



# **Epidemiología molecular de chlamydia trachomatis en varones que consultan por uretritis en un Hospital de la Ciudad de Córdoba**

**Ignacio Macris.**

Tesis- Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2016.

Aprobada: 2016

---

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

---

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Epidemiología molecular de chlamydia trachomatis en varones que consultan por uretritis en un Hospital de la Ciudad de Córdoba by Ignacio Macris is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License.



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**Tesina de Grado**

**Epidemiología molecular de Chlamydia trachomatis en varones que consultan por uretritis en un hospital de la Ciudad de Córdoba.**

**Ignacio G. Macris**

DIRECTORA: Prof. Dra. Cecilia Cuffini

Laboratorio de Chlamydia y HPV  
Instituto de Virología "Dr. J. M. Vanella"  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Córdoba



2016

# Defensa oral y pública

**Lugar y fecha:**

**Calificación:**

**Tribunal**

**Firma:**

**Aclaración:**

**Firma:**

**Aclaración:**

**Firma:**

**Aclaración:**

## ÍNDICE:

Resumen.....	1
Introducción.....	4
Objetivos.....	11
Materiales y Métodos.....	13
Resultados.....	17
Discusión.....	23
Conclusiones.....	30
Agradecimientos.....	31
Referencias.....	32
Anexos.....	37

## RESUMEN:

Las *Chlamydias* son bacterias Gram negativas intracelulares, que infectan las células epiteliales de los aparatos respiratorio, genital y de la conjuntiva ocular, donde llevan a cabo su ciclo vital. *C. trachomatis* presenta 18 genotipos que se agrupan en 3 biovaras: ocular, genital y linfogranuloma venéreo (LGV).

El biovar genital se compone de los genotipos D al K. Los mismos producen infecciones de transmisión sexual (ITS), conjuntivitis de inclusión y pueden transmitirse verticalmente y producir neumonía y conjuntivitis neonatal. Las infecciones genitales producidas por estos genotipos, pueden afectar tanto el tracto genital inferior como superior. Los cuadros clínicos más comunes en varones son: uretritis, proctitis y epididimitis. Sin embargo, la infección por *C. trachomatis* es asintomática en el 75% de los casos.

Según un estudio desarrollado en jóvenes asintomáticos de la ciudad de Córdoba en el año 2008, la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* fue de un 8,7%. No existen datos, hasta el momento, respecto de la presentación sintomática de esta ITS en varones de la ciudad de Córdoba.

El diagnóstico de la infección por *C. trachomatis* puede efectuarse mediante diversos métodos que cuentan con rendimientos variados de especificidad y sensibilidad. Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos (NAA) tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han mostrado un patrón de desempeño con mayor sensibilidad (10 copias o 1 Unidad Formadora de Inclusión [UFI]) para muestras invasivas y no invasivas.

El objetivo de este trabajo fue determinar la presencia de *C. trachomatis* en varones con uretritis que asistieron a la guardia del Hospital Rawson de la ciudad de Córdoba, identificar los genotipos presentes en los pacientes infectados y relacionarlos con la presentación clínica y datos bioconductuales referidos en la Historia Clínica. Además, se comparó el rendimiento de los métodos de biología molecular empleados con el de un equipo de diagnóstico rápido de *C. trachomatis*.

Se obtuvieron muestras del primer chorro de orina de un total de 50 pacientes y se consignó información demográfica de 43 de ellos. Las muestras fueron estudiadas mediante un inmunoensayo rápido para la detección cualitativa directa del antígeno LPS de *C. trachomatis*. Paralelamente, se utilizó Hemi Nested-PCR con cebadores dirigidos contra el gen *ompA* y el gen codificador del plásmido críptico. Los productos de PCR se visualizaron por medio de electroforesis

en gel de agarosa. Los productos de PCR positivos para *C. trachomatis*, fueron digeridos con la enzima de restricción AluI, analizadas en un gel al 7% de poliacrilamida y revelado con tinción de plata para identificar el genotipo.

La metodología empleada permitió establecer que los pacientes con uretritis que participaron en el presente estudio presentaron una media de edad de 30 años, el 67,4% de los pacientes no completó estudios secundarios y refirieron mantener relaciones sexuales con una media de 2 parejas sexuales en los últimos 6 meses. El motivo de consulta más frecuente fue la asociación de disuria con exudado uretral (62,8%).

La prueba de sensibilidad del inmunoensayo rápido para la detección cualitativa directa del antígeno LPS de *Chlamydia spp.* estableció que la mínima concentración del antígeno detectable por dicho método se encuentra en 50 UFI. El rendimiento del inmunoensayo rápido sobre las muestras estudiadas fue insatisfactorio; ya que demostró una sensibilidad nula y un saldo de 4 falsos negativos en comparación a los resultados obtenidos por los métodos de biología molecular sobre dichas muestras.

Se halló la presencia de *C. trachomatis* en el 8% (IC: 2,22% - 19,23%) de los pacientes estudiados mediante PCR. Esta prevalencia resulta semejante al 7,4% establecido por un estudio sobre jóvenes sintomáticos en Cataluña, España. Los pacientes cuyas muestras resultaron positivas para *C. trachomatis* por PCR (n=4) presentaron una media de edad de 27 años. Un 75% de estos pacientes no concluyó sus estudios secundarios. Además, refirieron haber mantenido relaciones sexuales con una media de 2 parejas sexuales en los últimos 6 meses. Todos estos aspectos constituyen factores de riesgo para adquirir ITS según lo establecido por numerosos estudios previos. Se halló una diferencia significativa entre los pacientes positivos para *C. trachomatis* que manifestaron mantener relaciones sexuales heterosexuales y aquellos que refirieron relaciones sexuales homosexuales, confirmando que estos últimos representan un grupo de riesgo para esta ITS tal como expresan numerosos estudios desarrollados en EE.UU y Europa.

Respecto de la sintomatología referida por los pacientes que resultaron positivos para *C. trachomatis* por PCR, un 50% refirió disuria asociada a exudado uretral ( $p= 0,5$ ). Sin embargo, la asociación de síntomas ha sido vinculada a la coexistencia de microorganismos y el reducido tamaño muestral del grupo de pacientes positivos en el presente estudio (n=4) dificulta establecer consideraciones significativas al respecto.

En la totalidad de las muestras positivas (n=4) se amplificó la secuencia del plásmido críptico de *C. trachomatis* y sólo en dos casos fue posible amplificar la secuencia del gen *ompA*. En ambas muestras se identificó el genotipo E de *C. trachomatis*.

En conclusión, el presente estudio es el primer aporte de datos valiosos sobre la epidemiología molecular de *C. trachomatis* en varones con uretritis en nuestra región. Además, contribuye con información sobre los factores de riesgo asociados a la infección por *esta bacteria* y la utilidad de los métodos de biología molecular sobre el desempeño diagnóstico los métodos rápidos.

## INTRODUCCIÓN:

Las *Chlamydias* son bacterias Gram negativas intracelulares, que infectan las células epiteliales de los aparatos respiratorio, genital y de la conjuntiva ocular, donde llevan a cabo su ciclo vital. El mismo consta de dos fases: la extracelular o infecciosa en la que el cuerpo elemental (CE) infecta a las células del epitelio columnar o macrófagos de individuos susceptibles, y una fase intracelular, en la que el CE se transforma en el denominado cuerpo reticulado (CR), y experimenta múltiples divisiones binarias hasta ocupar la mayor parte del citoplasma de la célula y adoptar una morfología particular denominada inclusión, la cual es resistente a la acción de los lisosomas. Varias horas más tarde, los CR, todavía en el interior de las inclusiones, se transforman en CE. Finalmente las células y las inclusiones se lisan y liberan nuevos CE al exterior, que pueden infectar a otras células y a otros hospedadores, e inician de ese modo un nuevo ciclo vital [1, 2].

De acuerdo a la clasificación taxonómica más reciente, la familia *Chlamydiaceae* consta de un único género, *Chlamydia* (*C.*) y las siguientes especies: *C. muridarum*, *C. suis* y *C. trachomatis*. Y las especies *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. pecorum*, *C. felis*, *C. caviae*, *C. abortus*, que anteriormente se encontraban dentro del género *Chlamydophila* [3].

Nuevas especies han sido recientemente descritas *C. ibidis* [3], *C. avium* y *C. gallinácea* [4].

*C. trachomatis* presenta 18 genotipos que se agrupan en 3 biovars: ocular, genital y linfogranuloma venéreo (LGV). El biovar ocular presenta 4 genotipos designados con las letras A-C. Estos están asociados con tracoma endémico. El biovar genital se compone de los genotipos D al K. Los mismos producen infecciones de transmisión sexual (ITS), conjuntivitis de inclusión y pueden transmitirse verticalmente y producir neumonía y conjuntivitis neonatal. El biovar LGV presenta 4 genotipos, L1, L2, L2a y L3; los cuales producen linfogranuloma venéreo al replicarse esta bacteria en el tejido linfático [5].

En cuanto a la estructura antigénica y factores de virulencia, *C. trachomatis* se caracteriza por presentar:

- **Lipopolisacárido.** El lipopolisacárido (LPS) es un antígeno común a todas las especies de la familia *Chlamydiaceae* que actúa como factor de virulencia. En ausencia de LPS, las *Chlamydias* no son capaces de realizar la transición de CR a CE. [6].

- ***Proteínas de membrana externa.***

▪ La denominada “MOMP” por sus siglas en inglés; es la proteína principal de membrana externa. Es el antígeno dominante en *C. trachomatis* y por su localización en la superficie de la membrana posee gran poder antigénico. La estructura trimérica de la MOMP actúa como adhesina, facilitando las interacciones no específicas y la penetración de los CE al interior de la célula hospedadora. Por otra parte, la estructura monomérica actúa como porina en los CR facilitando la permeabilidad de nutrientes y de adenosín tri fosfato (ATP). En los dominios proteicos variables de la MOMP se localizan los epítopes reconocidos por los linfocitos B. Las mutaciones del gen *ompA* que codifica para la MOMP estarían relacionadas con las estrategias de evasión la bacteria al sistema inmune [7].

▪ Proteínas polimórficas de membrana (PMPs). Las PMPs son una familia única de proteínas de membrana, con un alto grado de diversidad entre ellas (>50%). Su síntesis se lleva a cabo en las últimas fases del ciclo de desarrollo y tienen la función de autotransporte y adhesinas. En *C. trachomatis*, las reconstrucciones filogenéticas de los genes codificantes de las PMPs, permiten agrupar los genotipos de las diferentes enfermedades descritas, indicando que estas proteínas pueden estar modulando el tropismo tisular [8].

▪ Complejo proteico de membrana externa rico en residuos de cisteína (COMC). Este complejo contribuye a la rigidez y estabilidad osmótica del CE y participa en las primeras fases del anclaje del CE a la célula eucariota como otra adhesina. Las 2 proteínas más prevalentes de este complejo son OmcA y OmcB. Esta última parece estar implicada en la transición de CR a CE, por lo que tiene un papel más relevante en la virulencia [8].

▪ Proteínas del proceso celular: Las proteínas de shock térmico o “Hsp” tienen dos funciones principales; actúan como chaperonas, y se inducen en respuesta al estrés. La Hsp60 ó “GroEL-like”, parece asociarse a fenómenos de infertilidad tubárica, enfermedad inflamatoria pélvica o gestación ectópica en pacientes infectados crónicamente con *C. trachomatis*. La Hsp70 ó “Dnak-like”, se localiza en el citoplasma y en la membrana externa de los CE. Hay estudios que le atribuyen un papel mediador en la adhesión de *C. trachomatis* a la célula hospedadora [8].

