatis en las trompas de falopio pueden conducir una respuesta autoinmune directa contra epítopes expresados que se conservan en la hsp60 humana. (Domeika, 1998).

2.2.6. Metodología de detección

La detección temprana y el tratamiento de estas infecciones previenen complicaciones, reducen la transmisión a los compañeros no infectados e identifica contactos sexuales de alto riesgo. Se han efectuado diversos estudios en búsqueda de detecciones rápidas y exactas:

1. Elisa: Detección de inmunoglobulinas IgA e IgG (sensibilidad 95,7%, especificidad 93,1%): Se detectan dos antígenos de *Chlamydia trachomatis*: La Proteína de Membrana Externa Mayor (MOMP) y un fragmento lipopolisacárido recombinante (rLPS).
2. Inmunofluorescencia Directa: Detección de antígeno (sensibilidad 69,6%, especificidad 97,2%): Muestra cervical o introital.
3. Ampliación de ADN: Por PCR. Para muestras endocervicales y orina.
4. Cultivo de células McCoy: Formación de inclusiones de *Chlamydia trachomatis*.

2.2.7. Acción patógena y tratamiento

Las *Chlamydias* pueden producir cuadros clínicos diversos, como por ejemplo el tracoma, la conjuntivitis y la neumonía entre otras, sólo que para nuestro estudio la patología mas importante es la relacionada con las infecciones genitales en la mujer, ya que se ha demostrado la participación de esta bacteria entre las enfermedades de transmisión sexual, ocurriendo el contagio a partir de secreciones genitales infectadas, y es una causa frecuente de cervicitis folicular con edema, eritema y secreción mucopurulenta, además se ha demostrado su relación con el síndrome uretral (uretritis abacteriana con disuria y piuria); puede producir complicaciones, como endometritis y en

especial salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica, que pueden dar lugar a oclusiones tubáricas y ser la causa de esterilidad.

Las Chlamydias son sensibles en general a los antibióticos de amplio espectro, que inhiben la síntesis proteica, como las tetraciclinas y la eritromicina, las cuales, se difunden por los tejidos genitales; la Chlamydia trachomatis se caracteriza por su sensibilidad a las sulfamidas, especialmente al cotrimoxazol. (Brooks, 1999). Actualmente, la azitromicina se utiliza en el tratamiento de mujeres no embarazadas que padecen de uretritis y cervicitis por Chlamydia con muy buenos resultados y teniendo la ventaja de ser una sola dosis, aunque es más costosa que una terapia de múltiple dosis. Se demostró que el uso de la azitromicina en mujeres embarazadas tiene menos efectos secundarios y mayor eficacia comparado con la eritromicina.

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La infección por *Chlamydia trachomatis* es una entidad a la cual no se le ha dado mayor importancia en nuestro país, básicamente por desconocer la incidencia creciente de esta infección en nuestro medio y las múltiples consecuencias y secuelas que puede originar. Los esfuerzos en Salud Pública y en los Servicios de Ginecología y Urología se han encaminado a otras Enfermedades de Transmisión Sexual (Programas de ETS) de mayor conocimiento en nuestro medio como la Sífilis, la Blenorragia, la Condilomatosis, entre otros; en la última década el SIDA ha sido estudiado e incluido en los planes de beneficios considerándolo como una enfermedad de grave afectación en la salud pública y que genera grandes costos para su manejo al Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Sólo en Estados Unidos se encuentra reportada en proporciones epidémicas, ya que durante los pasados 20 años el número de embarazos ectópicos se ha incrementado de 17.800 en 1970 a 108.800 en 1992 y en Australia el incremento de la infección predomina en la adolescencia y en pacientes entre 20 y 29 años presentando sus consecuentes complicaciones. (Hillis, 1997)

La infección por *Chlamydia trachomatis* siendo una enfermedad de transmisión sexual que tiene un curso relativamente asintomático, no es identificada en pacientes hombres y mujeres con leves síntomas urinarios o asociada a leucorreas que se manejan con antimicrobianos. De esta forma sigue su curso convirtiéndose, su portador en un transmisor de la enfermedad y aumentando así la incidencia en la población general; en poco tiempo esta infección debe identificarse como un problema de salud pública que debe ser incluido dentro de las políticas de control estatales.

Por otro lado la enfermedad es causa de múltiples afectaciones ginecológicas dentro de las cuales son relevantes la Enfermedad Inflamatoria Pélvica y el Embarazo Ectópico, con sus consecuentes riesgos y costos.

En este trabajo se pretende realizar un estudio serológico en mujeres que han tenido Embarazos Ectópicos, en las cuales por técnicas Inmunoenzimáticas se pueda detectar una inmunidad adquirida específica a *Chlamydia* mediante la identificación de Inmunoglobulina G (IgG) contra antígenos de *Chlamydia* inactivo.

Al realizar el estudio se plantearon interrogantes importantes que en su momento han sido un punto de apoyo para ayudarnos a sacar conclusiones que nos guíen en el proyecto y serán un punto de partida para otros estudios que amplíen las tesis propuestas en cuanto a:

- Es la *Chlamydia trachomatis* un agente causal de Enfermedad Inflamatoria Pélvica frecuente en nuestro medio?
- La Enfermedad Inflamatoria Pélvica ha sido un factor causante de embarazos ectópicos en la población de Santa Fe de Bogotá?
- En pacientes que han sufrido embarazos ectópicos se puede determinar una fuerza de asociación importante con infección sintomática o asintomática con *Chlamydia trachomatis*?

