



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Mejora del diagnóstico de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* en la era molecular, una oportunidad para los sistemas de vigilancia



Improving the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections in the molecular era, an opportunity for surveillance programs

Juan Carlos Galán* y Mario Rodríguez-Domínguez

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

El European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) llevó a cabo una encuesta (SCREEn Project) en el año 2007 y nuevamente en 2012, entre 28 países europeos sobre los sistemas de detección y vigilancia de *Chlamydia trachomatis*. Este estudio confirmó el incremento imparable del uso de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN). En el año 2007 tan solo 9 países realizaban más del 90% del diagnóstico de las infecciones por *C. trachomatis* mediante TAAN, mientras que en el año 2012 17 países ya cumplían este criterio¹. Aunque España participó en el proyecto SCREEn, no aportó información sobre el porcentaje de TAAN empleadas para el diagnóstico. Nuestra percepción es que en nuestro país se realiza la mayoría del diagnóstico de las infecciones por *C. trachomatis* por TAAN, pero no existe una red lo suficientemente amplia y robusta para saber el verdadero impacto de estas técnicas.

El primer ensayo basado en TAAN para la detección de *C. trachomatis* fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1993². Desde entonces 5 nuevos test diagnósticos han sido aprobados por FDA y un número mayor disponen únicamente del marcado CE. Existen muchos estudios comparativos entre las diferentes plataformas, con sensibilidad >90% y especificidad del 99%, desplazando de los laboratorios de diagnóstico al cultivo en línea celular, reconocido durante décadas como la técnica de referencia. En este número, Parra-Sánchez et al.³ presentan los datos de un estudio comparativo entre 2 técnicas basadas en amplificación de ADN. Se detectaron tan solo 5/442 discrepancias (1,13%) entre ambas técnicas, sin embargo al no disponer de un estándar universal frente al que comparar los resultados para la validación de los métodos moleculares, estos estudios comparativos son difíciles de analizar. Los 2 sistemas comparados, CT OligoGen kit (Operon-Inmuno & Molecular Diagnostics, Zaragoza, España) y Cobas 4800 CT/NG Assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) utilizan 2 dianas (una en el plásmido críptico y otro en el gen *ompA*) para aumentar la sensibilidad diagnóstica, ya que después

de la experiencia de la variante de *C. trachomatis* identificada en Suecia en 2006, portadora de una delección de 377 bp en el plásmido críptico⁴, las técnicas, basadas en 2 dianas, deben llegar a ser el procedimiento diagnóstico de referencia dentro de las TAAN. Otra buena característica de las nuevas TAAN es que puedan detectar simultáneamente *C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, ya que las coinfecciones *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* son frecuentes (2,5% en el muestreo aleatorio de Parra-Sánchez o 15% en población de riesgo)^{3,5}, por ejemplo >50% de los jóvenes con infección por *N. gonorrhoeae* tienen simultáneamente infección por *C. trachomatis*⁶. Aquellas plataformas que no puedan realizar esta doble detección (como ocurre con CT OligoGen kit) podrían tener un mercado más reducido, ya que clínicamente es difícil en muchos casos diferenciar una infección por uno u otro agente infeccioso.

Una interesante cuestión sobre el uso de las técnicas moleculares para el diagnóstico de las infecciones por *C. trachomatis* se refiere a cuál es el tipo de muestra adecuada. La FDA ha aprobado exclusivamente el uso de muestras genitourinarias para este diagnóstico (orina, exudado uretral y cervical). De hecho, parte del éxito en la implementación de TAAN en los programas de detección de *C. trachomatis* ha sido la posibilidad de utilizar muestras menos invasivas. Las últimas recomendaciones del CDC sugieren que la muestra óptima para mujeres es el exudado vaginal y la orina para los hombres⁷, ya que en mujeres se ha observado hasta un 10% menos de detecciones cuando la orina se comparó con exudado endocervical o vaginal⁸. Estas diferencias podrían estar relacionadas con la carga bacteriana. Así, mientras que en hombres la mayor carga bacteriana se observa en la orina, en mujeres es en la orina donde se detecta la carga bacteriana más baja comparada con otros sitios anatómicos (4,8 veces mayor en el exudado vaginal)⁹. Referente al uso de muestras extragenitales (faringe, conjuntiva o recto) para el diagnóstico de *C. trachomatis*, las TAAN no han sido aprobadas por la FDA, si bien el CDC si las recomienda, basado en una mayor sensibilidad y un más fácil transporte y procesamiento de las muestras, pero limitado a poblaciones de riesgo como hombres que tienen sexo con hombres⁸, porque en este grupo más del 50% de las infecciones ocurrieron en sitios no uretrales¹⁰.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juancarlos.galan@salud.madrid.org (J.C. Galán).

