

**INFORME TÉCNICO**  
**DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Determinación de la prevalencia y factores de riesgo asociados con la infección por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* en mujeres gestantes con enfermedades relacionadas con la morbi-mortalidad materna y la mortalidad perinatal

Código COLCIENCIAS: 2104-545-31643

**Entidad ejecutora**

Instituto Nacional de Salud (INS)

**Investigador principal**

Jaime Enrique Moreno Castañeda.

Grupo de investigación

Grupo Microbiología - Dirección de Investigación en Salud Pública

**Otros grupos y entidades participantes**

Grupo de Microbiología – Dirección Redes en Salud Pública - INS

Grupo de Maternidad Segura - Subdirección de Vigilancia y Control - INS

Hospital Universitario San José E.S.E. - Popayán

Hospital Departamental de Villavicencio E.S.E. - Villavicencio

Hospital de Maternidad Rafael Calvo E.S.E. - Cartagena

Hospital Universitario de la Samaritana E.S.E. - Bogotá

Hospital de Suba E.S.E. – Bogotá

Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia (ACAC)

## Tabla de contenido

Ítem		Página
1	Resumen ejecutivo	6
2	Introducción	8
3	Objetivo general	12
4	Objetivos específicos	12
5	Metodología	13
5.1	<i>Población de estudio</i>	13
5.2	<i>Recolección de datos</i>	14
5.3	<i>Detección de Chlamydia trachomatis en mujeres gestantes</i>	14
5.4	<i>Análisis estadístico</i>	16
6	Resultados	17
6.1	<i>Hospitales participantes y captación de pacientes</i>	17
6.2	<i>Prevalencia de la infección por C. trachomatis en mujeres gestantes con y sin resultados adversos del embarazo.</i>	20
6.3	<i>Identificar factores de riesgo asociados con la infección por C. trachomatis o N. gonorrhoeae en mujeres gestantes de 15 a 35 años con las patologías estudiadas.</i>	27
6.3.1	Factores de riesgo identificados con la infección por C. trachomatis en las mujeres gestantes incluidas en el estudio.	28
6.3.2	Factores de riesgo identificados con la infección por C. trachomatis en las mujeres gestantes con parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas.	36
6.3.3	Factores de riesgo identificados con la infección por C. trachomatis en las mujeres gestantes con parto pretérmino con y sin ruptura prematura de membranas.	42
6.4	<i>Prevalencia de la infección por N. gonorrhoeae en mujeres gestantes con y sin resultados adversos del embarazo</i>	50
6.5	<i>Implementar y transferir metodologías diagnósticas útiles para el tamizaje de C. trachomatis o N. gonorrhoeae a laboratorios con la infraestructura adecuada.</i>	52

6.6	<i>Establecer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en los aislamientos de N. gonorrhoeae recuperados a partir de las muestras clínicas estudiadas.</i>	52
7	Limitaciones	57
8	Conclusiones	59
9	Referencias	61
10	Sinopsis de resultados	72
11	Descripción del impacto actual o potencial de resultados	73
12	Resultados de conocimiento	77
13	Otros resultados obtenidos	82

## Listado de tablas

Tabla	
1	Distribución de las gestantes según el hospital de captación
2	Principales características demográficas de las maternas incluidas en el estudio.
3	Frecuencia de <i>C. trachomatis</i> según el resultado de gestación en la población incluida en el estudio
4	Resumen de las características de los estudios colombianos que informaron las estimaciones de frecuencia de clamidia en mujeres gestantes.
5	Análisis comparativo de la distribución de las características demográficas, clínicas y de comportamiento sexual en los grupos de gestantes con y sin resultados adversos del embarazo.
6	Infección por <i>C. trachomatis</i> y distribución de las características demográficas, clínicas y de comportamiento sexual entre las mujeres con y sin resultados adversos del embarazo.
7	Distribución de los casos y controles de acuerdo a los factores de riesgos demográficos, clínicos y de comportamiento sexual.
8	Análisis univariado y bivariado de las características demográficas, de historia obstétrica y ginecológica de los casos y controles.
9	Análisis univariado y bivariado de las características relacionadas con la gestación actual y la infección en el embarazo actual de los casos y controles.
10	Análisis multivariado del estudio de casos y controles de los hospitales de Bogotá y de Medellín.
11	Distribución de las muestras de hisopados endocervicales en las gestantes incluidas en el estudio
12	Resultados de conocimiento
13	Otros resultados obtenidos