De poderse comprobar que estas tesis propuestas tienen un sustento científico se estaría proporcionando una invaluable herramienta en la prevención de las Enfermedades de Transmisión Sexual y disminuyendo sus consecuencias, especialmente el embarazo ectópico que como es conocido ocasiona una gran morbilidad y mortalidad en nuestra población; también, al identificar la enfermedad por *Chlamydia* y su asociación con la patología que nos interesa se podrían obtener datos epidemiológicos que sirvan para la creación de guías para el manejo de estas pacientes en los servicios de Ginecología y Urología, y de este modo disminuir la incidencia y prevalencia de la enfermedad, sus complicaciones y secuelas.

En la actualidad no se considera esta enfermedad como un problema de salud pública y por lo tanto no se incurre en los altos costos que tienen las pruebas serológicas. Al demostrar que su valor predictivo evitaría mayores complicaciones y muertes, mediante un análisis de costo/beneficio se podrían establecer protocolos que busquen evitar y controlar la infección por *Chlamydia trachomatis*, a los cuales tengan acceso todas las personas disminuyéndose los costos en atenciones curativas e invirtiendo en prevención de la enfermedad, como debe ser la filosofía de un sistema de salud moderno.

La técnica utilizada para nuestro trabajo de grado se basa en un Inmunoensayo Enzimático en Fase Sólida de la casa comercial francesa SFRI el cual utilizaremos para la detección de anticuerpos antichlamydia trachomatis en suero humano midiendo Inmunoglobulina G (IgG); el margen de error que se puede tener manejando este test es muy bajo, por cuanto el grado de sensibilidad evaluado es del 100% y la especificidad de la prueba es del 99.5%, lo cual garantiza que mediante la aplicación de esta técnica se pueden obtener resultados estadísticamente significativos que cumplan con los requisitos epidemiológicos requeridos para este tipo de estudio.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre la presencia de anticuerpos isotipo IgG contra *Chlamydia trachomatis*, con la ocurrencia de Embarazo Ectópico en mujeres mediante el método de Inmunoensayo Enzimático, utilizando muestras de pacientes atendidas entre agosto de 1.999 y julio de 2.000 en cuatro Instituciones de Salud en Santafé de Bogotá.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de anticuerpos isotipo IgG contra *Chlamydia trachomatis* en un grupo de mujeres con diagnóstico de Embarazo Ectópico y compararla con mujeres embarazadas sin antecedentes de esta patología.

- Estimar la fuerza de asociación entre la presencia de anticuerpos isotipo IgG contra *Chlamydia trachomatis* evaluada mediante el método de inmunoensayo enzimático, con la ocurrencia de Embarazo Ectópico en mujeres atendidas en Medifertil, Centro de Referencia en Infertilidad y Autoinmunidad Ceria y los Hospitales Regional Simón Bolívar y Militar Central entre agosto de 1.999 y julio de 2.000.
- Evaluar las diferencias en los niveles de IgG entre mujeres con antecedentes de Embarazo Ectópico y mujeres que no han sufrido esta patología.
- Elaborar la curva ROC (Características Operativas del Receptor) que permite detectar los valores críticos para diferenciar los casos y controles según el valor encontrado de IgG.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

El proyecto está basado en un estudio observacional analítico de tipo casos y controles que permite evaluar la frecuencia de asociación entre mujeres que presentan Embarazo Ectópico y la presencia de anticuerpos isotipo IgG contra *Chlamydia trachomatis*.

5.2. VARIABLES

Variable No 1. Diagnóstico de Embarazo Ectópico; entendido como todo embarazo que ha ocurrido como consecuencia de la implantación del óvulo fecundado en un sitio diferente de la cavidad endometrial.

Se toman 2 categorías:

Si: Casos: Pacientes que presentaron Embarazo Ectópico

según diagnóstico ecográfico y por BhCG.

No: Controles: Mujeres (fértils) embarazadas que no han presentado la patología.

Variable No 2. Nivel de anticuerpos isotipo IgG contra *Chlamydia trachomatis*.

Se toman 2 (dos) valores:

1. El valor exacto del resultado obtenido tanto en pacientes como en controles.
2. La categorización dada como:

Radio < 135 : Muestra negativa
$135 \leq \text{Radio} \leq 165$: Muestra dudosa
Radio > 165 : Muestra positiva

Otras variables de interés fueron:

Edad: Grupo etáreo de la población a estudio.

Gestaciones: Número de embarazos.

Partos: Número de hijos nacidos vivos.

5.3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

- Se encontrarán diferencias significativas en los promedios de anticuerpos antichlamydia trachomatis isotipo IgG entre las pacientes con Embarazo Ectópico y mujeres fértiles que no presentaron dicha patología.
- Se encontrará asociación significativa entre los niveles categóricos de IgG y la ocurrencia de Embarazo Ectópico.