▪ Sistema de secreción tipo III (TTSS). El TTSS es un mecanismo clave de la virulencia ya que facilita la interacción entre la célula hospedadora y el patógeno bacteriano [8].

## ***Clinica***

Las infecciones genitales producidas por los genotipos D-K, pueden afectar tanto el tracto genital inferior como superior.

En las mujeres, estas infecciones se presentan de manera subclínica en el 70% de los casos. En los casos sintomáticos, las pacientes pueden presentar: Cervicitis (leucorrea o sangrado vaginal inusual) [9] y Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) que se caracteriza por dolor abdominal bajo, fiebre, flujo vaginal con color, olor o consistencia anormal, dispareunia, menstruación irregular y/o disuria. Numerosos estudios han demostrado que el riesgo acumulativo de desarrollar EPI y posibles secuelas reproductivas a largo plazo se incrementa con las infecciones reiteradas por *C. trachomatis* [10].

La infección en la mujer embarazada ha sido asociada a eventos tales como aborto, ruptura prematura de membranas, amenaza de parto prematuro, y endometritis post parto [11]. La transmisión durante el parto puede conducir a conjuntivitis y neumonía neonatales [11].

A diferencia de las mujeres, en los varones, la infección por *C. trachomatis* es asintomática sólo en el 25% de los casos. Los cuadros clínicos más comunes son: uretritis, proctitis y epididimitis [2]. La uretritis es definida como la inflamación de la uretra caracterizada por la presencia de descarga uretral, picazón u hormigueo en el pene y disuria [12]. Algunos estudios han revelado que los varones infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) presentan un mayor riesgo de infección por *C. trachomatis* que aquellos no infectados. Sin embargo, hay estudios que indican que entre los pacientes con uretritis por *C. trachomatis*, el 67,2% fueron VIH negativos o tenían serología desconocida para esta infección [13].

Es importante destacar que la infección por *C. trachomatis* puede conducir, tanto en varones como en mujeres, a problemas en la fertilidad, ya sea infertilidad o esterilidad. Esto se da por el ascenso de esta bacteria al tracto genital superior [14,15].

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) los criterios para establecer el diagnóstico de uretritis son [16]:

1. Presencia de síntomas sugestivos de uretritis: supuración a través de la uretra, prurito genital o disuria.

2. Hallazgo clínico de secreción purulenta, mucopurulenta o blanquecina en la exploración clínica.

3. Presencia en la tinción de Gram del exudado uretral de al menos 5 leucocitos polimorfonucleares (PMN) por campo de 1.000 aumentos.

4. Presencia de al menos 10 leucocitos por campo en una muestra de primer chorro de orina.

### ***Epidemiología***

Durante muchos años *Neisseria gonorrhoeae* ha sido el patógeno más frecuente en las uretritis; probablemente debido al subdiagnóstico de otros patógenos como *C. trachomatis*, y es por este motivo que las uretritis se han encasillado clásicamente en uretritis gonocócicas (UG) y no gonocócicas (UNG). Durante las semanas epidemiológicas (SE) 1 y 47 del año 2015 se registraron, en el boletín epidemiológico de Argentina, 1321 casos de secreción genital purulenta y 3203 casos de secreción genital no especificada. [17].

Un estudio poblacional llevado a cabo en Gran Bretaña en edades comprendidas entre 18 y 44 años arrojó una prevalencia de *C. trachomatis* de 2,2% en mujeres y 1,5% en varones sobre un total de 11.161 individuos estudiados [18]. En los Estados Unidos, se realizó un estudio sobre una muestra representativa de 14.322 adultos jóvenes entre 18 y 26 años que demostró una prevalencia de 4,3% en mujeres y 3,7% en varones [19].

Debido a las bajas tasas de infección en el pasado, y a causa de la percepción que existían pocas consecuencias de la infección por *C. trachomatis* en el varón, este microorganismo no ha sido percibido como un problema de salud preocupante [13]. Esto ha resultado en esfuerzos mínimos para el control de *C. trachomatis* en esta población, a pesar de que numerosos estudios publicados recientemente dan cuenta de un incremento de las tasas de infección en este grupo [20, 21, 22, 23, 24].

Con respecto a las infecciones uretrales asintomáticas, la prevalencia es superior a la de *Neisseria gonorrhoeae* en varones. [25, 26]. Además, conociendo que el 30% de las uretritis presentan coinfección *C. trachomatis*–*Neisseria gonorrhoeae*, que el diagnóstico está centrado sólo en la búsqueda de este segundo microorganismo, y que los tratamientos para *C. trachomatis* se dan de manera empírica; podemos decir que el 70% de las uretritis por esta bacteria quedan sin la confirmación del diagnóstico etiológico.

Existen escasos estudios en América Latina que reportan prevalencias de infección por *C. trachomatis* de 1% a 5% [27, 28].

En Argentina, en el 2008, un estudio realizado por el Laboratorio de Chlamydias y HPV del Instituto de Virología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, determinó una prevalencia de infección por *C. trachomatis* del 8,7% en jóvenes asintomáticos de la ciudad de Córdoba [29]. Mientras que en Buenos Aires, en 2015, se reportaron prevalencias inferiores al 3,5% en varones y mujeres jóvenes [30].

Algunos países del hemisferio norte han implementado programas de “screening” con énfasis en lograr un importante volumen de captación de casos de esta ITS revelando prevalencias de 6% en Suecia [31] y 12% en la región oeste de los EE.UU. [32]. La prevalencia en el Reino Unido es de 10,1% en mujeres y 13,3% en varones según el programa nacional de “screening” de *C. trachomatis* [33].

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la infección por *C. trachomatis* puede efectuarse mediante diversos métodos que cuentan con rendimientos variados en la especificidad y la sensibilidad. Las técnicas rápidas para el diagnóstico de *C. trachomatis* no requieren equipamiento sofisticado y pueden efectuarse en aproximadamente 30 minutos. Los resultados son cualitativos y se leen visualmente. El método rápido utiliza anticuerpos monoclonales contra el LPS que detectan todas las especies clamidiales y son sujetos de potenciales falsos positivos debido a reactividad cruzada con LPS de otros microorganismos. Varios estudios han demostrado que, en general, los métodos rápidos son significativamente menos sensibles y específicos que otros procedimientos diagnósticos de

laboratorio [34, 35]. Cabe destacar que algunos de estos “kits” rápidos están validados para determinadas muestras clínicas por ejemplo: hisopados endocervicales u orina y en ocasiones son utilizados irresponsablemente en otro tipo de muestras clínicas (por ej.: hisopados uretrales).

La sensibilidad reportada de los equipos rápidos con respecto al cultivo celular es de 65 a 85% para hisopado uretral en varones, con una especificidad de 95% [35, 36]. En comparación con los métodos de cultivos celulares y otras técnicas, los métodos de amplificación de ácidos nucleicos (NAA) tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y amplificación mediada por transcripción (TMA) han mostrado un patrón de desempeño con mayor sensibilidad (10 copias o 1 Unidad Formadora de Inclusión [UFI]) para muestras invasivas y no invasivas; como hisopado uretral y el primer chorro de orina, respectivamente; y una especificidad comparable con el aislamiento de *C. trachomatis* en cultivos celulares. De esta forma, se facilita el desarrollo de programas de “screening” en individuos asintomáticos. El diagnóstico de referencia para confirmar esta infección se lleva a cabo mediante cultivo celular de muestras de uretra obtenidas mediante hisopos de dácron, aluminio o alginato cálcico [2]. La vigilancia de *C. trachomatis* puede influir significativamente en la epidemiología de esta bacteria facilitando la detección temprana, tratamiento e interrupción de la transmisión [37].

### **Tratamiento**

El tratamiento antimicrobiano específico tiene como objetivo reducir las complicaciones y prevenir la transmisión. En los cuadros no complicados (cervicitis y uretritis) el tratamiento de elección consiste en administrar azitromicina 1g por vía oral en dosis única, o doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días. Como tratamiento alternativo se pueden utilizar eritromicina 500mg por vía oral cuatro veces al día, ofloxacina 300 mg por vía oral dos veces al día o levofloxacina 500 mg diarios por vía oral, todos durante 7 días. El tratamiento de la infección en las embarazadas consiste en azitromicina 1g por vía oral en dosis única o amoxicilina 500mg por vía oral tres veces por día por 7 días. Como régimen alternativo puede utilizarse eritromicina 500mg por vía oral cuatro veces al día por 7 días [16]; la cual se reserva; principalmente, para pacientes embarazadas alérgicas a azitromicina y para recién nacidos [38].

Se sabe que con los escasos datos existentes, acerca de la infección por *C. trachomatis* en nuestro país y la región, es dificultoso estimar la magnitud que la misma tiene en la población;

es por esto, que los datos obtenidos en este trabajo serán de gran utilidad. Además, consideramos que la población estudiada se verá favorecida, ya que se pretende poner a su alcance un método diagnóstico utilizando muestras no invasivas, mejorando, de esta manera, la calidad de vida de los pacientes diagnosticados a través de su tratamiento oportuno y proporcionando información de la epidemiología molecular de esta bacteria que podría utilizarse para el desarrollo de futuras formulaciones vacunales.

## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo General:**

Detectar los genotipos de *C. trachomatis* en varones con uretritis a fin de aportar datos sobre la epidemiología molecular de esta ITS y relacionarlo con la presentación clínica.

### **Objetivos específicos:**

- 1) Determinar la presencia de *C. trachomatis* en varones con uretritis atendidos en la guardia del Hospital Rawson de la ciudad de Córdoba.
- 2) Analizar los resultados de los métodos de biología molecular versus un equipo de diagnóstico rápido de *C. trachomatis*.
- 3) Analizar los genotipos presentes en las cepas detectadas para identificar la circulación de cada uno de ellos en la población masculina de la ciudad de Córdoba.
- 4) Relacionar los genotipos de *C. trachomatis* detectados con la presentación clínica del paciente.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### POBLACIÓN

Se estudiaron los pacientes de sexo masculino, de 18 a 75 años, que acudieron a la guardia central del Hospital Rawson de la Ciudad de Córdoba refiriendo síntomas de uretritis, entre los meses de agosto y diciembre del año 2015 (semanas epidemiológicas 31 a 52).

*Criterios de inclusión:* varones mayores de 18 años que presentaban criterios diagnósticos de uretritis (ardor, dolor o secreción uretral) que hubieran o no recibido tratamiento antibiótico específico.

*Criterios de exclusión:* varones menores de 18 años y aquellos mayores que no presentaban criterios diagnósticos de uretritis.

Previo a la toma de muestra se realizó anamnesis completa. Los profesionales tratantes les solicitaron a los pacientes diferentes serologías. Los casos de uretritis fueron notificados de acuerdo al protocolo de notificación de ITS del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Posteriormente, los pacientes fueron invitados a participar de este estudio para lo cual firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Polo Hospitalario (CIEIS) y se les pidió que recolectaran el primer chorro de orina (10ml) en frascos nuevos, estériles provistos por los investigadores.

Las muestras obtenidas se conservaron a 4°C en heladera y antes de las 48 horas se trasladaron al Instituto de Virología de la Universidad Nacional de Córdoba, donde fueron transferidas a recipientes de 15 ml estériles para su procesamiento. Cada muestra se fraccionó en dos alícuotas; una para el método rápido y otra para las técnicas de biología molecular.

