

# Guía europea 2015 para el manejo de la infección por *Chlamydia trachomatis*

E Lanjouw, S Ouburg, HJ de Vries, A Stry, K Radcliffe and M Unemo

Resumen:

La infección por *Chlamydia trachomatis* es considerada uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Esta guía proporciona indicaciones generales para las pruebas diagnósticas y el tratamiento de las infecciones por *C. trachomatis*, y recomendaciones para identificar, verificar y reportar variantes de *C. trachomatis*. Recomienda la detección para reducir la incidencia de la enfermedad inflamatoria pélvica, (EPI) el seguimiento de los pacientes con *C. trachomatis* (cruciales para controlar su propagación) y el uso NAAT para el diagnóstico.

## ETIOLOGÍA, TRANSMISIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

*Chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular obligado que infecta a más de 100 millones de personas cada año en todo el mundo por transmisión sexual. La mayoría de las personas con infección por *C. trachomatis* anogenital ignoran su infección, ya que es con frecuencia asintomática.

La infección por clamidia urogenital puede conducir a resultados adversos graves, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) que puede resultar en infertilidad por factor tubárico, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico

Además, *C. trachomatis* es un cofactor para la infección por VIH, aumentando tanto la susceptibilidad e infectividad

No brinda inmunidad sostenida.

Desde finales de 1990, se ha informado un aumento de las infecciones por *C. trachomatis* urogenital de varios países, la prevalencia en población sexualmente activa entre 18-26 años de edad han sido similares en las mujeres y los hombres. Las diferencias entre países se deben a diferencias en los sistemas de vigilancia, los métodos de diagnóstico utilizados, el acceso y la cantidad de pruebas y la detección de la infección por clamidia, y la proporción de casos no reportados

La edad (por lo general por debajo de 25 años de edad) comportamiento de riesgo, la falta de uso del condón y nuevas o múltiples parejas por año son los principales factores de riesgo para la adquisición de *C. trachomatis*

La transmisión se produce por contacto directo de la mucosa entre dos individuos durante el contacto sexual o al nacer a través de un canal de parto infectado.

La notificación de contactos y posterior tratamiento son muy importantes.

*C. trachomatis* pertenece al género *Chlamydia*, existen 15 serotipos clásicos y varios adicionales. Esta guía se refiere principalmente a los urogenitales

Características clínicas, complicaciones y secuelas

En los pacientes infectados con *C. trachomatis*, no tratados existe la posibilidad de aclaramiento de la infección, más rápido en el primer año y más aún los primeros 3 meses, en comparación con en el segundo y tercero año. Durante el primer año casi la mitad de las mujeres con infecciones asintomáticas, en una población de baja prevalencia, elimina la infección sin tratamiento.

Sin embargo en las mujeres, la duración prolongada de la infección no tratada es un grave peligro, ya que puede dar lugar a complicaciones y secuelas como EPI, embarazo ectópico, (factor de infertilidad tubárica) por lo que es necesario identificar y tratar esta infección

## Infecciones Urogenitales

### Sintomas y signos en mujeres

- 70-95% asintomáticas
- Cervicitis mucopurulenta
- Friabilidad Cervical
- Edema Cervical
- Ulceras Endocervicales
- Uretritis
- Disuria
- Flujo vaginal
- Hemorragia Postcoital o intermenstrual
- Dolor abdominal poco diferenciado o dolor hipogástrico

### *Síntomas y signos sugestivos de EPI*

- Dolor o sensibilidad abdominal (infraumbilical) generalmente bilateral
- Dolor a la movilización cervical y/o en el tacto anexial
- Dispareunia profunda de reciente comienzo
- Hemorragia Anormal – intermenstrual , post coital y puede ocurrir metrorragia secundaria asociada a cervicitis y endometritis
- Flujo como resultado de la asociación de cervicitis, endometritis o vaginosis bacteriana
- Fiebre (>38°C)

### *Complicaciones en mujeres*

- EPI (endometritis, salpingitis, parametritis, ooforitis, absceso tuboovárico y/o peritonitis pélvica).