5.4. POBLACIÓN

Las muestras fueron recolectadas entre agosto de 1.999 y julio de 2.000 obteniendo 21 pacientes atendidas en cuatro instituciones de salud ubicadas en Santafé de Bogotá: Medifértil, Centro de Referencia en Infertilidad y Autoinmunidad Ceria y los Hospitales Regional Simón Bolívar y Militar Central y como controles se tomarón 27 muestras de mujeres (fértiles) embarazadas las cuales nunca han tenido Embarazos Ectópicos; dando un total de 48 muestras; los dos grupos aceptaron participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado en el cual se les dio a conocer la investigación. Tanto a pacientes como a controles se les congelaron las muestras a -20 grados centígrados para su posterior procesamiento y análisis de resultados.

5.5. EQUIPO UTILIZADO

Las pruebas fueron procesadas en el INTEGRA 200 STRIP READER DE GENETIC SYSTEMS; para medir la absorbancia se buscó una longitud de onda de 450 nm según estipulaciones de la casa comercial del reactivo.

5.6. METODOLOGÍA

Se basa la prueba en un Inmunoensayo Enzimático para la detección de anticuerpos IgG antichlamydia trachomatis en suero humano, para uso in vitro, de la casa comercial francesa SFRI.

5.6.1. Principios del test

El mejor análisis manual para IgG antichlamydia es el inmunoensayo enzimático en fase sólida, y se utiliza para la detección de anticuerpos antichlamydia trachomatis en suero humano.

Se realizó la dilución sérica de las muestras y los controles y se incubó en pozos de microtitulación sensibilizados con antígeno inactivo.

Durante la primera incubación, los anticuerpos antichlamydia presentes en suero se unen al antígeno que se encuentra en los pozos. Luego se agregó el conjugado anti IgG con peroxidasa el cual se unió a la reacción antígeno-anticuerpo, posteriormente se reveló con la adición del sustrato (Tetrametilbencidina Peroxidasa).

La intensidad de la coloración fue proporcional a la cantidad de anticuerpo presente en la muestra y se determinó por la lectura de la absorbancia a 450 nm. La tasa fue calculada de acuerdo a cada muestra evaluada.

5.6.2. Operaciones preliminares

1. Se diluyó la solución de lavado SLP 1:10 con agua destilada e inmediatamente antes de usarla se hizo una preparación de 1 volumen de SLP 10X + 9 volúmenes de agua destilada.
2. Se diluyeron las muestras a evaluar 1/21, agregando 20 µl de suero a 400 µl de solución diluyente.

3. Se preparó un volumen igual de sustrato A + sustrato B cinco minutos antes de colocarlo en los pozos. La solución reconstituida se protegió de la luz y se utilizó durante los siguientes 30 minutos. La solución debió estar transparente al momento de usarla.

5.6.3. Almacenamiento de los reactivos

Todos los reactivos se almacenaron entre 2°C y 8°C. Cada reactivo se usó antes de la fecha de expiración. Se evitó la contaminación de los reactivos asegurando satisfactoriamente su preservación. Después de abiertos los paquetes de los pozos se colocaron en una bolsa plástica para preservarlos de la luz. Después de la dilución, la solución de lavado puede ser mantenida durante 1 mes entre 2°C y 8°C y la concentrada puede ser usada hasta la fecha de expiración en el vial marcado. La cristalización desaparece a 37°C. Las pruebas fueron realizadas en suero, las muestras altamente lipémicas o hemolizadas que pudieran dar falsos resultados fueron descartadas y tomadas posteriormente. Las muestras se almacenaron a 8 °C por 24 horas antes del test. Las muestras que no fueron procesadas dentro de este intervalo de tiempo se congelaron a -20 °C.

5.6.4. Procedimiento del test

Dilución 1/21, 20 µl de suero: 400 µl de diluyente.
|
Dispensar 100 µl de controles y las muestras diluidas en los pozos.
|
Incubar 30 minutos a 37°C.
|
Aspirar el contenido de los pozos.
|
lavar con 300 µl de SLP (solución de lavado) diluida 1:9 por 4 ciclos, secar.
|
Adicionar 100 µl de conjugado.
|
Incubar 30 minutos a 37°C.
|
Aspirar el contenido de los pozos.
|
Realizar 4 ciclos de lavado.
|
Agregar en cada pozo 200 µl de: $\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ volumen de sustrato A.} \\ 1 \text{ volumen de sustrato B.} \end{array} \right.$
|
Incubar 20 minutos a 37°C.
|
Adicionar 50 µl de solución de parado (HCl 2N) a cada pozo.
|
Leer la absorbancia a 450 nm antes de 1 hora.

5.6.5. Cálculos

Test de validación

Control negativo de absorbancia ≤ 0.100

Control absorbancia del cut off ≥ 0.150

Control positivo de absorbancia ≥ 0.500

Cálculo del radio R

$$\text{Radio} = 150 \times (\text{Abs. de la muestra} / \text{Abs. del cut off})$$

5.6.6. Interpretación de Resultados

Radio < 135 : Muestra negativa
135 ≤ Radio ≤ 165 : Muestra dudosa
Radio > 165 : Muestra positiva

5.6.7. Sistema Analítico

Según la casa comercial francesa SFRI, el reactivo utilizado para la detección de anticuerpos antichlamydia isotipo IgG presenta una sensibilidad para la prueba manual del 100% y una especificidad del 99,5%.

5.7. RECOLECCIÓN DE DATOS

Para cada paciente fue elaborado un formato de registro, orientado hacia los antecedentes que nos dieran pauta para dar un criterio de inclusión o exclusión del estudio, de igual manera se solicitó el permiso para la manipulación de las muestras mediante la firma de un consentimiento informado que fue repartido tanto a pacientes como a controles.