Esta recomendación del CDC debe ser analizada con precaución, ya que estudios comparativos entre TAAN con excelentes datos de sensibilidad y especificidad sobre muestras urogenitales, revelaron resultados muy diferentes en muestras extragenitales, oscilando entre el 63% y el 100%¹¹. En el trabajo presentado por Parra-Sánchez et al. existe, como ellos sugieren, poca información referente a la sensibilidad de la técnica sobre muestras extrauretrales, uno de los puntos del diagnóstico en el que más se deberá trabajar en el futuro más inmediato. En este sentido existen pocos estudios comparativos para estimar la eficacia diagnóstica de las diferentes plataformas basadas en técnicas moleculares para detectar *C. trachomatis* en muestras extra-genitourinarias.

Otra cuestión interesante que se ha planteado, como consecuencia de la generalización de las TAAN y la facilidad de realizar nuevas determinaciones, es la sospecha de fracaso antibiótico debido a la mantenida señal de amplificación después de un ciclo de tratamiento. Las técnicas moleculares podrían rendir amplificación positiva al detectar ADN residual, por ello el CDC recomienda evitar repetir un ensayo hasta pasadas 3 semanas después del tratamiento¹². En un trabajo reciente hasta un 15% de los individuos mantenían amplificación positiva 3 semanas después de completar un ciclo de tratamiento¹³. Estos hallazgos han sido interpretados como posibles fracasos de tratamiento antibiótico; sin embargo, estudios similares revelaron que en el 80% de estos casos el genotipo identificado era diferente en la muestra inicial y la muestra postratamiento, sugiriendo que la mayoría de los casos de detecciones repetidas corresponden a nuevas reinfecciones¹⁴. Por otra parte la secuenciación de genomas completos de cepas de *C. trachomatis*, identificadas en la bibliografía como resistentes a tetraciclina o azitromicina, no han revelado la presencia de ningún gen que explicara la resistencia, excluyendo de momento la resistencia a los antibióticos en *C. trachomatis*^{15,16}.

Los informes anuales de vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual (ITS) en Europa y EE. UU. constatan un progresivo incremento en la tasa anual de infecciones por *C. trachomatis*, próximas al 7,5% en Europa y 4,5% en EE. UU., resultando un incremento global en los últimos 5 años disponibles (2007-2012) de 34,4% en Europa¹⁷ y 23,3% en EE. UU. (<http://www.cdc.gov/std/stats13/tables/1.htm>). Sin embargo, muchos investigadores han cuestionado si esta tendencia refleja realmente un mayor número de infecciones, un mayor número de determinaciones o la generalización de las TAAN, las cuales pueden aumentar entre 20-50% las detecciones de *C. trachomatis* comparadas con otras técnicas diagnósticas¹⁸. Esta cuestión está basada en la observación de los países europeos con mayores tasas de infecciones, que son aquellos países con sistemas de vigilancia y cribado más ampliamente implementados. Por ejemplo, el gran incremento observado en 2008 de los casos comunicados en Europa fue atribuido al Reino Unido, que en 2007 implementó un sistema universal de cribado poblacional. De hecho, actualmente el 60% de los casos notificados en Europa corresponden al Reino Unido, seguido de países nórdicos e Islandia, que disponen de sistemas de vigilancia por grupos de riesgo¹⁹. Esta observación sugiere que pese a existir una alta implementación de sistemas de diagnóstico con alta sensibilidad, las tasas de infecciones por *C. trachomatis* en Europa están subestimadas debido a una escasa red de cribado (poblacional o en grupos de riesgo). Esta posible bolsa de personas infectadas, pero no diagnosticadas, puede corresponder fundamentalmente a mujeres <30 años, ya que en los países con mayores sistemas de vigilancia la proporción de hombres: mujeres es 1:1,5, mientras que en países con escasos sistemas de vigilancia o solo manejo de casos esta proporción se invierte hacia los hombres, como ocurre actualmente en España, probablemente debido a que en las mujeres la mayoría de los casos son asintomáticos¹⁹. En los años 90 se observó un fenómeno similar en EE. UU. En los años previos las tasas de infecciones por *C. trachomatis* en Europa y EE. UU. eran similares

(aproximadamente 100 casos/100.000 habitantes), sin embargo desde la implementación de las TAAN en EE. UU., se observó un incremento paulatino en las tasas de infecciones, causado por una combinación de factores que incluía la concienciación del cribado en mujeres, mejoras de las técnicas diagnósticas y mejora de los sistemas de vigilancia y notificación²⁰. Este es posiblemente el camino que aún le quede a los países europeos por recorrer, sirva de muestra que en los últimos datos disponibles de las infecciones por *C. trachomatis* en Europa y EE. UU. revelan unas tasas globales de 199 y 446 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente^{19,21}, y la proporción de casos hombre:mujer es 1:2,4 en EE. UU., frente a 1:1,4 en Europa, sugiriendo que unos eficientes sistemas de vigilancia en Europa darían como resultado un incremento aún mayor de las tasas de infecciones por *C. trachomatis*.