**“Test” Rápido:** Las muestras fueron estudiadas mediante un inmunoensayo rápido para la detección cualitativa directa del antígeno LPS de *C. trachomatis* (Clearview® Chlamydia MF), según las especificaciones del fabricante.

<b>TABLA 1</b>	
Interpretación de la información de este método:	
Resultado positivo	Aparición de una línea en la ventana de resultados del equipo en 15 minutos.
Resultado negativo	No aparece ninguna línea en la ventana de resultados del equipo en 15 minutos.
Control interno de la muestra	La aparición de una línea en la ventana de control en 15 minutos indica que la prueba se ha realizado correctamente.
Control positivo del equipo	Aparición de una línea en la ventana de resultados del equipo en 15 minutos.

**Extracción de Ac. Nucleicos:** Posterior al “test” rápido, se realizó una extracción de ADN genómico utilizando AccuPrep® Genomic DNA Extraction Kit (Bioneer) según las indicaciones de sus fabricantes.

**Reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) de *C. trachomatis*:** Se utilizó Hemi Nested-PCR con los cebadores A1, A2 y PCTM3 dirigidos contra el gen *ompA* y CTP1/CTP2 dirigidos contra el gen codificador del plásmido críptico [29]. Los cebadores usados se muestran en la tabla 1. Los detalles de la reacción fueron publicados por Walboomers et al [39].

TABLA 2				
	Cebadores	Tamaño amplicon (pb)	N° de ciclos	Temperatura "annealing" (°C).
PCR gen <i>ompA</i>	<b>SeroA1 5'ATGAAAAA ACTCTTGAAATCGG3'</b>	1100	49	55
Hemi Nested-PCR	<b>SeroA2 5'TTTCTAGATCTTCATTCTTGTT3'</b> se mantiene Sero A2 y se utiliza PCTM3 <b>5'TCCTTGCAAGCTCTGCCTGTGGGGAATCCT3'</b>	1045	49	55
PCR gen Plásmido	<b>CTP1 5'TAGTAACTGCCACTTCATCA3'</b> <b>CTP2 5'TTCCCCTTGTAATTCGTTGC3'</b>	201	40	55

**Visualización de los productos de PCR:** Los productos de PCR se visualizaron por medio de electroforesis en gel de agarosa, teñido con Bromuro de Etidio y observado en transiluminador de UV.

**Determinación de los genotipos de *C. trachomatis* por el polimorfismo de los fragmentos de restricción (RFLP):** Se utilizaron 10 µl de los productos de PCR positivos para *C. trachomatis*, que fueron digeridos con 2,5 U de la enzima de restricción *AluI*. Las muestras fueron analizadas en un gel al 7% de poliacrilamida, revelado con tinción de plata (foto 1) [39].

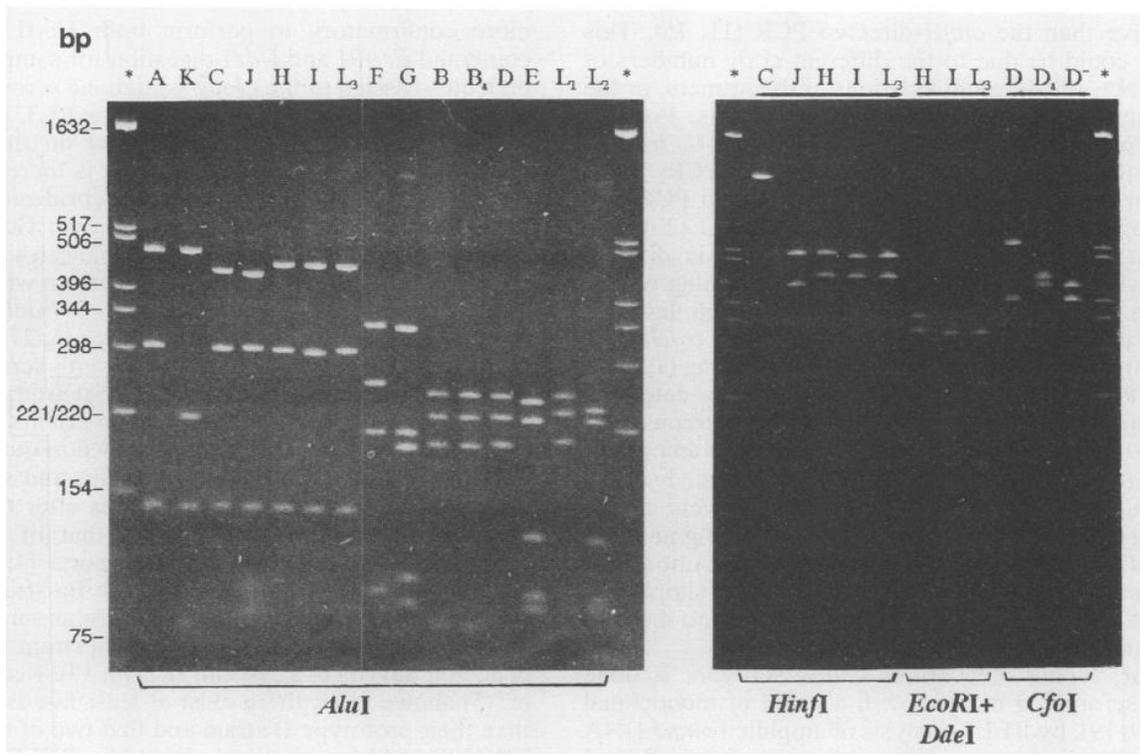


Foto 1: Patrones de referencia de los diferentes genotipos de *C. trachomatis*. (Walboomers et al 1993)

**Análisis estadístico:** Los datos fueron procesados y tabulados; al ser un estudio Observacional, Descriptivo Simple, se realizó un análisis de estadística descriptiva. Las variables discretas se describieron en porcentajes con un intervalo de confianza del 95%. Las variables continuas normales se describieron en medias y desvíos estándar y las no normales en medianas y rangos. Se utilizó el programa Epi info versión 7.

## RESULTADOS

Se obtuvieron muestras de primer chorro de orina de un total de 50 pacientes de sexo masculino que acudieron a la guardia central del Hospital Rawson de la Ciudad de Córdoba, refiriendo síntomas de uretritis, entre los meses de agosto a diciembre de 2015.

Se obtuvo información demográfica a partir de la historia clínica de 43 pacientes participantes en el estudio. Estos presentaban edades comprendidas entre los 18 y 75 años, con una media de edad de 30 años. El nivel educativo alcanzado por los pacientes según lo referido en la historia clínica refleja un porcentaje mayoritario de pacientes con secundario incompleto (67,4%) y en segundo lugar por aquellos que completaron estudios secundarios (13,9%). Estos datos se presentan en la Tabla 3 y Figura 1.

TABLA 3			
Nivel Educativo (n=43)			
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	IC (Intervalo de confianza)
Primario incompleto	1	2,3%	0,06% - 12,29%
Primario completo	1	2,3%	0,06% - 12,29%
Secundario incompleto	29	67,4%	51,46% - 80,92%
Secundario completo	6	14%	5,30% - 27, 93%
Universitario incompleto	1	2,3%	0,06% - 12,29%
Universitario completo	5	11,7%	3,89% - 25,08%

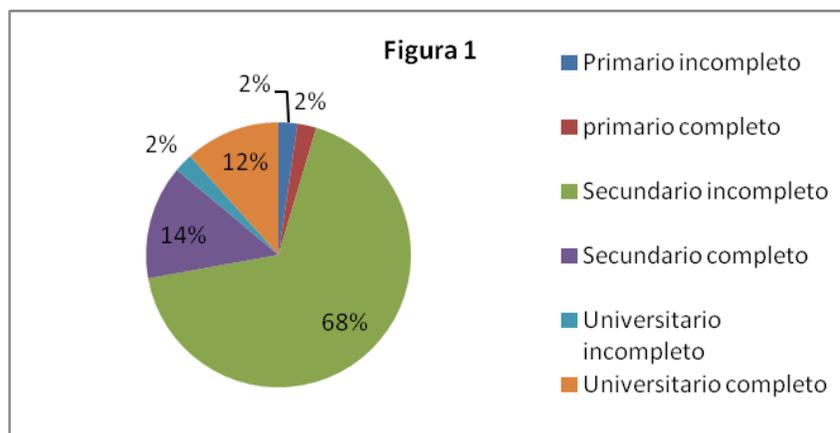


Figura 1: Se muestra gráficamente el nivel educativo de los pacientes que formaron parte del estudio.

Los pacientes manifestaron haber mantenido relaciones sexuales con una media de 2 parejas en los últimos 6 meses.

En cuanto a los motivos de consulta que configuran el cuadro de uretritis, un 13,9% (n=6) de los pacientes estudiados refirió presentar disuria; 16,3% (n=7) refirió exudado uretral y 2,3% (n=1) presentó prurito uretral. Se presentaron las siguientes asociaciones de síntomas: el 62,8% (n=27) de los pacientes refirió presentar disuria asociada a exudado uretral. El 2,3% (n=1) refirió disuria y prurito uretral y 2,3% (n=1) refirió exudado uretral asociado a prurito uretral. (Tabla 4, figuras 2 y 3).

TABLA 4			
Motivos de consulta (n=43)			
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	IC
Disuria	6	13,9%	5,30% - 27,93%
Exudado uretral	7	16,3%	6,81% - 30,70%
Prurito uretral	1	2,3%	0,06% - 12,29%
Disuria+ exudado uretral	27	62,9%	46,73% - 77,02%
Disuria+ prurito uretral	1	2,3%	0,06% - 12,29%
Exudado uretral+ prurito	1	2,3%	0,06% - 12,29%

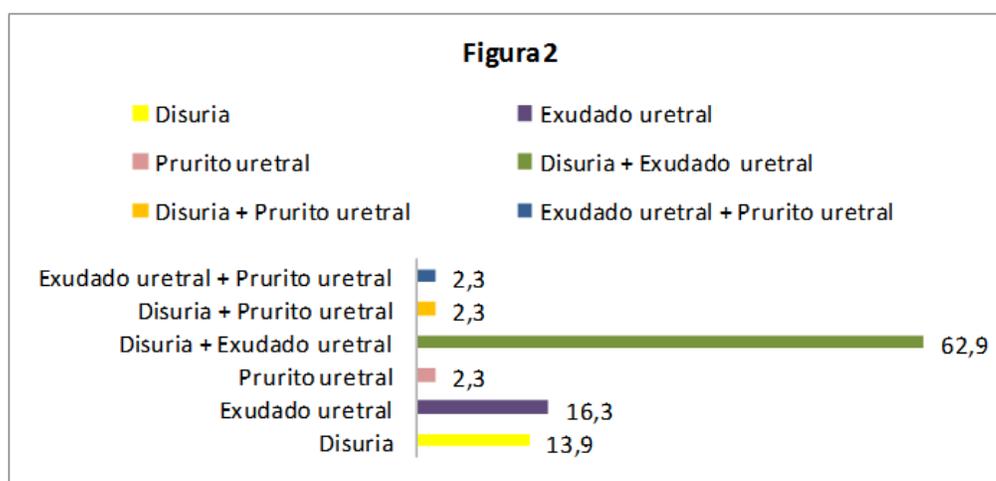


Figura 2: Sintomatología más prevalente de los pacientes estudiados.

Se realizó una prueba de sensibilidad del inmunoensayo rápido para la detección cualitativa directa del antígeno LPS de *Chlamydia spp.* (Clearview® Chlamydia MF), utilizando muestras con diferentes niveles de dilución del antígeno del genotipo L2 434/Bu de *C. trachomatis* que determinó que la mínima concentración del antígeno detectable por dicho método se encuentra en 50 UFI (Foto 2).