5.7.1. Objetivos de la encuesta

1. Obtener información general sobre identificación, edad e historia ginecológica para la correcta clasificación de las pacientes.
2. Conocer antecedentes que tengan que ver con Embarazos Ectópicos (por ejemplo: planificación con DIU, ectópicos anteriores).
3. Estandarizar los datos que se van a obtener de cada una de las pacientes encuestadas.
4. Obtener información sobre enfermedades infecciosas que haya tenido la paciente diferentes a Chlamydia y que puedan sesgar el estudio.

5.7.2. Modalidad de la encuesta

**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTICHLAMYDIA ISOTIPO IgG
EN MUJERES CON ANTECEDENTE DE EMBARAZO ECTÓPICO**

FECHA: _____ **HISTORIA CLÍNICA:** _____

NOMBRE: _____

EDAD _____

ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

MENARQUIA: _____ **CICLOS:** _____

GESTACIONES: _____ **PARTOS:** _____

ABORTOS: _____ **FECHAS:** _____

CESÁREAS: _____ **HIJOS VIVOS:** _____

FECHA DE ÚLTIMA MENSTRUACIÓN: _____

TEST PARA CHLAMYDIA: _____

ENFERMEDAD TUBÁRICA, TRATAMIENTO:

LEUCORREAS Y TRATAMIENTO:

PLANIFICACIÓN FAMILIAR (Especificar detalladamente métodos y fechas):

MÉTODO DE EMBARAZO

NATURAL: _____ **IN VITRO:** _____

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL: _____

VALOR INICIAL DE BHCG: _____

INFORME ECOGRÁFICO

FIRMA DEL PACIENTE

FIRMA DEL MÉDICO

**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTICHLAMYDIA ISOTIPO IgG
EN MUJERES CON ANTECEDENTE DE EMBARAZO ECTÓPICO**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre de la paciente: _____

Documento de Identificación: _____

Fecha: _____

Historia Clínica: _____

Institución de procedencia: _____

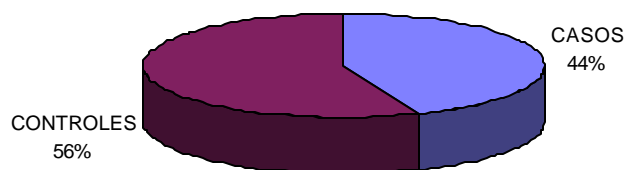
- Por medio de la presente constancia, en pleno uso de mis facultades mentales, otorgo en forma libre mi consentimiento para que por intermedio del laboratorio de bacteriología se me practique pruebas en suero con el fin de detectar anticuerpos antichlamydia necesarios para el estudio enunciado.
- Declaro que he sido suficientemente ilustrada sobre el estudio que se va a realizar.
- Certifico que el presente documento ha sido leído y entendido por mi en su integridad.

Nota: Los resultados del estudio son de estricto interés científico.

6. RESULTADOS

La población total estudiada fue de 48 mujeres clasificadas de la siguiente manera: 21 pacientes (44%) presentaron según diagnóstico Embarazo Ectópico y los controles fueron 27 muestras (56%) de mujeres fértiles embarazadas sin antecedentes de Embarazo Ectópico. Ver gráfica No4

Gráfica No 4. Datos generales de la población



Las 21 pacientes que fueron diagnosticadas con Embarazo Ectópico, se obtuvieron de la siguiente forma :6 (0,28%) de un promedio de 1800 actos

quirúrgicos (Partos, cesáreas, Embarazo Ectópicos) del servicio de Ginecología del Hospital de Referencia Simón Bolívar, 8 (0,38%) de un promedio de 900 actos quirúrgicos del Hospital Militar y 7 (0,33%) de los Centros de Reproduccion Medifertil y Centro de Referencia en Infertilidad y Autoinmunidad en donde se realizan procedimientos In Vitro para Reproducción Asistida. Las muestras se tomaron entre agosto de 1999 y julio de 2000, los 27 controles fueron obtenidos de mujeres fértiles que no presentaron según la historia clínica antecedentes de Embarazos Ectópicos tomándose de las mismas instituciones que los casos.

Se observó que 9/21 (42.9%) de los pacientes fueron positivos para Anticuerpos contra Chlamydia isotipos IgG lo que al comparar con los controles 4/27 (14.8%) fue significativo estadísticamente con una $p = 0.031$; tanto casos como controles tuvieron una muestra dudosa, y se encontró que 11/21 en los casos y 22/27 de los controles dieron resultados negativos.

Ver datos tabla No. 6.

TABLA No 6. Anticuerpos contra Chlamydia isotipo IgG en pacientes y controles.