Según el último informe del ECDC, España no dispone de un sistema de vigilancia nacional y la cobertura poblacional es <20%, no tiene un plan de cribado en grupos de riesgo o en mujer embarazada (donde algunas sociedades científicas nacionales se posicionan contrarias, cuando el número de países europeos que han incluido el cribado a este grupo poblacional es ya de 11), que se suman a la falta de información sobre la disponibilidad de TAAN para diagnóstico. Todos estos datos avalan que la infección por *C. trachomatis* en España es poco atendida desde el punto de vista de salud pública, pese a las graves complicaciones de una ausencia de diagnóstico, y que aunque existen excelentes sistemas de detección aún queda un gran trabajo de coordinación.

Bibliografía

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia control in Europe – a survey of member states. Stockholm: ECDC; 2014.
2. Bass CA, Jungkind DL, Silverman NS, Bondi JM. Clinical evaluation of a new polymerase chain reaction assay for detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens. J Clin Microbiol. 1993;31:2648–53.
3. Parra-Sánchez M, Marcuello-López A, García-Rey S, Zakariya-Yousef I, Sivianes-Valdecantos N, Sierra-Atienza C, et al. Comparison of the CT OligoGen kit with cobas 4800 assay for detection of *Chlamydia trachomatis*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:642–5.
4. Ripa T, Nilsson PA. A variant of *Chlamydia trachomatis* with deletion in cryptic plasmid: Implication for use of PCR diagnostic test. Euro Surveill. 2006;11:E061109.1.
5. Rodríguez-Domínguez M, Puerta T, Menéndez B, González-Alba JM, Rodríguez C, Hellín T, et al. Clinical and epidemiological characterization of a lymphogranuloma venereum outbreak in Madrid, Spain: Co-circulation of two variants. Clin Microbiol Infect. 2014;20:219–25.
6. Kahn RH, Mosure DJ, Blank S, Kent CK, Chow JM, Boudov MR, et al. Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* prevalence and coinfection in adolescents entering selected US juvenile detention centers, 1997–2002. Sex Transm Dis. 2005;32:255–9.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*—2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63:1–19.
8. Falk L, Coble BI, Mjörnberg PA, Fredlund H. Sampling for *Chlamydia trachomatis* infection—a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling. Int J STD AIDS. 2010;21:283–7.
9. Michel CE, Sonnex CA, Carne JA, White JP, Magbanua EC, Nadala Jr, et al. Chlamydia trachomatis load at matched anatomic sites: Implications for screening strategies. J Clin Microbiol. 2007;45:1395–402.
10. Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. Clin Infect Dis. 2005;41:67–74.
11. Schachter J, Moncada J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. Sex Transm Dis. 2008;35:637–42.
12. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59:1–110.
13. Williams JA, Ofner S, Batteiger BE, Fortenberry JD, Van der Pol B. Duration of polymerase chain reaction-detectable DNA after treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* infections in women. Sex Transm Dis. 2014;41:215–9.
14. Kapil R, Press CG, Hwang ML, Brown L, Geisler WM. Investigating the epidemiology of repeat *Chlamydia trachomatis* detection after treatment by using *C. trachomatis* *OmpA* genotyping. J Clin Microbiol. 2015;53:546–9.

15. O'Neill CE, Seth-Smith HM, Van Der Pol B, Harris SR, Thomson NR, Cutcliffe LT, et al. *Chlamydia trachomatis* clinical isolates identified as tetracycline resistant do not exhibit resistance in vitro: Whole-genome sequencing reveals a mutation in *porB* but no evidence for tetracycline resistance genes. *Microbiology*. 2013;159:748–56.
16. Bhengraj AR, Srivastava P, Mittal A. Lack of mutation in macrolide resistance genes in *Chlamydia trachomatis* clinical isolates with decreased susceptibility to azithromycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:178–9.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
18. Centers for Disease Control Prevention. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections—2002. *MMWR*. 2002;51(RR-15):1–38.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014—sexually transmitted infections including HIV and blood-borne viruses. Stockholm: ECDC; 2015.
20. CDC. Sexually transmitted disease surveillance, 2000. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2001.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2013. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014.