Foto 2: Se muestran los resultados de la prueba de sensibilidad del test inmunoensayo rápido para la detección cualitativa directa del antígeno LPS de *Chlamydia* (Clearview® Chlamydia MF)

Las muestras obtenidas fueron estudiadas mediante el inmunoensayo rápido para la detección cualitativa directa del antígeno LPS de *Chlamydia* (Clearview® Chlamydia MF) identificándose 7 muestras con resultado dudoso con posterior resultado negativo en la PCR y 43 negativos mediante inmunoensayo de los cuales se obtuvieron 4 resultados positivos por la Técnica de reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) (figura 3). Se halló la presencia de *C. trachomatis* en el 8% (IC: 2,22% - 19,23%) de los pacientes estudiados, por las técnicas de amplificación del ácidos nucleicos.

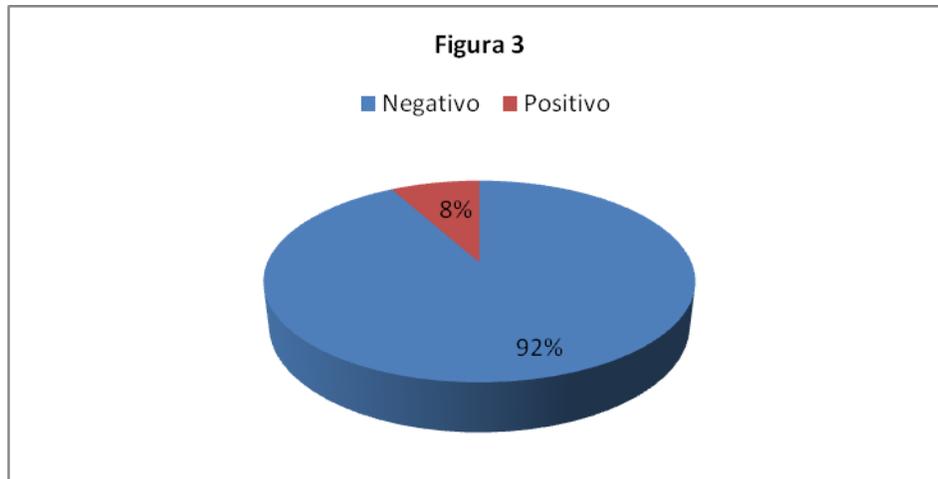


Figura 3: Resultados arrojados por los métodos de biología molecular.

Los pacientes cuyas muestras de orina fueron positivas para *C. trachomatis* por PCR presentaron un rango de edades entre los 22 y 42 años con una media de edad de 27 años.

Con respecto al nivel educativo de los pacientes positivos, el 75% de estos pacientes no concluyó sus estudios secundarios y un 25% si lo hizo ( $p= 0,21$ ) (figura 4). La media de parejas sexuales en los últimos 6 meses fue de 2. El 50% de los pacientes positivos declaró una orientación sexual homosexual o bisexual ( $p=0,05$ ), el 50% restante refirió una orientación heterosexual.

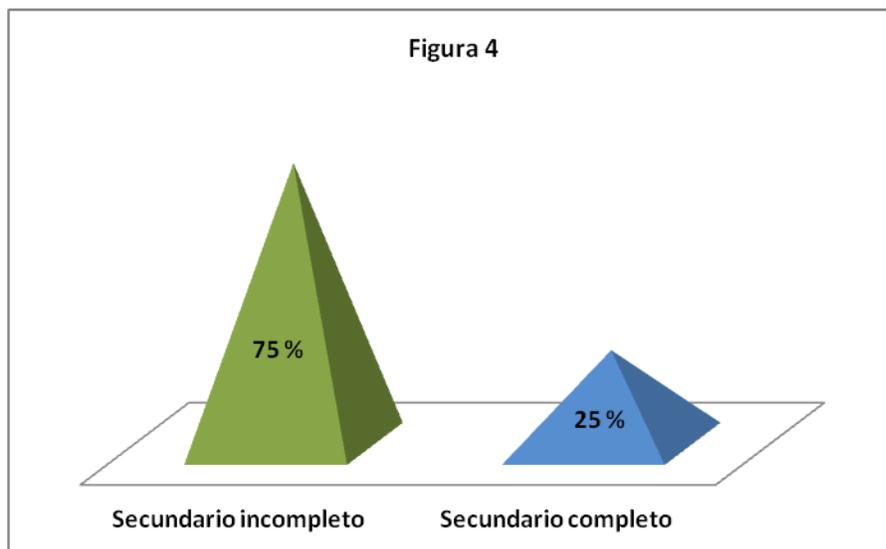


Figura 4: Se muestra el nivel educativo de los pacientes infectados por *C. trachomatis*.

La sintomatología referida por los pacientes cuyas muestras fueron positivas para *C. trachomatis* fue en un 50%, disuria asociada a exudado uretral ( $p= 0,5$ ) mientras que un 25%

refirió sólo disuria ( $p= 0,5$ ) y el 25% restante sólo exudado uretral ( $p= 0,5$ ) (figura 5). No se observó asociación estadísticamente significativa de la infección por *C. trachomatis* a un solo síntoma de la uretritis.

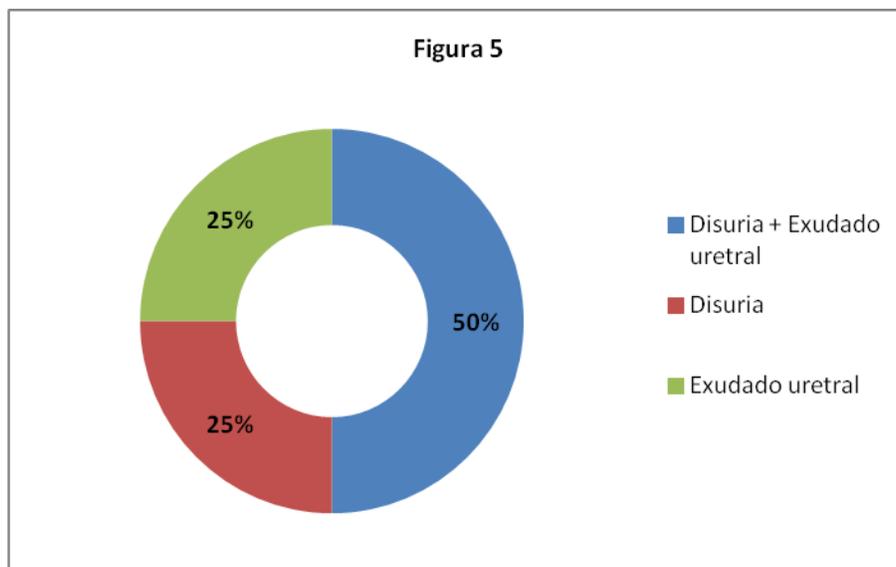


Figura 5: Se muestra la sintomatología prevalente en pacientes con infección por *C. trachomatis*

Se determinó coinfección con *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en un paciente.

En la totalidad de las muestras positivas ( $n=4$ ) se amplificó la secuencia del plásmido críptico de *C. trachomatis* y sólo en dos casos fue posible amplificar la secuencia del gen *ompA* de esta bacteria.

En ambas muestras se identificó el genotipo E de *C. trachomatis* (Tabla 5 y Foto 3). Es importante destacar que ambos pacientes presentaron, al momento de la consulta, disuria y exudado uretral.

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Total de muestras estudiadas (n)	50	100%
Plásmido positivo	4	8%
Gen <i>ompA</i> positivo	2	4%
Coinfección con <i>N. gonorrhoeae</i>	1	2%
Genotipo E detectado	2	4%

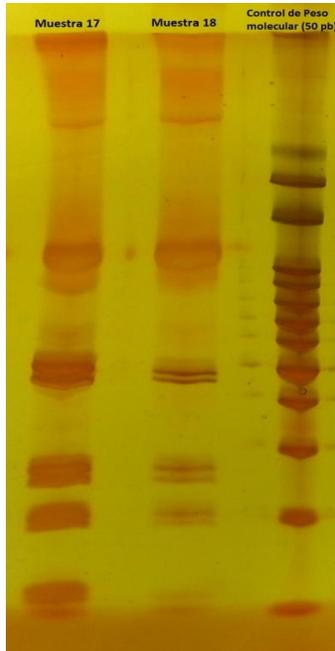


Foto 3: Imagen de gel al 7% de poliacrilamida, revelado con tinción de plata de las muestras positivas para MOMP

Un 32,5% de los pacientes manifestó haber recibido algún tipo de tratamiento antibiótico previo a la consulta médica, siendo todos ellos negativos para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* (figura 6).

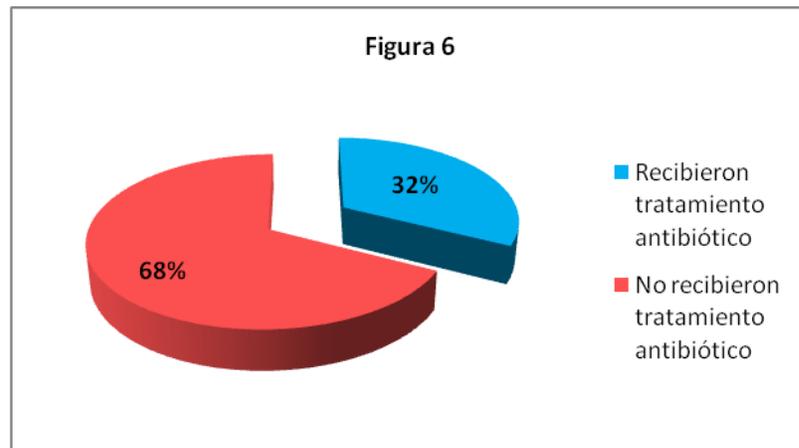


Figura 6: Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo a la consulta por *C. trachomatis*

## DISCUSIÓN

Las ITS causan una considerable morbilidad y mortalidad tanto en adultos como en recién nacidos y aumentan el riesgo de transmisión de VIH [40]. Constituyen una enorme carga sanitaria y económica, especialmente para los países en vías de desarrollo donde representan el 17% de las pérdidas económicas ocasionadas por problemas de salud [40].

Anualmente unos 357 millones de personas contraen alguna de las siguientes ITS: clamidiasis, gonorrea, sífilis o tricomoniasis. Todas ellas figuran entre los principales motivos de consulta de personas adultas en centros de atención médica y son infecciones curables [41].

Existen algunos aspectos demográficos y conductuales de la población que presentan una fuerte asociación con el riesgo de adquirir ITS. En primer lugar podemos afirmar que este tipo de infecciones es más frecuente en la población joven. Existe una vasta evidencia en este sentido: el 50% de los casos anuales de ITS en los EE.UU se presenta en jóvenes de entre 15 y 24 años [42]. Un estudio desarrollado en la India durante el 2016 concluyó que la mayor parte de los pacientes que integraban grupos de riesgo eran jóvenes en edad reproductiva de entre 25 y 30 años de edad [48]. Nuestros resultados coincidieron en que la media de edad de los pacientes con uretritis por *C. trachomatis* fue de 27 años.

Otro de los aspectos asociados a la vulnerabilidad de la población a adquirir alguna ITS es el bajo nivel educativo, tal como podemos concluir a partir de los datos obtenidos por el presente trabajo, entre los que se destaca que la mayoría de los pacientes con uretritis no habían concluido los estudios secundarios. Algo similar fue referido por Sathyanath y Rashmi en su estudio desarrollado en clínicas de ITS en la India, donde un porcentaje mayoritario de los pacientes que asistieron a dichos centros de salud no habían culminado este nivel educativo [40].