		Casos E. E.	Controles	Total
POSITIVO	Conteo	9	4	13
	Porcentaje intragrupo	42.9%	14.8%	27.1%
DUDOSO	Conteo	1	1	2
	Porcentaje intragrupo	4.8%	3.7%	4.2%
NEGATIVO	Conteo	11	22	33

TOTAL	Porcentaje intragrupo	52.4%	81.5%	68.8%
	Conteo	21	27	48
	Porcentaje intragrupo	100.0%	100.0%	100.0%

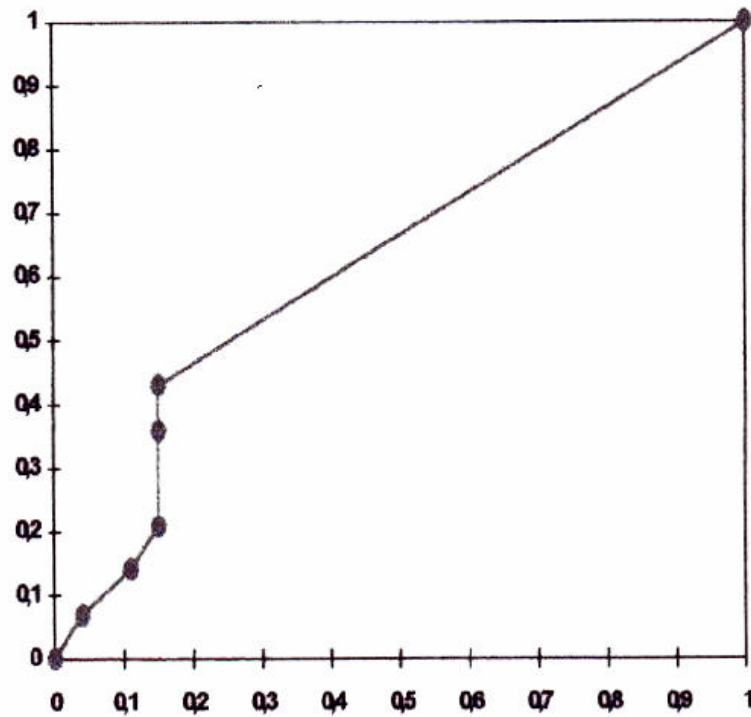
El Riesgo Relativo RR obtenido en la prueba fue 4.0 para la presencia del anticuerpo y el embarazo, indicándonos que quien presente valores elevados de anticuerpos IgG contra Chlamydia trachomatis tiene 4 veces mayor riesgo de tener Embarazo Ectópico que aquellas pacientes a las que se les encuentran valores bajos. Ver datos tabla No 7

Tabla No 7. Riesgo estimado

	Valor	95% de Intervalo de confianza	
		Límite inferior	Límite superior
Odds Ratio para Diagnóstico de Chlamydia IgG (Categ.) Positivo (135 o más)/ Negativo (menos de 135)	4.000	1.096	14.600
Para grupo de cohorte Casos E. E.	2.000	1.097	3.647
Para grupo de cohorte Controles	.500	.235	1.064
No de casos válidos	48		

Teniendo en cuenta los valores de referencia de la técnica se utilizó la curva ROC (Características Operativas del Receptor) para observar la relación entre sensibilidad y especificidad dándole los siguientes datos: la sensibilidad de la prueba fue de 47.6, la especificidad encontrada fue de 81.4, el valor predictivo positivo fue de 66.6 y el valor predictivo negativo 66.6. Ver datos gráfica No 5

Gráfica No 5. Curva ROC



7. DISCUSIÓN

La infección por *Chlamydia trachomatis* es frecuentemente asintomática y por lo tanto puede pasar sin tratamiento, resultando como consecuencia infecciones persistentes y recurrentes, las cuales permiten una estimulación crónica del sistema inmune del huésped; en nuestro estudio se encontró una asociación significativa para la presencia del anticuerpo IgG contra *Chlamydia* y Embarazo Ectópico, lo cual correlaciona con los datos reportados por Yano en 1996 en el que el anticuerpo antichlamydia IgG fue encontrado en 80% de mujeres con Embarazo Ectópico.

En nuestro trabajo se presentó un Riesgo Relativo de 4.0 lo cual es importante si analizamos que las mujeres que presentan IgG antichlamydia tienen 4 veces más riesgo de desarrollar el Embarazo Ectópico que aquellas que tienen títulos bajos o no los tienen. Es importante anotar que en todos los estudios de casos

y controles realizados a nivel mundial, tanto las mujeres que han presentado Embarazos Ectópicos como las mujeres fértiles embarazadas sin este antecedente han tenido contacto con la Chlamydia aunque siempre este último grupo se presenta en porcentaje mucho menor. (Chrysostomous, 1992), significando que no todas las mujeres que presentan títulos altos de anticuerpos antichlamydia trachomatis van a desarrollar Embarazo Ectópico dato también concordante con nuestros resultados ya que en los controles hubo un 14,8% de mujeres positivas para Chlamydia.

Es importante anotar que los resultados negativos de las pacientes no siempre indican ausencia de la enfermedad por Chlamydia trachomatis, pues la toma de la muestra puede haber sido realizada al inicio de la seroconversión; y además la detección de IgG antichlamydia trachomatis debe ser asociada con los datos clínicos y biológicos de la paciente, aunque para identificar la Chlamydia se utilizan métodos más específicos como PCR, cultivo de células Mc Koy (Ault,1998) creemos que es importante utilizar estudios serológicos por ser de más fácil acceso, no tan costosos y que van a subclasificar las pacientes.

Al analizar los datos de las pacientes la edad osciló entre los 20 y los 45 años, encontramos que el 70% de las muestras positivas tenían una edad entre 20 y

30 años, similar a lo realizado por Egger en 1998 que comparó la fuerte asociación presentada entre el Embarazo Ectópico y la ocurrencia de infección por Chlamydia en mujeres jóvenes entre 20 y 24 años.