- Infertilidad Tubárica
- Embarazo ectópico
- Artritis reactiva adquirida sexualmente (SARA) - <1%
- Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (EPI y perihepatitis)

### *Síntomas y signos en hombres*

- Más del 50% (25-100%) asintomaticos
- Uretritis
- Disuria
- Secreción uretral
- Epididimitis
- Dolor testicular

### *Complicaciones en hombres:*

- SARA (<1%)
- Epididimitis, epidídimo-orquitis

### *Infecciones rectales y faríngeas*

Las infecciones del recto son normalmente asintomáticas, sin embargo, pueden causar secreción anal y malestar anorrectal y progresar a proctocolitis. La tasa de infección rectal en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) se ha estimado entre el 3% y el 10,5%.

Se ha informado una prevalencia del 8,4% de *C. trachomatis* anorrectal en las mujeres y casi todas (94,5%) también tenían infecciones urogenitales

La infección faríngea por clamidia *trachomatis* suele ser asintomática, pero puede presentarse con dolor de garganta leve.

### *Las infecciones oculares*

Las infecciones oculares pueden causar conjuntivitis en los recién nacidos y adultos, y dar lugar a conjuntivitis crónica y persistir por varios meses, cuando no se tratan.

### *Las infecciones neonatales*

Los bebés nacidos de madres a través de un canal de parto infectado pueden llegar a ser colonizados y desarrollar conjuntivitis y/o neumonía. El riesgo de transmisión vertical para un recién nacido es 50 a 75%

### El linfogranuloma venéreo (LGV)

Es una enfermedad ulcerosa invasiva causada por los serotipos L1, L2 o L3 de *C. trachomatis*. Desde 2003, los brotes de LGV se han verificado entre los HSH, en especial en VIH positivos. La mayoría presentan proctitis, tenesmo, secreción anorrectal (a menudo con sangre) y malestar, diarrea o hábitos intestinales alterados. Debido a las similitudes entre LGV y la enfermedad inflamatoria del intestino, el LGV debe ser considerado como un diagnóstico diferencial en pacientes con proctitis o síntomas relacionados con él, especialmente entre hombres VIH-positivos.

Ahora se sabe que aproximadamente el 25% de las infecciones LGV puede ser asintomática pero estos pacientes actúan como reservorio y al no ser detectados fácilmente suelen perderse.

### Complicaciones y secuelas

#### Mujeres

Un 30% de las mujeres con infecciones no tratadas de *C. trachomatis* desarrollarán EPI. Independientemente de la intensidad de los síntomas, las consecuencias de EPI son graves. Si no se trata, el 20% de las mujeres que tienen EPI sintomática podrían llegar a ser infértiles; 18% experimentarán dolor pélvico debilitante y crónico; y el 9% tendrán un embarazo ectópico poniendo en peligro su vida.

#### Hombres

Las complicaciones (ej., epididimitis, orquiepididimitis) afectan a una minoría de hombres infectados y rara vez resultan en secuelas en su salud reproductiva. No hay sólida evidencia de que *C. trachomatis* provoque infertilidad en los hombres. Sin embargo, *C. trachomatis* se ha asociado indirectamente en el varón con subfertilidad o infertilidad como resultado de un efecto directo sobre la producción, maduración, motilidad y viabilidad espermática.

### Artritis reactiva adquirida sexualmente (SARA)

Ha sido reportado como una posible consecuencia de la infección por *C. trachomatis* (30-40 / 100 000). El síndrome de Reiter es una enfermedad multisistémica, que se produce principalmente en varones jóvenes positivos al antígeno leucocitario humano B27, e incluye una combinación de uretritis, conjuntivitis y artritis. El hecho de que los agentes causantes se encuentran en la membrana sinovial o líquido sinovial es indicativo de infección en lugar de artritis reactiva

#### INDICACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

- Conducta sexual de riesgo (edad <25 años, nuevo contacto sexual en el último año, más de una pareja en el último año)
- Síntomas o signos de uretritis en los hombres
- Flujo cervical o vaginal con factor de riesgo para infecciones de transmisión sexual
- Orquiepididimitis aguda en varones de <40 años de edad
- Dolor agudo pélvico y / o EPI
- Proctitis / proctocolitis
- Conjuntivitis purulenta en un recién nacido o un adulto;
- Neumonía atípica neonatal;
- Personas con diagnóstico de otras ITS;
- Contacto sexual con una ITS o EPI;
- Abortos
- Cualquier intervención o manipulación intrauterinas.

#### DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Ensayos de diagnóstico recomendados

- Pruebas de amplificación de ácido nucleico (Nucleic Acid Amplification Test o NAAT): La identificación específica de ácidos nucleicos de *C. trachomatis* (ADN o ARN) en muestras clínicas, son los métodos recomendados para ser utilizados para el diagnóstico, debido a su superior sensibilidad, especificidad, y la velocidad.

en comparación con todas las otras técnicas de diagnóstico

Sólo si estas pruebas no están disponibles, el aislamiento de *C. trachomatis* en cultivo celular, o la identificación de *C. trachomatis* mediante ensayos de Inmunofluorescencia Directa (IFD) o inmunoensayos Enzimáticos (ELISA) se pueden utilizar para el diagnóstico de infección aguda por *C. trachomatis*.

No hay evidencia acerca del período que debe transcurrir antes de realizar el testeo. Sin embargo la experiencia clínica sugiere que puede obtenerse un resultado de NAAT positivo entre 1 a 3 días luego de la exposición a *C. trachomatis*. Los pacientes deben testearse ni bien se presenten, sin embargo, si hay sospecha de una exposición sexual durante las últimas dos semanas se debería repetir el NAAT Test dos semanas luego de la exposición.

Para un desempeño adecuado de las características de todos los NAATs y otros métodos diagnósticos es crucial seguir precisamente las recomendaciones del fabricante en cuanto a la recolección, transporte y almacenamiento de las muestras así como el desarrollo de ensayos específicos incluyendo controles de calidad internos y externos, nacionales o internacionales.

#### Prueba de amplificación de ácido nucleico NAAT

Se trata de una PCR \*

Se recomienda debido a su mayor sensibilidad, especificidad y velocidad, en comparación con todas las otras técnicas de diagnóstico de las infecciones por clamidias sintomáticas y asintomáticas. La FDA, la recomienda principalmente para el diagnóstico. Los laboratorios deben utilizar NAAT capaces de detectar todas las variantes de *C. trachomatis* conocidos, por ejemplo la nueva variante de Sueca (nvCT)

#### Points of care tests (POCT)

Testeos que pueden realizarse en el domicilio del paciente o en el consultorio\*.

Proporcionan un resultado rápido, y el diagnóstico y el tratamiento posterior se pueden proporcionar en la misma visita a la clínica o incluso en lugares remotos. Son muy costosos en Argentina \*

Sin embargo, en comparación con el NAAT test, la sensibilidad de las actuales pruebas POCT, en su mayoría inmunocromatográficas, es claramente insuficiente. POCT actualmente disponible, no puede ser recomendado en Europa.

En resumen los tests que se realizan en Argentina son:

#### Anticuerpos:

Chlamydia trachomatis Ac.IgA IFI

Chlamydia trachomatis Ac.IgG IFI

Chlamydia trachomatis Ac.IgM IFI

#### Antígenos

Chlamydia trachomatis Ag.PCR (NAAT) para detectar Ag en orina primer chorro en hombres y en hisopado vaginal en mujer

Chlamydia trachomatis antígeno IFD/ELISA \*

\* N d T

## Tipos de muestras

### Muestras urogenitales

- La primera opción de especímenes recomendada para el diagnóstico de las infecciones por clamidia urogenitales con NAAT es el primer chorro de orina en hombres (hasta 20 ml 1 hora después de la micción previa) e hisopados vulvo-vaginales para las mujeres. Se pueden enviar hisopados secos vulvo-vaginales al laboratorio sin pérdida significativa de sensibilidad a través de autotoma. Si se realiza el examen clínico, se tomará una muestra del cuello uterino. Sin embargo, según los últimos datos NAAT en muestra vulvo-vaginal por autotoma es igual de sensible. Debido a la sensibilidad subóptima, del primer chorro urinario en las mujeres sólo se debiera utilizar si otra opción no está disponible.

### Muestras faríngeas, rectales y conjuntivales

El NAAT test es el preferido para el diagnóstico en estas muestras Sin embargo su sensibilidad y especificidad pueden ser más bajos comparándolos con los tests en muestras urogenitales

Las muestras faríngeas y rectales deben considerarse siempre en HSH y en los heterosexuales según factores de riesgo

Debido al aumento de las infecciones rectales por LGV , especialmente en los HSH, se recomienda identificar a éstos a través del tamizaje de todos los HSH que reportan el sexo anal receptivo en los 6 meses anteriores a la infección por Chlamydia anorrectal con un NAAT positivo

### Muestras de semen

Hay una buena correlación entre la positividad del primer chorro de orina y la positividad de semen, si bien es muy difícil excluir que la *C. trachomatis* detectada en el semen no proviene de la uretra. Por ende, las pruebas en las muestras de semen no se recomiendan.