Tener más de una pareja sexual o una nueva pareja en los últimos 6 meses, constituye una conducta de riesgo, tal como ha sido demostrado en estudios desarrollados en países en vías de desarrollo [43, 44]. Esta tendencia puede identificarse entre los participantes de nuestro estudio, quienes refirieron de forma mayoritaria el antecedente de haber mantenido relaciones sexuales con una media de 2 parejas sexuales en los últimos 6 meses.

Por último, cabe mencionar otros factores de riesgo que han sido asociados a las ITS tales como la condición de soltero, residencia en un área urbana, ITS previas, uso de drogas ilícitas, contacto con trabajadores sexuales y violencia de género [44].

La identificación de los factores de riesgo que favorecen la transmisión de estas infecciones resulta esencial para diseñar estrategias de “screening” que permitan establecer la magnitud del problema en nuestro medio y faciliten alcanzar las metas de un diagnóstico precoz y disminución de la diseminación de las mismas. No se debe soslayar, además, que este tipo de patologías puede generar complicaciones principalmente en la fertilidad, facilitar la transmisión del VIH y ocasionar importantes costos para el sistema de salud [45].

Los varones incluidos en nuestro estudio refirieron síntomas de uretritis, entre los cuales se destaca por su mayor frecuencia la asociación de disuria y exudado uretral (63%) seguida en frecuencia por la presencia de exudado uretral aislado (16%). El predominio de esta asociación de síntomas podría deberse a la presencia de más de un agente etiológico bacteriano como responsable de estos cuadros clínicos; como *Mycoplasma genitalium* [46], cuya detección no forma parte del propósito de este trabajo.

Cada año se registran 131 millones de nuevas infecciones por *C. trachomatis*, por lo cual ha sido considerada como la ITS de origen bacteriano más prevalente a nivel mundial [47]. En los EE.UU, la infección por *C. trachomatis* es la ITS bacteriana más común con aproximadamente 3 millones de casos por año [44] mientras que según informes del Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC), la tasa europea de casos confirmados en el año 2014 fue de 185 cada 100.000 habitantes, registrando un incremento en el número de casos respecto de los últimos años [48].

Nuestro objetivo de aportar mayor información sobre esta ITS en varones cobra importancia a partir de dos aspectos: en primer lugar, se conoce que *C. trachomatis* es transmitida más eficientemente del varón a la mujer [44]; además numerosos estudios han determinado prevalencias superiores en mujeres [49, 44, 50], grupo en el cuál las complicaciones derivadas de esta infección pueden generar importantes complicaciones y secuelas reproductivas. Por lo tanto el rol del varón en la infección genital por *C. trachomatis* es clave en la diseminación de la bacteria.

La presencia de uretritis por *C. trachomatis* en los varones sintomáticos que participaron de nuestro estudio fue de un 8%. Este dato reviste un gran interés si se considera que existe información disponible acerca de la infección asintomática por *C. trachomatis* en el hombre pero hasta el momento sólo existen escasas investigaciones desarrolladas en Europa relativas a las uretritis sintomáticas.

Esta prevalencia resulta semejante al 7,4% establecido por un estudio sobre jóvenes sintomáticos que asistieron a clínicas de salud sexual y reproductiva en Cataluña, España. Dicho estudio determinó, además, un incremento de la prevalencia de un 5,8% a 7,4% en 3 años, reflejando una tendencia ascendente en la presencia de la infección por *C. trachomatis* en aquel país [48]. Sin embargo, la prevalencia detectada por nuestro trabajo es inferior al 12% que Falk et al. establecieron en una población de varones sintomáticos y asintomáticos que asistieron a clínicas de ITS en Örebro, Suecia; considerando especialmente que la diferencia podría deberse en primer lugar a diferencias poblacionales y al hecho de que dicho estudio se realizó a partir de muestras de pacientes seleccionados en base a ciertos criterios de inclusión. Estos criterios fueron: haber referido relaciones sexuales sin protección en el extranjero, presencia de descarga purulenta, relaciones sexuales sin protección entre hombres y parejas de individuos notificados de infección gonocócica [46]. Nuestro trabajo, en cambio, incluyó a individuos que consultaron en un hospital de la ciudad de Córdoba por presentar síntomas compatibles con uretritis.

La infección uretral asintomática por *C. trachomatis* en varones sólo representa un 25% del total de los casos de esta ITS [29, 2]. En este sentido, Cuffini et al. determinaron una prevalencia de un 4,1% en varones asintomáticos de la ciudad de Córdoba, Argentina [29]. Esto representa aproximadamente la mitad de la prevalencia hallada por este trabajo en varones sintomáticos, lo cual respalda el predominio de la presentación sintomática de la infección genital por *C. trachomatis* en varones.

Un aspecto a considerar es que el tamaño de la muestra estudiada en el presente trabajo (n=50) resulta inferior al estudiado por la mayoría de los estudios comparables que han sido desarrollados tanto en el país como en el extranjero, por lo que sería valioso extender el alcance de esta investigación para otorgar mayor significancia a estos resultados.

Con respecto a las características demográficas y factores de riesgo observados en aquellos pacientes que resultaron positivos para *C. trachomatis* en nuestro estudio, podemos afirmar que no existen diferencias notables con los factores de riesgo que han sido asociados con las ITS en general. Este grupo se caracterizó por presentar una media de edad de 27 años, por lo que estos individuos se encuentran dentro de la población joven sexualmente activa.

Según la monitorización de la prevalencia de *C. trachomatis* que se introdujo en Cataluña en 2007 y que incluye datos bioconductuales de los pacientes que son diagnosticados con infecciones genitales por *C. trachomatis*, se conoce que los grupos de jóvenes de edades más

tempranas, entre los 16 y 18 años, presentan mayores prevalencias de esta ITS, hecho que también ha sido reflejado por informes del ECDC en el resto de Europa [48]. Los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron mayores de 18 años, lo cual imposibilita efectuar una comparación más específica en este sentido.

Cuffini et al. Identificaron una asociación entre el hecho de poseer un bajo nivel socioeconómico con la presencia de *C. trachomatis* en adolescentes de la ciudad de Córdoba [29]. A partir de la evaluación de otros factores de riesgo se observó en el presente estudio que los pacientes positivos para *C. trachomatis* presentaron de forma mayoritaria un bajo nivel educativo y una media de 2 parejas sexuales en los últimos 6 meses, no encontrándose una diferencia significativa entre los pacientes positivos para esta bacteria y el resto de los pacientes participantes. Esto encuadra con el perfil de factores de riesgo que caracteriza a este tipo de ITS [51, 44, 40]. No obstante, se halló una diferencia significativa entre los pacientes positivos para *C. trachomatis* que manifestaron mantener relaciones sexuales heterosexuales y aquellos que refirieron relaciones sexuales homosexuales, confirmando que estos últimos representan un grupo de riesgo para esta ITS tal como expresan numerosos estudios desarrollados en EE.UU y Europa [22, 23].

Respecto de la presentación clínica de la infección uretral por este microorganismo, no se han establecido aún los factores que determinan que la misma sea sintomática o asintomática. Algunos estudios sugieren que la selección y adaptación de los genotipos más prevalentes en individuos asintomáticos podrían explicar esta forma de presentación de la infección [29]. Una investigación desarrollada recientemente en China determinó, “in vitro”, que las citoquinas IL-22 y TNF- $\alpha$  derivados de las células Th22 podrían ser importantes para sostener el epitelio genital y preservar la barrera epitelial de la uretra durante la infección por *C. trachomatis*, influyendo en la expresión clínica de esta ITS [52].

La sintomatología más sugestiva de la presencia de *C. trachomatis* entre los pacientes que resultaron positivos en nuestro estudio fue la asociación de exudado uretral y disuria. Si bien este dato resulta de utilidad para facilitar el diagnóstico etiológico de la uretritis, presenta dos inconvenientes: en primer lugar, la asociación de síntomas ha sido asociada a la coexistencia de microorganismos cuya detección no forma parte del propósito de este trabajo, como *Mycoplasma genitalium* [46]. Por otra parte, el reducido tamaño muestral del grupo de pacientes positivos para

*C. trachomatis* en el presente estudio (n=4) dificulta establecer consideraciones significativas al respecto.

La importancia del abordaje de la uretritis por *C. trachomatis* desde una perspectiva de salud pública tiene uno de sus principales fundamentos en las múltiples complicaciones y secuelas que esta bacteria puede generar en la salud sexual y reproductiva, principalmente de la mujer. La infección gonocócica y clamidial no tratada podría resultar en EPI, la cual puede conducir a infertilidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico en 10 a 20% de los casos [44]. Se ha determinado que el tratamiento oportuno de la infección por *C. trachomatis* puede reducir en un 50% la incidencia de EPI, una de las complicaciones más frecuentes en mujeres, y con ello sus consecuencias en la fertilidad [29]. Uno de los objetivos centrales del presente trabajo consistió en el estudio del rendimiento de las técnicas de laboratorio para el diagnóstico de *C. trachomatis* en muestras de primer chorro de orina. Del procesamiento de dichas muestras por PCR surge que la detección del plásmido críptico de esta bacteria (8%) fue superior a la Hemi Nested PCR del gen *ompA* (4%). Esta diferencia podría ser atribuible a una mayor sensibilidad de la PCR orientada al plásmido críptico, fenómeno que ya ha sido descrito en otros estudios [53]. Se conoce que dicho plásmido, de función desconocida, no está presente en al menos 22 cepas de *C. trachomatis*, lo cual plantea la posibilidad de falsos negativos. Sin embargo, investigaciones desarrolladas en nuestro medio no han detectado la circulación de dichas cepas en nuestra región [29, 54].

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, en particular la PCR que utiliza muestras no invasivas, aumentan la sensibilidad en el diagnóstico de las infecciones clamidiales, ya que detectan de 1 a 10 microorganismos por muestra de orina e incrementan hasta en un 40%, la identificación de los casos asintomáticos con una sensibilidad de 90–95% y una especificidad de 98-99% [55]. Este rendimiento posiciona a la PCR como el “gold standard” en la detección de *C. trachomatis* frente a otras técnicas disponibles.

La evaluación de la utilidad y desempeño de los “tests” rápidos para la detección de *C. trachomatis* efectuada en el presente trabajo determinó una sensibilidad nula frente a las muestras estudiadas y un saldo de 4 falsos negativos, lo cual resulta desalentador y genera fuertes cuestionamientos respecto del potencial de estos dispositivos como herramienta diagnóstica de elección en programas de “screening” de infecciones por *C. trachomatis*. Además, varios estudios previos han determinado deficiencias en la sensibilidad y especificidad de estos “tests” [34, 35] A pesar del bajo número de muestras estudiadas, este es el primer estudio en nuestra provincia que

compara los resultados obtenidos por un equipo de diagnóstico rápido en relación a las técnicas que amplifican dos regiones (gen *ompA* y plásmido críptico) del ácido nucleico de *C. trachomatis*.

Respecto del tratamiento antibiótico que recibieron los pacientes con uretritis que participaron en este estudio, el mismo concuerda con lo establecido por el CDC en sus más recientes guías para el tratamiento de las ITS con un criterio sindrómico [16]. Sin embargo, algunas investigaciones recientes han establecido que el régimen de monodosis de 1g de azitromicina ha fallado en erradicar las cepas de *M. genitalium* con el gen de rRNA mutante 23S en algunos casos de uretritis no gonocócica, proponiendo como alternativa quinolonas que aún no se encuentran disponibles en nuestro país [56]. Esto no debería perderse de vista para el desarrollo futuro de esquemas antibióticos para uretritis en abordajes sindrómicos.