Estudios realizados anteriormente encontraron que la infección persistente por Chlamydia tiene un porcentaje significativo en Infertilidad masculina y femenina, también el hecho de tener la infección se asocia fuertemente con el Embarazo Ectópico (Minassian, 1998), corroborando lo descrito por Minassian, nosotros encontramos que el 42,9% del grupo de pacientes con Embarazo Ectópico tuvieron títulos positivos para anticuerpos IgG antichlamydia trachomatis, demostrando la amplia relación existente entre la bacteria causante de la patología y su complicación el Embarazo Ectópico.

La importancia de este estudio se basa no sólo en la obtención de resultados significativos estadísticamente sino también en la posibilidad de ser una base para la creación de guías en el manejo de las pacientes en los servicios de Ginecología y Obstetricia y disminuir la morbi-mortalidad causada por la Chlamydia trachomartis y el Embarazo Ectópico.

8. CONCLUSIONES

Habiéndose encontrado que las pacientes con títulos altos para anticuerpos antichlamydia isotipo IgG tienen cuatro (4) veces más riesgo de desarrollar Embarazo Ectópico que las mujeres con títulos negativos, se puede concluir que al realizar una detección precoz de valores positivos para IgG de Chlamydia y suministrarles un tratamiento antibiótico específico se disminuye efectivamente la probabilidad de que estas pacientes presenten Embarazo Ectópico en una gestación posterior y así disminuir considerablemente los riesgos de morbi-mortalidad y los altos costos de atención.

Dado que la prueba resultó ser más específica que sensible; en el momento del diagnóstico clínico se debe tener en cuenta que si el resultado da negativo es sugestivo de que la paciente no desarrollará Embarazo Ectópico provocado por Chlamydia trachomatis; pero si este resultado es positivo se aconseja realizar estudios adicionales confirmatorios.

9. RECOMENDACIONES

1. El presente estudio sirve como base para futuras investigaciones, que permitan encontrar una fuerza de asociación mayor tomando pacientes en un número más alto de Instituciones de Salud.
2. Este estudio debe ser la base para la obtención de datos epidemiológicos que sirvan para la creación de guías en el manejo de estas pacientes en los servicios de Ginecología y Urología, y de este modo disminuir la incidencia y prevalencia de la enfermedad, sus complicaciones y secuelas.
3. Esperamos sea una guía útil para incentivar la realización de otras investigaciones no sólo en poblaciones femeninas sino también en el modo como puede afectar la *Chlamydia trachomatis* los órganos reproductores masculinos.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Pumarola A, Torres A, García J, Piédrola G. *Microbiología y Parasitología Médica*. Barcelona: Salvat Editores. 2da edición. 1994. 567- 573.
- C. Mims. *Microbiología Médica*. Madrid: Mosby Editores. 1995.
- International Symposium on Human Chlamydial Infections. *Chlamydial Infections*. Editores Cambridge University Press. 1990.
- Botero J, Jubiz A, Henao G. *Obstetricia y ginecología: texto integrado*. Medellín: Universidad de Antioquia. Carvajal S.A. Sexta Edición. 1999. 219-228
- Testut L, Latarjet L. *Tratado de Anatomía Humana*. Barcelona: Salvat Editores. Novena Edición. Tomo IV. 1980. 1169- 1283.
- Ham A. *Tratado de Histología*. México: Editorial Interamericana. Séptima Edición. 1980. 789- 814.
- Thibodeau G, Patton K. *Anatomía y Fisiología*. Madrid: Mosby/Doyma. 2da Edición. 1995.
- Calatroni C, Ruíz V, Tozzini R. *Ginecología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 3ra Edición. 1994. 185- 193.

- Gartner L, Hiatt J. *Histología: texto y atlas*. México: Mc Graw-Hill. Interamericana. 1997
- Ministerio de Salud. *Reporte de morbilidad en pacientes atendidas por consulta externa y hospitalizadas durante 1997 en Colombia*. Archivo Maestro SIS 103.
- Brooks G, Morse S, Butel J. *Microbiología Médica de Jawetz*. México: Editorial El Manual Moderno, S.A. 16va Edición. 1999.
- Copeland L, Jarrell J, McGregor J. *Ginecología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1994. 239- 245.
- Remohi J, Simon C, Pellicer A, Bonilla-Musoles F. *Reproducción Humana*. Madrid: Mc Graw-Hill. 1996. 519- 536.
- Restrepo J, Rojas W, Botero J, Velez H. *Fundamentos de Medicina - Enfermedades Infecciosas*. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas. 5ta Edición. 1996. 187- 190.
- Brinsden P. *In vitro fertilization and assisted reproduction*. Londres: Parthenon Publishing. 2da Edition. 1999. 333-342.
- Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins. 6ta Edition. 1999. 231- 246.
- Usandizaga J, De la Fuente P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. Madrid: Mc Graw-Hill. Interamericana. Vol II. 1998.