## Anexos

### Listado de anexos incluidos en el informe

Anexo	
1	Consentimiento y asentimiento informado e información a la gestante
2	Manual operativo del proyecto
3	Formato de recolección de datos clínicos
4	Protocolo para la determinación de anticuerpos IgG e IgM anti- <i>Chlamydia trachomatis</i> por la técnica de ELISA
5	Protocolo para la de identificación de <i>Chlamydia trachomatis</i> y <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en muestras de orina y frotis vaginales utilizando la técnica de PCR en tiempo real.
6	Comunicados administrativos a hospitales
7	Base de datos socio-epidemiológicos y clínicos de las gestantes incluidas en el estudio
8	Resultados de las pruebas serológicas por ELISA
9	Presentación de resultados en eventos científicos
10	Artículo: <i>Chlamydia trachomatis</i> infection in women with and without adverse pregnancy outcomes from three Colombian hospitals
11	Artículo: Factores de riesgo para parto pretérmino espontaneo en gestantes de alto riesgo obstétrico de dos centros hospitalarios colombianos.
12	Artículo: Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> , una enfermedad sin diagnosticar.
13	Informe de resultados de la tesis de maestría
14	Capacitaciones
15	Publicación página web INS: Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> en mujeres gestantes con enfermedades relacionadas con la morbi-mortalidad materna
16	Formación de dos estudiantes de pregrado

## 1. Resumen ejecutivo

La disminución de la mortalidad materna e infantil son prioridad nacional, y de hecho el país ha suscrito compromisos a nivel nacional e internacional en la garantía de derechos de la mujer y la infancia, así como en el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio dentro de los cuales, Colombia se propuso la meta de disminuir al menos 3/4 partes la mortalidad materna entre los años 1990 y 2015 y 2/3 partes de la mortalidad en niños menores de 5 años; y aunque ha avanzado en la reducción de la mortalidad materna, aún mueren casi 400 mujeres al año por causas asociadas al embarazo y al parto y 7.600 niños y niñas menores de 1 año, por lo tanto el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo en Colombia plantea como un desafío para el país el de garantizar el acceso universal efectivo y con calidad a la atención pre-concepcional, prenatal, parto, puerperio y del recién nacido.

De los datos disponibles en Colombia, existen patologías que ocasionan morbi-mortalidad materna y mortalidad perinatal y que pueden asociarse a enfermedades infecciosas. Sin embargo, no se ha estudiado la prevalencia de importantes patógenos asociados a este tipo de enfermedades, ni los factores asociados con estas éstas infecciones, los cuales podrían contribuir en un futuro con el manejo clínico y la disminución de la carga de la enfermedad por estas patologías.

*Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* son las más comunes las infecciones bacterianas de transmisión sexual en varias regiones del mundo y en la mujer embarazada, estas infecciones pueden estar asociadas con resultados adversos tanto maternos como perinatales, incluyendo embarazos ectópicos, ruptura prematura espontánea de membranas, parto prematuro idiopático, bajo peso al nacer, aborto espontáneo, mortalidad infantil, neonatal y la infección posparto. En 2010 las patologías infecciosas agrupadas como sepsis puerperal fueron la tercera causa de muerte materna, pero se desconoce si las infecciones por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* pueden asociarse con enfermedades infecciosas que ocasionan morbi-mortalidad materna, embarazo ectópico y aborto séptico, y mortalidad perinatal relacionada con la parto prematuro y ruptura prematura de membranas.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de la infección por *C. trachomatis*/*N. gonorrhoeae* en mujeres gestantes con patologías frecuentes de posible etiología infecciosa relacionadas con morbilidad y mortalidad materna y mortalidad perinatal e identificar factores de riesgo asociados con la infección, empleando técnicas de diagnóstico convencional, serológico y molecular; e identificar posibles factores de riesgo asociados con la infección por medio de la recolección y análisis de la información comportamental y clínica de las pacientes participantes en el estudio. De igual forma, se aportará información relacionada con los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de *N. gonorrhoeae*. Adicionalmente, implementar metodologías diagnósticas desarrolladas en el proyecto que contribuirán con el fortalecimiento del diagnóstico etiológico de estas infecciones, en beneficio de disminuir la morbi-mortalidad materna y perinatal en el país.