Por último, resulta de gran importancia evaluar una estrategia preventiva que conduzca a una reducción de la prevalencia de las uretritis por *C. trachomatis* y sus posibles complicaciones tanto en varones como en mujeres. En este sentido, la experiencia acumulada a través de los programas de “screening” vigentes en países del hemisferio norte demuestra que el beneficio más precoz de dichos programas consiste en un conocimiento más preciso de la prevalencia de esta ITS en la población, fenómeno al que abonamos con el presente estudio y aquellos desarrollados en individuos asintomáticos de la ciudad de Córdoba, Argentina. Un pilar fundamental de estos programas radica en el desempeño de las técnicas diagnósticas de laboratorio, de las cuales la PCR demuestra ser la más adecuada. La importante prevalencia de *C. trachomatis* en varones asintomáticos, aunque inferior que la hallada en aquellos individuos que refieren síntomas, lleva a considerar que la estrategia vigente en nuestro medio, es decir, el manejo sindrómico de los pacientes con uretritis, podría ser insuficiente para limitar la diseminación de *C. trachomatis*. La OMS ha establecido que esta estrategia puede resultar, en algunos casos, en sobretratamiento resultando en recursos desperdiciados o, en otros casos, en tratamiento insuficiente cuando la infección asintomática es común [40].

La importante tasa de automedicación con antibióticos referida por los pacientes participantes en nuestro estudio alerta acerca de la necesidad de desalentar esta práctica por su contribución al desarrollo de resistencia bacteriana y las dificultades diagnósticas que puede acarrear.

Acercas de las estrategias preventivas, el uso de preservativo surge como un recurso imprescindible en la prevención de la infección por *C. trachomatis* y de otras ITS. Así lo han

determinado estudios desarrollados en trabajadoras sexuales peruanas y adolescentes afroamericanas, evidenciando una reducción significativa de la incidencia de ésta y otros agentes bacterianos de transmisión sexual con el uso del preservativo [44]. Un Estudio efectuado en países en vías de desarrollo reveló una reducción significativa en la prevalencia de sífilis, gonorrea e infección por *C. trachomatis* en varones y mujeres que refirieron un uso consistente de preservativo [44].

Otro eje determinante en la prevención de la infección genital por *C. trachomatis* y de las ITS en general es la consejería en salud sexual y reproductiva, cuya eficacia parece estar relacionada con la manera en que es llevada a cabo. Al respecto de este último aspecto, el grupo de trabajo de servicios preventivos de los EE.UU recomienda consejería conductual intensiva, caracterizada por múltiples sesiones de varias horas, a menudo ofrecida de forma grupal, con énfasis en jóvenes y adultos integrantes de grupos de riesgo [44].

Un correcto abordaje de esta ITS en varones reduciría no sólo las repercusiones en la fertilidad y salud reproductiva de este grupo sino también la diseminación de la bacteria entre la población femenina y eventualmente reducir la transmisión al recién nacido.

## CONCLUSIONES

La presencia de *C. trachomatis* en varones con uretritis atendidos en la guardia del Hospital Rawson de la ciudad de Córdoba fue del 8%; es para destacar que presentaron de forma mayoritaria un bajo nivel educativo; esto reviste importancia si tenemos en cuenta que el nivel secundario es donde los jóvenes reciben la información acerca de la prevención de las ITS. Además, el 50% de ellos declaró una orientación sexual homosexual o bisexual.

El análisis de los resultados de los métodos de biología molecular versus un equipo de diagnóstico rápido de *C. trachomatis* determinó una sensibilidad nula de este último frente a las muestras estudiadas y un saldo importante de falsos negativos, por lo cual no debería considerarse a estos dispositivos como herramienta diagnóstica de elección de las infecciones por *C. trachomatis*.

Se identificó la circulación del genotipo E de *C. trachomatis* asociado a los síntomas de disuria y exudado uretral en esta población masculina con uretritis.

Este es el primer estudio en nuestra provincia que informa sobre la presencia de *C. trachomatis* y sus genotipos en varones con uretritis, analizando la información bioconductual y clínica de los pacientes. Consideramos que los resultados deberían ser tenidos en cuenta para la resolución del problema abordado y que favorecería a la población en general, mejorando la calidad de vida de los pacientes diagnosticados y tratados oportunamente, además de aportar datos sobre la epidemiología molecular de esta bacteria para futuras formulaciones vacunales.

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo fue financiado como parte de un proyecto clase A de SecyT UNC (203/2014). Cuenta además con una Beca de Estímulo a las Vocaciones Científicas del Consejo Interuniversitario Nacional (otorgada mediante la resolución P. Nº 318/15).

Los autores desean expresar un profundo agradecimiento a la Vicedirectora del Hospital Rawson, Dra. Adriana Moriena; al Dr. Luis Kremer, a la Dra. Sabrina Penco y a los residentes de Infectología del Hospital Rawson, personal del Laboratorio Central del Hospital Rawson.

## REFERENCIAS

1. Hammerschlag MR. The intracellular life of chlamydiae. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002; 13: 239-248.
2. Peñas Espinar C, Parrilla Vallejo M, Sojo Dorado J, Suárez Barrenechea AI, Muniáin Ezcurra MA. Infecciones causadas por *Chlamydia trachomatis* y micoplasmas genitales. *Med.* 2014; 11:3018-3023.
3. Vorimore F, Hsia RC, Huot-Creasy H, Bastian S, Deruyter L, Passet A et al. Isolation of a new *Chlamydia* species from the feral sacred ibis (*Threskiornis aethiopicus*): *Chlamydia ibidis*. *PLoS One.* 2013; 8(9): 74823.
4. Sachse K, Laroucau K, Riege K, Wehner S, Dilcher M, Creasy H et al. Evidence for the existence of two new members of the family Chlamydiaceae and proposal of *Chlamydia avium* sp. nov. and *Chlamydia gallinacea* sp. nov. *Syst Applied Microbiol.* 2014; 37(2): 79-88.
5. Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology.* Vol 4. Baltimore: Williams and Wilkins Co. 2010; p. 843-846.
6. Nguyen BD, Cunningham D, Liang X, Chenc X, Toone EJ, Raet C et al. Lipooligosaccharide is required for the generation of infectious elementary bodies in *Chlamydia trachomatis*. *PNAS.* 2011; 108: 10284-10289.
7. Ortiz L, Demick KP, Petersen JW, Polka M, Rudersdorf RA, Van der Pol B et al. *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein (MOMP) epitopes that activate HLA class II-restricted T cells from infected humans. *J Immunol.* 1996; 10:4554-4567.
8. Alonso R, Galán JC, Gutiérrez Fernández J, Rodríguez-Domínguez M, Salinas J, Sanbonmatsu Gámez S. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Chlamydia spp.* y especies relacionadas. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2012; (44): 1-43.
9. Peipert JF. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med.* 2003; 349(25):2424-2430.
10. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of Sequelae after *Chlamydia trachomatis* Genital Infection in Women. *J Infect Dis.* 2010; 201: 134-155.
11. Howie SE, Horner PJ, Horne AW. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: known unknowns. *Discov Med.* 2011; 62:57-64.
12. Brill JR. Diagnosis and treatment of urethritis in men. *Am Fam Physician.* 2010; 81(7):873-878.

13. Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Inf Dis*. 2005; 41(1):67-74.
14. Aitken RJ, Baker MA, Sawyer D. Oxidative stress in the male germ line and its role in the etiology of male infertility and genetic disease. *Reprod Biomed Online*. 2003; (7):65–70.
15. Aitken RJ, Buckingham DW, Brindle J, Gomez E, Baker HW, Irvine DS. Analysis of sperm movement in relation to the oxidative stress created by leukocytes in washed sperm preparations and seminal plasma. *Hum Reprod*. 1995; (10):2061–2071.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Atlanta: 2010.
17. Ministerio de Salud de la Nación, Secretaría de Promoción y programas sanitarios. Boletín integrado de vigilancia. N° 291, SE 52. 2015.
18. Fenton KA, Korovessis C, Johnson AM, McCadden A, McManus S, Wellings K et al. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital *Chlamydia trachomatis* infection. *Lancet*. 2001; (358):1851–1854.
19. Miller WC, Ford CA, Morris M, Handcock MS, Schmitz JL, Hobbs MM et al. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA*. 2004; (291):2229–2236.
20. Berry SA, Ghanem KG, Page KR, Gange SJ, Thio CL, Moore RD et al. Increased gonorrhoea and chlamydia testing did not increase case detection in an HIV clinical cohort 1999 – 2007. *Sex Transm Infect*. 2011; 87(6): 469–475.
21. Chauhan M, Sankar KN, Pattman RS. Rectal chlamydia in men attending a GU medicine clinic. *Int J STD AIDS*. 2004; 15: 847.
22. Ciemins EL, Flood J, Kent CK, Shaw H, Rowniak S, Moncada J et al. Reexamining the prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection among gay men with urethritis: implications for STD policy and HIV prevention activities. *Sex Transm Dis*. 2000; 27:249–251.
23. Rompalo AM, Price CB, Roberts PL, Stamm WE. Potential value of rectal-screening cultures for *Chlamydia trachomatis* in homosexual men. *J Infect Dis*. 1986; 153:888–892.
24. Whittington WLH, Collis T, Dithmer-Schreck D, Handsfield H, Shalit P, Woodet RD et al. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus–discordant partnerships among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2002; 35:1010–1007.
25. Lister NA, Smith A, Tabrizi S, Hayes P, Medland NA, Garland S et al. Screening for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in men who have sex with men at male only saunas. *Sex Transm Dis*. 2003; 30:886–889.

26. Phipps W, Stanley H, Kohn R, Stansell J, Klausner JD. Syphilis, chlamydia, and gonorrhea screening in HIV-infected patients in primary care, San Francisco, California, 2003. *AIDS Patient Care STDS*. 2005; 19(8):495-498.
27. Dorantes Peña HG, Uribe Salas FJ, García Cisneros S, Olamendi Portugal ML, Conde González CJ, Sánchez Alemán MA. Prevalencia y factores asociados a las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. *Enferm Infecc Microbiol*. 2011; 31: 46–51
28. Fioravante FC, Alves MD, de Britto Guimarães EM, Turchi MD, Freitas HA et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic Brazilian military conscripts. *Sex Transm Dis*. 2005;32(3):165-169.
29. Cuffini C, Bottiglieri M, Kiguen X, Alonso C, Valdes Deimundo R, Isa MB, et al. Molecular Epidemiology of Genital *Chlamydia trachomatis* Infection in Asymptomatic Adolescent-Young People. *J. Microbiol. Res*. 2012; (4):114-117.
30. Occhionero M, Paniccia L, Pedersen D, Rossi G, Mazzucchini H et al. Prevalencia de la infección por *Chlamydia trachomatis* y factores de riesgo de infecciones transmisibles sexualmente en estudiantes universitarios. *Rev Arg Microbiol*. 2015; 47(1): 9-16.
31. Herrmann B, Egger M. Genital *Chlamydia trachomatis* infections in Uppsala County, Sweden, 1985–1993: declining rates for how much longer? *Sex Transm Dis*. 1995; 22:253–260.
32. Levine WC, Dicker LW, Devine O, et al. Indirect estimation of chlamydia screening coverage using public health surveillance data. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:91–96.
33. LaMontagne DS, Fenton KA, Randall S, Anderson S, Carter P. Establishing the National Chlamydia Screening Program in England: results from the first full year of screening. *Sex Transm Infect*. 2004; (80):335–341.
34. Ferris DG, Martin WH. A comparison of three rapid chlamydial tests in pregnant and nonpregnant women. *J. Fam. Pract*. 1992; (34):593–597.
35. Grossman JH, Rivlin ME, Morrison JC. Diagnosis of chlamydial infection in pregnant women using the Testpack Chlamydia diagnostic kit. *Obstet. Gynecol*. 1991; (77):801–803.
36. Schubiner HH, LeBar WD, Joseph S, Taylor C, Jemal C. Evaluation of two rapid tests for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genital infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 1992; 11:553–556.
37. Stary A. *Chlamydia trachomatis*: Screening Programs and the Nucleic Acid Amplification Assays. *Cl Derm*. 2002; 20:164–169
38. Salas R, Pinto M. Chlamydia trachomatis en recién nacidos de un servicio de neonatología: Cuatro casos. *Rev. Chil. Pediatr*. 2000; 71(5): 423-426.