- Koneman E. *Diagnóstico Microbiológico, Texto y Atlas a Color*. Argentina: Editorial Médica Panamericana. 15va Edición 1999. 1230- 1234.
- Chamberlain NR, *Bacteria and infertility*. JAMA, 1998; Agosto 14.
- Hillis SD, Wasserheit JN, *Screening for Chlamydia—A key to the prevention of pelvic inflammatory disease*. The New England Journal of Medicine, 1996; 334(21).
- Daiter Eric. *Ectopic pregnancy: Incidence Rates & Risk factors*. Design & Hosting by Blaze inter.net, 1998.
- Queenan JT, Sharara FI, Springer RS, Scoccia H, Scommegna A. *Elevated serum Chlamydia trachomatis IgG antibodies are associated with decreased implantation rate in gamete intrafallopian transfer*. Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, University of Illinois, 1995.
- Mardh PA, Oriel D. *Genital chlamydial infections*. Institute of Clinical Bacteriology, University of Uppsala, Sweden, 1990: 294-299.
- Egger M, Low N, Davey G, Lindblom B, Herrmann B. *Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis*. BMJ, 1998; 316: 1776-1780.
- Gérard HC, Branigan PJ, Balsara GR, Heath C, Minassian SS, Hudson AP. *Viability of Chlamydia trachomatis in fallopian tubes of patients with ectopic pregnancy*. Fertility and Sterility, 1998; 70(5): 945-948.
- Aschwanden C. *Chlamydia's Secrets laid bare*. American Association for

the Advancement of Science, 1998; Octubre 22.

- Roberts RB. *Sexually Transmitted Diseases- Chlamydia*. Cornell University Medical College, 1999; Febrero 16.
- Hillis SD, Owens LM, Marchbanks PA, Amsterdam LE, MacKenzie WR. *Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease*. Am J Obstet Gynecol, 1997; 176(1): 103-107.
- Arnot Ogden Medical Center. *Chlamydial Infection*. Health on Demand. 1999.
- Public Health Division, Department of Human Services, Melbourne, Victoria, Australia. *Surveillance of Notifiable Infections Diseases in Victoria 1996, Sexually Transmissible Diseases- Chlamydia*, 1998.
- Stamm WE, Stevens CE, Suchland R, et al. *Association of infecting serovar with clinical manifestations in Chlamydia trachomatis genital infections in women*. University of Washington, Seattle, 1990: 303-306.
- Paavonen J, Cacciatore B, Leminen A, Ingman-Friberg S, Ylostalo P. *Outpatient diagnosis of pelvic inflammatory disease*. Department of Obstetrics and Gynecology, University Central Hospital, Helsinki, Finland, 1990: 307-310.
- Dieterle S, Rummel C, Bader LW, Petersen H, Fenner T. *Presence of the major outer-membrane protein of Chlamydia trachomatis in patients with*

chronic salpingitis and salpingitis isthmica nodosa with tubal occlusion, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Bochum. Fertil - Steril. 1998, oct; 70(4): 774-6.

- Department of Human Resources. *Chlamydia in Georgia- At a glance*. Office of Communications and the Division of Public Health, 1999; Abril.
- LaVerda D, Albanese LN, Ruther PE, et al. *Seroreactivity to Chlamydia trachomatis Hsp10 correlates with severity of human genital tract disease*, Department of Medical Microbiology and Immunology, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin. Infect Immun. 2000, Jan, 68(1): 303-9.
- Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, Thorpe E, Pettinger M, Holmes KK. *Acute Salpingitis: Relationship of manifestations to infection with Chlamydia trachomatis or with Neisseria gonorrhoeae*. Departments of Obstetrics and Gynecology, University of Washington, Seattle, Washington, 1990: 311-316.
- Domeika M, Domeika K, Paavonen J, Mardh PA, Witkin SS. *Humoral Immune Response to Conserved Epitopes of Chlamydia trachomatis and Human 60-kDa Heat-Shock Protein in Women with Pelvic Inflammatory Disease*. Institute of Clinical Bacteriology, Uppsala University and Division of Immunology. The Journal of Infectious Diseases. 1998; 177: 714-9.

- Rein DB, Kassler WJ, Irwin KL, Rabiee L. *Direct Medical Cost of Pelvic Inflammatory Disease and Its Sequelae: Decreasing, but Still Substantial*. The United States Centers for Disease Control and Prevention. *Obstet-Gynecol*. 2000 Mar; 95(3): 397-402.
- Stamm WE. *Chlamydia trachomatis Infections: Progress and Problems*. Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, *Journal of Infectious Diseases*. 1999; 179(suppl 2): S380-3.
- Minassian S. *Persistent Chlamydia trachomatis Infection: New weapon for an old enemy?*. Division Reprod Endocrinology Infertility, University Health Sciences, Philadelphia, *Assisted Reprod Rev*. 1998, 8/4 (196-199).
- Tasdemir M, Tasdemir I, Tavukcuoglu S, Kodama H. *Role of Heat Shock Protein Analogue 57 kDa Chlamydial Antigen in Ectopic Pregnancy*. *Med Sci Res*, 1997, 25/2 (117.118).
- Yano Y, Morita M, Kubo H, Hirakawa S. *Correlation of Antibodies to Chlamydia trachomatis and Laparoscopically Diagnosed Tubal Damage*. First Dept of Obstetrics/Gynecology, Toho University School of Medicine. Tokyo. *Fertil Steril*, 1996, 41/1 (95-99).
- Chrysostomou M, Karafyllid P, Papadimitriov V, Bassiotou V, Mayakos G. *Serum Antibodies to Chlamydia trachomatis in Women with Ectopic Pregnancy, Normal Pregnancy or Salpingitis*. Department of Gynecology,

General Hospital Athens, Greece. Eur j Obstet Gynecol Reprod Biol, 1992, 44/2 (101-105).