## 2. Introducción

Desde la década de 1980, la comunidad sanitaria mundial ha priorizado en la reducción de la mortalidad materna a través de diferentes iniciativas, incluyendo mejorar la salud materna como uno de los ocho Objetivos de Desarrollo del Milenio de la Organización de las Naciones Unidas. A pesar de los esfuerzos, persiste la preocupación que se está haciendo poco o ningún progreso, lo que llevó en el año 2010, a poner en marcha el programa “Cada Mujer Cada Niño” (*Every Woman Every Child*) para intensificar los esfuerzos en la reducción de la mortalidad materna (1). En este sentido Colombia, incluyó dentro del Plan Decenal de Salud Pública (2011-2021) el componente de Sexualidad y Derechos Sexuales y Reproductivos, que tiene como uno de sus objetivos desarrollar e implementar estrategias para garantizar el acceso a la atención pre-concepcional, prenatal, del parto y del puerperio, y la prevención del aborto inseguro, que favorezca la detección precoz de los riesgos y la atención oportuna, en el marco del sistema obligatorio de garantía de la calidad y estrategias de atención primaria en salud; y se establece como una de sus metas reducir la mortalidad materna evitable a menos de 150 muertes anuales en el país (2).

Varios factores se han asociado con un mayor riesgo de morbilidad materna, incluyendo: edad materna joven o avanzada, raza, intervalos cortos entre embarazos, embarazo múltiple, hipertensión, pre-eclampsia e infecciones del tracto urinario y pielonefritis y condiciones socio-económicas (3,4). Un estudio ecológico sobre la mortalidad materna en Colombia estableció la asociación entre la incidencia de la pobreza municipal y la falta de acceso a servicios públicos y sanitarios con la mortalidad materna (5). Aproximadamente el 30-40% de las muertes maternas son potencialmente evitables y estudios de mortalidad materna sugieren estrategias específicas, que pueden mejorar los resultados para las mujeres que sufren de las causas más comunes de muerte: hemorragia (incluyendo embarazo ectópico), enfermedades cardiovasculares, trastornos hipertensivos del embarazo, trombo-embolismo venoso e infecciones (3,6). Identificar los factores de riesgo asociados con morbi-mortalidad materna, permite identificar mujeres en posible riesgo para establecer el tratamiento



específico, diseñar programas de prevención y control, y también proporciona conocimiento sobre los posibles mecanismos que los producen.

*Chlamydia trachomatis* es la causa más común de infección bacteriana de transmisión sexual en todo el mundo (7). En los Estados Unidos en el año 2013, se reportaron un total de 1.401.906 infecciones por *C. trachomatis* que corresponde a una tasa de 446,6 casos por cada 100.000 habitantes (8) y según el estimado de la Organización Mundial de la Salud para el año 2008, 105,7 millones de infecciones se detectan cada año en todo el mundo (9). Sin embargo, el número de los casos reportados probablemente subestiman la carga de la enfermedad, puesto que la mayoría de las infecciones son asintomáticas y no son diagnosticadas ni informadas. Los programas de prevención en salud para identificar esta bacteria en población en riesgo de infección podrían tener un efecto directo al prevenir los resultados adversos de las infecciones mediante el tratamiento oportuno y un efecto indirecto por la reducción de la transmisión del patógeno.