39. Walboomers JMM, Roosendaal R, van Doornum GJJ, MacLaren DM, Meijer CJL, van den Brule AJC. Direct detection and genotyping of *Chlamydia trachomatis* in cervical scrapes by using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol.* 1993; (31): 1060–1065.
40. Sathyanath SM, Rashmi K. Prevalence and Pattern of Sexually Transmitted Infections/HIV among the High Risk Groups in Dakshina Kannada District (Rural), India. *J Womens Health, Issues Care.* 2016; (5): 1- 2.
41. Centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva n°11: Infecciones de Transmisión Sexual. 2015
42. Dick, B. Preventing HIV/AIDS in young people: a systematic review of the evidence from developing countries. (No. 938). D. A. Ross, & J. Ferguson (Eds.). Geneva: World Health Organization. 2006
43. Caraël M. Sexual behaviour. En: Cleland, J. G., & Ferry, B. Sexual behaviour and AIDS in the developing world. Primera edición. Hong Kong: Taylor & Francis. 1995. p. 75 -121.
44. Gay CL, Cohen MS. Prevention of sexually transmitted infections. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Bloom A. Consultado el 15 de abril de 2016.
45. Asamblea Mundial de la Salud. Prevención y control de las infecciones de transmisión sexual: proyecto de estrategia mundial: informe de la Secretaría. 2006
46. Falk L, Fredlund H, & Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect.* 2004; 80(4), 289-293.
47. Pérez Monrás M, Almanza Martínez C. Clamidas. *Microbiología y parasitología médica. TI. Ciencias Médicas, La Habana.* 2001; 431-432.
48. López-Corbeto E, González V, Bascunyana E, Humet V, Casabona J. Tendencia y determinantes de la infección genital por *Chlamydia trachomatis* en menores de 25 años. *Cataluña 2007-2014. Enf Inf Microbiol Clin.* 2015
49. Desai S, Meyer T, Thamm M, Hamouda O, Bremer V. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* among young German adolescents, 2005-06. *Sex Health.* 2011; 8(1):120-122.
50. Watson EJ, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh PA, Stary A et al. The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. *J Med Microbiol.* 2002; 51(12):1021-1031.
51. Balakrishnan P, Dunne M, Kumarasamy N, Crowe S, Subbulakshmi G, Ganesh AK et al. An inexpensive, simple, and manual method of CD4 T-cell quantitation in HIV-infected individuals for use in developing countries. *JAIDS.* 2004; 36(5), 1006-1010.

52. Zhao X, Zhu D, Ye J, Li X, Wang Z, Zhang L et al. The potential protective role of the combination of IL-22 and TNF- $\alpha$  against genital tract *Chlamydia trachomatis* infection. *Cytokine*. 2015; 73(1): 66-73.
53. Mahony JB, Luinstra KE, Sellors JW, Jang D, Chernesky MA. Confirmatory polymerase chain reaction testing for *Chlamydia trachomatis* in first-void urine from asymptomatic and symptomatic men. *J Clin Microbiol*. 1992; 30(9):2241-2245.
54. Monetti MS, Molina R, Estofan P, Frutos MC, Kiguen AX, Cuffini C et Al. Distribution of *Chlamydia trachomatis* Genotypes in Infertile Patients of Córdoba, Argentina. *Inter J VirolMol Biol* 2013; 2(1): 1-6.
55. Schachter J, Grayston JT. Epidemiology of human chlamydial infections. En: Chlamydial infections. Proceedings of the Ninth International Symposium on Human Chlamydia Infection. International Chlamydia Symposium, San Francisco, California. 1998; 3-10.
56. Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M et al. Male non-gonococcal urethritis: From microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int J Urol*. 2016 Apr; 23(4):325-31.

## ANEXO I

### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### Detección de *Chlamydia trachomatis* en orina.

-Código de Identificación del voluntario:.....

Título del estudio: **EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE *Chlamydia trachomatis* EN VARONES QUE CONSULTAN POR URETRITIS EN UN HOSPITAL DE LA CIUDAD DE CÓRDOBA.**

#### LUGAR DE DESARROLLO DEL ESTUDIO:

Hospital Rawson y Laboratorio de Clamidas y Virus Papiloma Humano, Instituto de Virología "Dr. J.M. Vanella". Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

**Dirección:** Enfermera Gordillo Gómez s/n. Ciudad Universitaria CP: 5016. Córdoba.

**Teléfono:** (0351) 4334022

**Teléfono de contacto durante las 24 hs:** (0351)156566781

**INVESTIGADORES PRINCIPALES:** Dra. Cecilia CUFFINI, Méd. Ana Ximena Kiguen, Ignacio Macris, Méd. María Laura Calvo.

#### **Lea esta información cuidadosamente:**

Usted ha aceptado que su muestra de orina o la de su representado sean utilizadas para la detección de *Chlamydia trachomatis*. Firmar el presente consentimiento, confirma que usted está de acuerdo y desea participar del estudio en este momento. Su participación en la investigación es opcional. Antes de brindar su consentimiento, por favor lea este formulario. Formule tantas preguntas como necesite, para asegurarse que comprende que implicará la participación en esta investigación.

Una vez que ha presentado su consentimiento, aún tiene derecho de retirarse del estudio sin poner en riesgo el seguimiento y/o tratamiento con su médico de cabecera.

Recibirá una copia firmada de este formulario para que la conserve y a la que deberá remitirse si lo necesitara.

## ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO?

Los miembros de la familia *Chlamydiaceae*, son bacterias Gram negativas intracelulares obligadas, que causan un amplio rango de enfermedades.

*Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) es la principal causa de infección de transmisión sexual (ITS) en el mundo. La mayoría de las mujeres infectadas con *C. trachomatis* son asintomáticas; sin embargo esta infección en ocasiones puede causar síntomas como uretritis, cervicitis, endometritis, perihepatitis, salpingitis, entre otras. En mujeres embarazadas, las infecciones clamidiales no tratadas se asocian a abortos, endometritis post parto, rotura prematura de membranas, bajo peso al nacer y transmisión al neonato en el canal del parto.

En contraposición a las mujeres, la infección por *C. trachomatis* es asintomática en el 25% de los hombres infectados y es considerada la causa más frecuente de uretritis no gonocócica. Las complicaciones a las que está expuesta esta población son: epididimitis, prostatitis, infertilidad y Síndrome de Reiter (conjuntivitis, artritis, uretritis y máculas).

Algunos estudios han revelado que los varones infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) presentan un mayor riesgo de infección por *C. trachomatis* que aquellos no infectados.

Además, conociendo que el 30% de las uretritis presentan coinfección *C. trachomatis* – *Neisseria gonorrhoeae*, que el diagnóstico está centrado sólo en la búsqueda de este segundo microorganismo, y que los tratamientos para *C. trachomatis* se dan de manera empírica; podemos decir que el 70% de las uretritis por esta bacteria quedan sin diagnóstico etiológico.

## ¿QUÉ IMPLICA MI PARTICIPACIÓN EN ESTA INVESTIGACIÓN?

Su participación en este estudio significa permitir:

1º) Que las muestras obtenidas (orina) sean utilizadas para detectar *C. trachomatis*.

## ¿COMO SE TOMAN LAS MUESTRAS Y QUE SE HACE CON ELLAS?

**Obtención de las muestras:** Se obtendrá una muestra de primer chorro de orina de cada paciente en tubos estériles que serán provistos por el Instituto de Virología.

**Conservación de las muestras:** Las muestras deberán ser conservadas a 4°C hasta 48 hs.

**Transporte de las muestras:** Una vez tomadas las muestras, los responsables designados del Hospital Rawson avisarán al personal del Instituto de Virología para que ellos transporten las muestras dentro de las 48 hs de tomadas las mismas.

**Informes de resultados:** Los resultados de los estudios de detección de *C. trachomatis* en las muestras de orina le serán informados por el grupo investigador a los profesionales tratantes y éstos últimos, informaran la presencia o ausencia de *C. trachomatis* a los participantes del estudio.

**Eliminación de las muestras:** las muestras obtenidas para el proyecto serán desechadas en bolsas de residuos de patógenos una vez que se hayan realizado las determinaciones.

## ¿DE QUE MANERA MI IDENTIDAD O LA DE MI REPRESENTADO Y LOS RESULTADOS SE MANTENDRÁN CONFIDENCIALES?

Los patrocinadores de este estudio han tomado varias medidas para mantener la confidencialidad de los participantes. Estas se describen a continuación.

### I. Codificación de las muestras de orina

Las muestras no tendrán su nombre ni su dirección en ella.

Cada muestra estará codificada con un número de cuatro cifras que van desde el 0001 al 1000; este número vincula directamente la muestra y los resultados con su nombre. Los profesionales que realicen los análisis de laboratorio no conocerán su identidad a partir de este número de código. Las autoridades regulatorias, los miembros del Comité Institucional de Ética de

la Investigación en Salud (CIEIS) y los investigadores pueden acceder a la lista. Esto es para asegurar que el estudio esté realizado en forma correcta. Al firmar el formulario de consentimiento informado, está autorizando esta revisión.

## **II. Acceso Restringido a las muestras de orina**

El Instituto de Virología “Dr. J.M.Vanella” Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba controlará y guardará las muestras en una habitación segura. Sólo se permitirá la entrada a personal autorizado. Sólo podrán tener acceso a la misma, la Dra. Cecilia Cuffini, Med. Esp. En Microbiología Clínica Ximena Kiguen, Practicante Ignacio Macris

## **III. Acceso Restringido a los Resultados**

Los resultados de los análisis de laboratorio serán almacenados por los investigadores principales en registros de papel y electrónico. No será identificado por su nombre en estos registros. Sus resultados sólo serán rotulados con un número de código. Esto es para proteger su privacidad. Sus resultados serán guardados tanto tiempo como sea necesario.

Sólo las siguientes personas pueden conocer los resultados de sus análisis:

- i. la Dra. Cecilia Cuffini, Med. Ana Ximena Kiguen e Ignacio Macris
- ii. Los miembros del Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS) (aquellos que revisan la conducción de estudios de investigación en seres humanos).
- iii. El Consejo de Evaluación Ética de Investigación en Salud (CoEIS).
- iv. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Los resultados de las muestras pueden ser publicados o agregados a bases de datos públicas. También pueden ser discutidos, analizados y publicados en reuniones públicas. Ninguna presentación o publicación identificará su nombre. Los resultados del estudio están protegidos de acuerdo a lo previsto en las “Pautas internacionales para la Investigación Biomédica

en Seres Humanos” de la Organización de la Salud, en la ley Nacional 25326 de Protección de Datos Personales.