- Ault K, Statland B, King M, Dogier D, Joachims M, Gunter J. *Antibodies to the Chlamydial 60kDa Heat Shock Protein in Women with Tubal Factor Infertility*. Dept of Obstetrics and Gynecology, Univ of Iowa. Infect Dis Obstet Gynecol, 1998, 6/4 (163-167).

ANEXOS

Tabla No 8. Datos y porcentajes de los resultados obtenidos del método para determinar anticuerpos antichlamydia trachomatis isotipo IgG en la población tanto de casos como controles.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	35,7	1	2,1	2,4	2,4
	38,1	1	2,1	2,4	4,9
	40,0	1	2,1	2,4	7,3
	40,8	1	2,1	2,4	9,8
	42,9	1	2,1	2,4	12,2
	47,7	1	2,1	2,4	14,6
	51,2	1	2,1	2,4	17,1
	52,0	1	2,1	2,4	19,5
	53,1	1	2,1	2,4	22,0
	56,2	1	2,1	2,4	24,4
	58,8	1	2,1	2,4	26,8

60,2	1	2,1	2,4	29,3
61,7	1	2,1	2,4	31,7
63,6	1	2,1	2,4	34,1
65,2	1	2,1	2,4	36,6
65,6	1	2,1	2,4	39,0
65,8	1	2,1	2,4	41,5
69,3	1	2,1	2,4	43,9
71,0	1	2,1	2,4	46,3
71,2	1	2,1	2,4	48,8

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
72,4	1	2,1	2,4	51,2
75,0	1	2,1	2,4	53,7
75,2	1	2,1	2,4	56,1
77,8	1	2,1	2,4	58,5
82,5	1	2,1	2,4	61,0
86,0	2	4,2	4,9	65,9
86,3	2	4,2	4,9	70,7
92,0	1	2,1	2,4	73,2
110,1	1	2,1	2,4	75,6
137,0	1	2,1	2,4	78,0
142,5	1	2,1	2,4	80,5
147,4	1	2,1	2,4	82,9
195,5	1	2,1	2,4	85,4
196,5	1	2,1	2,4	87,8
207,0	1	2,1	2,4	90,2
210,7	1	2,1	2,4	92,7
230,3	1	2,1	2,4	95,1
262,0	1	2,1	2,4	97,6
380,6	1	2,1	2,4	100,0

	Total	41	85,4	100,0	
Missing	System	7	14,6		
Total		48	100,0		

Tabla No 9. Distribución según edad.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	21,0	2	4,2	14,3	14,3
	23,0	1	2,1	7,1	21,4
	24,0	1	2,1	7,1	28,6
	27,0	1	2,1	7,1	35,7
	29,0	1	2,1	7,1	42,9
	30,0	3	6,3	21,4	64,3
	32,0	1	2,1	7,1	71,4
	33,0	1	2,1	7,1	78,6
	40,0	1	2,1	7,1	85,7
	43,0	1	2,1	7,1	92,9
	46,0	1	2,1	7,1	100,0
	Total	14	29,2	100,0	
Missing	System	34	70,8		
Total		48	100,0		

Tabla No 10. Distribución según el número de gestaciones presentadas en casos y controles.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,0	17	35,4	42,5	42,5
	2,0	14	29,2	35,0	77,5
	3,0	9	18,8	22,5	100,0
	Total	40	83,3	100,0	
Missing	System	8	16,7		
Total		48	100,0		

Tabla No 11. Distribución según el número de partos presentados.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,0	12	25,0	48,0	48,0
	2,0	10	20,8	40,0	88,0
	3,0	3	6,3	12,0	100,0
	Total	25	52,1	100,0	
Missing	System	23	47,9		
Total		48	100,0		

Tabla No 12. Presentación de la frecuencia de Embarazos Ectópicos encontrados en el total de los casos.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,0	21	43,7	100,0	100,0
Missing	System	27	56,3		
Total		48	100,0		

Tabla No 13. Tabulación para determinar la sensibilidad y especificidad del Inmunoensayo Enzimático en Fase Sólida, utilizado como análisis manual para la detección de anticuerpos antichlamydia trachomatis isotipo IgG.

		GRUPO	Grupo	Total
		casos E.E.	Controles	
IGG_CLAM	380,6		1	1
Ig G				
Clamidia	262,0	1		1
	230,3		1	1
	210,7		1	1
	207,0	1		1
	196,5		1	1
	195,5	1		1

147,4		1	1
142,5	1		1
137,0	1		1
110,1	1		1
92,0		1	1
86,3	1	1	2
86,0	1	1	2
82,5		1	1
77,8	1		1
75,2		1	1
75,0		1	1
72,4		1	1
71,2	1		1
71,0		1	1
69,3	1		1
65,8		1	1
65,6	1		1
65,2		1	1
63,6		1	1
61,7	1		1

		GRUPO Grupo	Total
		casos E.E.	Controles
IGG_CLAM	60,2	1	1
Ig G	58,8	1	1
Clamidia	56,2	1	1
	53,1	1	1
	52,0	1	1
	51,2	1	1
	47,7	1	1

	42,9		1	1
	40,8	1		1
	40,0		1	1
	38,1		1	1
	35,7		1	1
Total		14	27	41