Las mujeres embarazadas con infección por clamidia tienen un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo y de enfermedad inflamatoria pélvica post-parto. *C. trachomatis* puede causar infección intra-amniótica, rotura prematura de membranas, parto prematuro, aumento del riesgo de bajo peso al nacer, muerte fetal y mortalidad perinatal. El riesgo de transmisión vertical de la bacteria desde la madre al feto o al recién nacido durante el embarazo y el parto es de entre 60% y 70% lo cual puede resultar en la sepsis neonatal derivada de la invasión y proliferación de la bacteria en el torrente sanguíneo del recién nacido (10).

En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social estableció el abordaje sindrómico para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual y del tracto genital inferior, teniendo en cuenta que estas son causadas por microorganismos específicos que pueden ser tratados con antibióticos en el momento de realizar el diagnóstico. Este abordaje es sugerido por la Organización Mundial de la Salud para países de bajos o medianos ingresos, donde no hay disponibilidad de laboratorios y pruebas de diagnóstico etiológico (11). La guía colombiana de práctica clínica para el

manejo sintomático de pacientes con infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto genital, recomienda como tratamiento una dosis oral única de 1 gramo de azitromicina como la primera opción para la medicación de pacientes que tienen sospecha de infección cervical o cuando se confirma el diagnóstico de *C. trachomatis* (11). Sin embargo, en el mundo se han identificado aislamientos de *C. trachomatis* con susceptibilidad disminuida a los antibióticos actuales de primera línea, incluyendo la azitromicina (12); y se ha evidenciado que la tasa de fracaso terapéutico puede ser hasta del 8% (13) lo que puede dar lugar a la infección persistente con una mayor duración y mayor riesgo de complicaciones, así como la transmisión continua de la bacteria en la población. Como alternativa al abordaje sintomático se ha propuesto el uso de pruebas de diagnóstico para *C. trachomatis* de manera que se pueda dar tratamiento específico a la infección y evitar el sobre tratamiento. Un estudio de costo-efectividad realizado en Colombia, ha demostrado que el uso de pruebas rápidas para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* representan una estrategia rentable para el manejo clínico de cervicitis (14).

Los programas de tamizaje para la detección y tratamiento de las infecciones sexualmente transmisibles son una importante estrategia de prevención debido a que las infecciones genitales por clamidia que no son tratadas de forma oportuna y adecuada pueden conducir a la enfermedad inflamatoria pélvica e infertilidad, con un significativo costo económico debido a las complicaciones, el tratamiento y el manejo en general de las pacientes. Varios países han incluido el tamizaje de *C. trachomatis* en sus programas de prevención y promoción de la salud. La guía canadiense de infecciones de transmisión sexual recomienda realizar pruebas de detección de clamidia a las mujeres gestantes en la primera visita prenatal y para todos los hombres y mujeres menores de 25 años sexualmente activos, con una re-valoración 6 meses después del tratamiento de los pacientes infectados (15). En los Estados Unidos se recomienda el tamizaje anual para *C. trachomatis* en todas las mujeres sexualmente activas de menores de 25 años de edad y en las mujeres de más edad con factores de riesgo específicos como, por ejemplo, aquellas que tienen nuevos o varios compañeros sexuales (16,17) y esta estrategia ha demostrado que el tamizaje es más costo-efectivo que el tratamiento de las secuelas de la infección (18). En Inglaterra, el

Programa Nacional de Detección de Clamidia ofrece el tamizaje anual a toda la población sexualmente activa menor de 25 años o cuando tienen cambio de pareja sexual. El desarrollo del programa ha tenido un efecto más amplio sobre la salud sexual de los adultos jóvenes más allá del diagnóstico y el tratamiento de la infección, ya que ha proporcionado una oportunidad para ofrecer consejos de sexo más seguro para los jóvenes, que implica la práctica de relaciones sexuales que no pongan en riesgo la salud, con el propósito de disminuir el riesgo de transmitir alguna infección de transmisión sexual así como el de facilitar el control de la natalidad, lo cual tendrá que tenerse en cuenta en el futuro para la implementación, desarrollo y evaluación de los programas de tamizaje (19), y esta intervención en salud pública ha permitido el aumento en 40% del diagnóstico de *C. trachomatis* (20).