Se le informa que la presente investigación se realizará conforme los criterios éticos de declaración de Helsinki y sus modificaciones.

#### **IV. Almacenamiento del Consentimiento Informado**

Los Investigadores principales guardarán su formulario de consentimiento informado de *Epidemiología molecular de Chlamydia trachomatis en varones que consultan por uretritis en la Ciudad de Córdoba*. Las personas que tienen acceso a su Historia Clínica no sabrán que participó en un estudio de investigación al mirarla. Pueden revisar su consentimiento informado las autoridades regulatorias, los miembros del Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS), el personal del estudio y representantes autorizados por los Patrocinadores. Se le entregará una copia de su formulario de consentimiento informado firmado.

#### **V. Destino de las muestras una vez realizado el Diagnóstico**

Una vez realizadas todas las determinaciones necesarias para llegar al diagnóstico de *C. trachomatis* las muestras serán desechadas en bolsas de residuos patógenos.

#### **¿QUÉ SUCEDE SI LUEGO DECIDO RETIRARME DEL ESTUDIO O RETIRAR A MI REPRESENTADO?**

La participación en el estudio es voluntaria y opcional. Si cambia de parecer o decide que no quiere participar, puede pedir la destrucción de la muestra de orina a los Investigadores Principales. Cualquier resultado de los análisis ya realizados no será borrado. Esto es para proteger la calidad de la investigación. Si decide retirar su participación o la de su representado en esta investigación no afectará la atención y/o tratamiento que usted o el mismo estuviera recibiendo, ni causará ninguna sanción o pérdida de los beneficios a los cuales tuviera derecho.

#### **¿OBTENDRÉ LOS RESULTADOS DE LABORATORIO?**

Los resultados de los estudios de la detección de *C. trachomatis* en las muestras de orina le serán informados por el grupo investigador a los profesionales tratantes y éstos últimos, le informaran la presencia o ausencia de *C. trachomatis* a usted o a su representado. Previo a esto,

los profesionales tratantes habrán instaurado un tratamiento empírico para uretritis consistente en 250mg de Ceftriaxona por vía intramuscular y 1g de Azitromicina por vía oral. Usted será citado para control 7 días luego de efectuado el diagnóstico y tratamiento empírico.

### **¿CUÁLES SON LOS RIESGOS?**

La muestra de orina deberá obtenerse por micción espontánea de los primeros 10-20 ml de orina. La recolección se hará en frasco estéril. Esto no implica ningún riesgo ni molestias para usted.

### **¿SE ME PAGARÁ POR MI PARTICIPACION O LA DE MI REPRESENTADO O POR EL USO DE LOS RESULTADOS?**

No se le pagará por participar en el estudio *de Epidemiología molecular de C. trachomatis en varones que consultan por uretritis en la Ciudad de Córdoba*. No se le pagará por ningún uso de las muestras de orina. Si decide participar, está proporcionando la muestra para ser usada por los investigadores principales.

A su vez, *ninguno de los investigadores y/o colaboradores* recibirán remuneración por parte de los Patrocinadores por la realización de este estudio.

### **CONTACTOS PARA PREGUNTAS**

Ante cualquier consulta los participantes de este estudio podrán comunicarse con la **Dra. Cecilia Cuffini** Instituto de Virología “Dr. J. M. Vanella” Facultad de Cs. Médicas, Enfermera Gordillo Gómez s/n, Ciudad Universitaria, Córdoba, **Tel Lab: 0351-4334022. Med. Esp. en Microbiología Clínica. Ana Ximena Kiguen**, Instituto de Virología “Dr. J. M. Vanella” Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Enfermera Gordillo Gomez s/n. Ciudad Universitaria. CP (5016), Córdoba. **Tel Personal: 0351-156566781. Tel Lab: 0351- 4334022. Tel Hosp. Rawson: 0351-4348755**

Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como Sujeto de Investigación, por favor comuníquese con el **“Comité CIEIS del Niño y el Adulto”**, Bajada Pucará 2025. CP (5000). Coordinador del Comité: **Dr. Daniel David**; Tel.: 0351-4584331. Dir. de e-mail: [cieispolohospitalario@gmail.com](mailto:cieispolohospitalario@gmail.com). **Oficina SERFIS-COEIS: Hospital Misericordia**, Belgrano 1500 esq. Richardson, 1° Piso – Ciudad de Córdoba. Teléfono de contacto: 0351-156846590.

Yo....., declaro: haber leído y comprendido las hojas de información; haber podido hacer cualquier pregunta libremente, haber recibido suficiente información, haber sido informado por un investigador cuyo nombre y apellido se hace constar, haber comprendido que mi participación o la de mi hijo/a o representado es voluntaria; haber comprendido que puedo retirarlo libremente sin perjuicio, por lo que doy mi consentimiento para que mi hijo/a o representado o quien suscribe participe en el estudio *Epidemiología molecular de Chlamydia trachomatis en varones que consultan por uretritis en la ciudad de Córdoba*, que se realiza en el Laboratorio de Clamidia y HPV del Instituto de Virología "Dr. J.M.Vanella", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Los responsables de este proyecto son Med. Ana Ximena Kiguen y Dra. Cecilia Cuffini.

\_\_\_\_\_  
**Nombre del paciente**

\_\_\_\_\_  
**Firma del paciente**

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
**Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Firma del Padre, Madre o Tutor**

\_\_\_\_\_  
Aclaración del Nombre del Individuo

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
**Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Nº de DNI**

**Relación que tiene con el sujeto:** \_\_\_\_\_

Confirmando que el Individuo arriba firmante recibió la información necesaria para el Consentimiento Informado, la cual le fue explicada en mi presencia.

\_\_\_\_\_  
**Firma de la persona que obtiene el Consentimiento informado**

\_\_\_\_\_  
Aclaración de la persona que obtiene el consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
**Nº de DNI**

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
**Fecha**

Declaro haber recibido una copia del consentimiento: FIRMA: .....

**ANEXO II**  
**MODELO DE HISTORIA CLÍNICA**



**EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE CHLAMYDIA  
TRACHOMATIS**



**UNC**

**FICHA DEL PACIENTE**

**FECHA:**

..... / ..... / .....

<b>NOMBRE Y APELLIDO:</b>	<b>NÚM. PAREJAS SEXUALES EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES:</b> .....					
	H <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>	H/M <input type="checkbox"/>			
<b>EDAD:</b>	<b>NIVEL EDUCATIVO:</b>	<b>PRIM.</b>		<b>SECUND.</b>		<b>UNIV-</b>
		C	I	C	I	C

<b>SÍNTOMAS:</b>	<b>DISURIA</b> <input type="checkbox"/>	<b>PRURITO</b> <input type="checkbox"/>	<b>EXUD. URETRAL</b> <input type="checkbox"/>	<b>OTROS</b> ..... .....
<b>REALIZÓ OTRA CONSULTA MÉDICA DURANTE ESTE CUADRO?</b>	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
<b>RECIBIÓ TRATAMIENTO?</b>	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
	AZITRO <input type="checkbox"/>	DOXI <input type="checkbox"/>	OFLOX <input type="checkbox"/>	OTRO: .....

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS	
I.T.S PREVIAS	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- B24X <input type="checkbox"/></li> <li>- Sífilis <input type="checkbox"/></li> <li>- Gonorrea <input type="checkbox"/></li> <li>- HPV <input type="checkbox"/></li> <li>- Herpes genital <input type="checkbox"/></li> <li>- Hepatitis B <input type="checkbox"/></li> <li>- Hepatitis C <input type="checkbox"/></li> </ul>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 10px;">Últ. Rec. [CD4]:</div>

### ANEXO III

#### NOTA DE APROBACIÓN DEL CIEIS



**C.I.E.I.S.**  
del Niño y del Adulto  
Polo Hospitalario

#### RESOLUCION DEL COMITE DEL NIÑO Y DEL ADULTO

Título del Trabajo de Investigación presentado	Epidemiología molecular de Chlamydia trachomatis en varones que consultan por uretritis en un Hospital de la Ciudad de Córdoba.		
Nombre del Investigador principal	Dra. Cecilia Cuffini.		
Nombre de la Institución y Sede de la Investigación	CIEIS del Niño y del Adulto / Hospital Rawson.		
Fecha de Presentación	30 de Abril de 2015.		
Documentos Presentados	- Protocolo de investigación, versión 1.0. - Hoja de Información y Formulario de Consentimiento Informado, versión 1.0.		
Integrantes del CIEIS	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Luis Ahumada Germán Ambach Carla Gabriela Asteggiano Hermelinda Bungur María Carreras Cecilia Closa Daniel Omar David Mónica Beatriz Heredia María Lola Voza Andrea Gabriela Sosa Miguel Orsilles</td> <td style="width: 50%; border: none;">Claudia Limpas Ana María Litvik Leonardo Marianeli Silvia Estela Mengarelli Mirta Beatriz Miras Silvia del Valle Nicolai Ramón Pogonza Natalia Beatriz Spitale Liliana Beatriz Ramos Jesús Luis Vega Alejandra de Guernica Marcos Marino Silvia Graciela Heredia</td> </tr> </table>	Luis Ahumada Germán Ambach Carla Gabriela Asteggiano Hermelinda Bungur María Carreras Cecilia Closa Daniel Omar David Mónica Beatriz Heredia María Lola Voza Andrea Gabriela Sosa Miguel Orsilles	Claudia Limpas Ana María Litvik Leonardo Marianeli Silvia Estela Mengarelli Mirta Beatriz Miras Silvia del Valle Nicolai Ramón Pogonza Natalia Beatriz Spitale Liliana Beatriz Ramos Jesús Luis Vega Alejandra de Guernica Marcos Marino Silvia Graciela Heredia
Luis Ahumada Germán Ambach Carla Gabriela Asteggiano Hermelinda Bungur María Carreras Cecilia Closa Daniel Omar David Mónica Beatriz Heredia María Lola Voza Andrea Gabriela Sosa Miguel Orsilles	Claudia Limpas Ana María Litvik Leonardo Marianeli Silvia Estela Mengarelli Mirta Beatriz Miras Silvia del Valle Nicolai Ramón Pogonza Natalia Beatriz Spitale Liliana Beatriz Ramos Jesús Luis Vega Alejandra de Guernica Marcos Marino Silvia Graciela Heredia		
Resolución del CIEIS	<b>APROBADO</b>		
Fecha de Aprobación	<b>20 de Julio de 2015.</b>		
Documentos Aprobados	- Protocolo de investigación, versión 1.0. - Hoja de Información y Formulario de Consentimiento Informado, versión 1.0.		

En el caso de una decisión positiva el investigador deberá:

- Cuando corresponda, presentar copia de la aprobación del ANMAT
- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1° paciente)
- Entregar los reportes de avance cada 12 meses (progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiese)
- Notificar al CIEIS en caso de enmiendas al protocolo, o al material de reclutamiento o de la información para los potenciales participantes en la investigación o al formato del Consentimiento Informado.
- Entregar copias de los Reportes de Seguridad que se reciban.
- Reportar Eventos Adversos Serios e Inesperados relacionados con la conducción del estudio.
- Informar de la terminación del estudio o circunstancias no esperadas o decisiones significativas tomadas por otros CIEIS.

Fecha: Córdoba, 22 de Julio de 2015.

DR. DANIEL O. DAVID  
COORDINADOR  
CIEIS POLO HOSPITALARIO

FIRMA