### Serología

La serología no se recomienda para la detección o diagnóstico de infecciones agudas *C. trachomatis* anogenital no complicada. En muchos pacientes, sólo las infecciones invasivas *C. trachomatis* dará lugar a niveles detectables de anticuerpos, además los niveles de anticuerpos pueden seguir siendo positivos durante años, así como diferir entre las personas. Sin embargo, cuando NAAT test no está disponibles, la detección de anticuerpos específicos a *C. trachomatis* puede apoyar el diagnóstico de la enfermedad invasiva como el LGV que involucra ganglios linfáticos y la neumonía neonatal (*C. trachomatis* IgM específica)

## REPETICION DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN

- Se recomienda Examen Anual *C. trachomatis* para todas las mujeres sexualmente activas jóvenes (<25 años), mujeres embarazadas, y debe considerarse para los HSH.
- Es recomendable la repetición de las pruebas cada 3-6 meses en las mujeres jóvenes y los hombres (<25 años de edad) que son positivos para *C. trachomatis*.

Las guías clínicas de muchos países recomiendan el cribado anual de *C. trachomatis* para todas las mujeres jóvenes sexualmente activas (<25 años de edad) y se extienden a los jóvenes en algunos países. Sin embargo, estudios de modelos matemáticos han sugerido que para lograr un impacto en el nivel de la transmisión a la población de *C. trachomatis*, los programas de detección necesitan lograr una cobertura muy alta de pruebas y también altas tasas de notificación a la pareja, incluyendo el tratamiento y la repetición de las pruebas después del tratamiento. La razón principal de la recomendación del screening de *C. trachomatis* es que la detección y el tratamiento temprano puede prevenir o interrumpir la morbilidad del tracto genital, especialmente en las mujeres. La reducción en la incidencia de EPI en los ensayos clínicos aleatorios que compararon las mujeres que participaron de intervenciones de detección de clamidia con grupos control sugiere que debe haber un intervalo entre la infección endocervical y la infección de las trompas durante el cual el cribado puede prevenir o limitar los daños de trompas y la EPI clínica.

## MANEJO DE PACIENTES

Información, explicación y asesoramiento para el paciente

Los pacientes con prueba de *C. trachomatis* positiva:

- Deben abstenerse del contacto sexual durante siete días después de que ellos y sus parejas hayan completado el tratamiento y sus síntomas hayan desaparecido.
- Deben recibir información acerca de su infección, incluyendo detalles sobre la transmisión, prevención y complicaciones. Se recomienda que se proporcione información tanto verbal como escrita.
- Deben ser estudiados a fin de detectar otras ITS, incluido el VIH

Indicaciones para la terapia

- Prueba de Identificación de ácido nucleico de *C. trachomatis* positiva (ADN o ARN) en una muestra clínica;



- Por razones epidemiológicas, si un contacto sexual reciente ha confirmado la infección por *C. trachomatis*
- Por razones epidemiológicas, madre del recién nacido con la infección por *C. trachomatis* confirmado
- Por razones epidemiológicas, el tratamiento puede ser considerado ante abuso sexual
- Ante secreción uretral purulenta en hombres o cervicitis mucopurulenta en las mujeres, cuando las pruebas de diagnóstico no están disponibles. En esta circunstancia, en función de la incidencia de la gonorrea, debe considerarse el tratamiento combinado local para la infección por clamidia y la gonorrea.

### Tratamiento

Aún no hay evidencia de resistencia a antibióticos terapéutico en cepas de *C. trachomatis* en humanos. Sin embargo, en los últimos años han surgido preocupaciones sobre los fracasos clínicos en *C. trachomatis* pacientes infectados tratados con azitromicina en particular 1 g por vía oral única dosis. Algunos de estos fracasos del tratamiento pueden ser explicados por reinfección, mal cumplimiento o intolerancia al tratamiento, o a la no detección del ácido nucleico de *C. trachomatis* debido a la que el test de cura se realiza precozmente. Sin embargo, las razones de los fracasos de tratamiento restantes siguen sin estar claros. Una duración subóptima de la duración de la exposición a la azitromicina, luego de una dosis simple de 1 gr. o un bajo nivel de asociación de azitromicina en algunos pacientes pueden ser algunas de las causas

Tratamiento recomendado para urogenitales sin complicaciones infecciones *C. trachomatis*

Primera línea:

- La doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 7 días (orales; contraindicado en el embarazo)
- 
- Azitromicina 1 g (oral)

Segunda línea:

- Eritromicina 500 mg dos veces al día durante 7 días (oral)
- 
- La levofloxacin 500 mg una vez al día durante 7 días (orales; contraindicados en el embarazo)
-

- La ofloxacina 200 mg dos veces al día durante 7 días (orales; contraindicados en el embarazo)

Tercera línea :

- Josamicina 750 mg dos veces al día durante 7 días (oral)

Cuando se ha comprobado o se sospeche una infección de *Mycoplasma genitalium* concomitante, debe considerarse el tratamiento con azitromicina 500 mg el día 1, seguido de azitromicina 250 mg una vez al día durante 4 días,

Pacientes VIH positivos deben ser tratados de la misma manera como los VIH negativos.

Tratamiento recomendado para infecciones *C. trachomatis* no complicadas rectales y faríngeas:

- La doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 7 días (oral) (preferido si la infección es rectal)

O, alternativamente:

- Azitromicina 1 g stat (oral), Si la infección es rectal, se debe realizar posteriormente un test de cura

Debido a la baja calidad de los datos que apoyan la superioridad de doxiciclina frente a la azitromicina para el tratamiento de infecciones rectales, ambos regímenes siguen siendo recomendados como primera línea. Sin embargo, en espera de nuevos estudios sobre esta pregunta, si la clamidia rectal y es tratada con azitromicina se debe realizar posteriormente un test de cura.

Tratamiento recomendado para urogenital no complicada infección por *C. trachomatis* en el embarazo y durante la lactancia materna (Se debe realizar posteriormente test de cura):

Primera línea

- Azitromicina 1 g stat (oral)

Segunda línea:

- Amoxicilina 500 mg 3 veces al día durante 7 días (oral)

O

- Eritromicina 500 mg 4 veces al día durante 7 días (oral)

Tercera línea: 175

- Josamicina 750 mg dos veces al día durante 7 días (oral)

La azitromicina ha sido considerada segura y eficaz de acuerdo con la experiencia clínica y en algunos estudios, y también es recomendada por la OMS en el embarazo.

### *C. trachomatis* conjunctivitis

Infección por *C. trachomatis* debe incluirse en el diagnóstico diferencial en los adolescentes sexualmente activos que presentan conjunctivitis folicular

Ante conjunctivitis aguda o crónica por *C. trachomatis* deben investigarse otras ITS como el VIH, la hepatitis viral, la gonorrea y la sífilis.

- Azitromicina 1 g stat (oral) 190 [IIa; LA]

O, alternativamente:

- La doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 7 días (oral) [I; LA]

### NOTIFICACIÓN Y GESTIÓN DE CONTACTO SEXUAL

- Los contactos sexuales deben ser contactados y deben realizar los tests diagnósticos junto con el tratamiento y el asesoramiento para la infección por *C. trachomatis* y otras ITS
- Todos los contactos sexuales dentro de los 6 meses anteriores a la aparición de los síntomas o el diagnóstico idealmente deben ser evaluados, y tratados.

### SEGUIMIENTO Y TEST DE CURA (TOC)

- El test de cura no se recomienda de rutina en los pacientes tratados con regímenes de primera línea recomendadas, pero se debe realizar en el embarazo, en las infecciones complicadas, si los síntomas persisten, si se han utilizado tratamientos de segunda línea, y si se sospecha el incumplimiento de la terapia o re-exposición de la infección. También se debe considerar en las infecciones extra-genitales, particularmente cuando se ha administrado azitromicina 1 g para el tratamiento de infecciones rectales. Cuando esté indicado, el test de cura consiste en realizar un NAAT test 4 semanas después de la finalización de la terapia
- Para detectar la reinfección, deben repetirse las pruebas de detección a los 6 meses en mujeres y hombres jóvenes (<25 años de edad) que dan positivo para *C. trachomatis*

La decisión de seguir estas recomendaciones deben basarse en el juicio clínico profesional, la consideración de las circunstancias individuales de cada paciente y los recursos disponibles.