El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* en mujeres gestantes con patologías frecuentes de posible etiología infecciosa relacionadas con morbilidad y mortalidad materna y la mortalidad perinatal e identificar factores de riesgo asociados con la infección, empleando técnicas de diagnóstico convencional, serológico y molecular e identificar posibles factores de riesgo asociados con la infección por medio de la recolección y análisis de la información comportamental y clínica de las pacientes participantes en el estudio.

### 3. Objetivo general

Determinar la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* en mujeres gestantes con patologías frecuentes de posible etiología infecciosa relacionadas con la morbi-mortalidad materna y la mortalidad perinatal e identificar factores de riesgo asociados con la infección.

### 4. Objetivos específicos

**4-1.** Determinar la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* en mujeres gestantes de 15 a 35 años con embarazo ectópico, aborto séptico, parto pretérmino idiopático y ruptura prematura de membranas espontánea.

**4-2.** Identificar factores de riesgo asociados con la infección por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* en mujeres gestantes de 15 a 35 años con las patologías estudiadas.

**4-3.** Implementar y transferir metodologías diagnósticas útiles para el tamizaje de *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* a laboratorios con la infraestructura adecuada.

**4-4.** Establecer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en los aislamientos de *N. gonorrhoeae* recuperados a partir de las muestras clínicas estudiadas.

## 5. Metodología general

### 5.1. Población de estudio

La población incluida en este estudio fueron mujeres embarazadas con y sin resultados adversos del embarazo (relación 1:1), captadas en tres hospitales en diferentes ciudades de Colombia (Hospital Nivel II de Suba, Bogotá; Hospital General de Medellín y el Hospital Universitario San José, Popayán), entre los meses de septiembre de 2013 hasta junio 2014. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de las instituciones participantes.

Este estudio se realizó en mujeres embarazadas de 15 a 35 años que acudieron al departamento de Obstetricia y Ginecología con un diagnóstico clínico de trabajo de parto prematuro espontáneo con o sin la ruptura de membranas, embarazo ectópico o aborto séptico y mujeres con un curso normal del embarazo que fueron seleccionados por conveniencia, dependiendo de la disponibilidad de las pacientes y del investigador médico en cada hospital. Las pacientes fueron informadas sobre los objetivos y la metodología de la investigación (Anexo 1).

Se excluyeron aquellas pacientes, con parto antes de 37 semanas indicado por condición materna o fetal, o que estaba asociado a embarazos gemelares, polihidramnios, diabetes, o se le había realizado cerclaje cervical o amniocentesis durante la gestación; aquellas pacientes con antecedente de parto pretérmino espontáneo o malformaciones uterinas y aquellas con una condición clínica que les impedía contestar la entrevista.

Se elaboró un protocolo clínico inicial donde se detalló el nombre del proyecto, los objetivos, los aspectos éticos y el abordaje metodológico, posteriormente se hace énfasis en los procesos para la ejecución del proyecto, partiendo desde la selección de los casos y controles de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión en cada uno, los criterios clínicos diagnósticos, y los procedimientos de recolección, pre-procesamiento, almacenamiento y envío de muestras, manejo de información recolectada (Anexo 2).

## **5.2 Recolección de datos**

Las maternas que aceptaron participar firmaron un formulario de consentimiento informado y contestaron un cuestionario estandarizado sobre factores sociodemográficos como la edad, educación, ocupación, estado civil, el tabaquismo y el consumo de alcohol; historia clínica y ginecológica incluyendo la edad gestacional de acuerdo con el último período menstrual, enfermedades concomitantes, las enfermedades de transmisión sexual anteriores, y la historia del embarazo; y sobre el comportamiento sexual, incluyendo el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 12 meses, el número de nuevas parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses, la frecuencia de las relaciones sexuales y el uso de anticonceptivos (Anexo 3). Esta información se complementó y verificó con la de la historia clínica de las pacientes.

## **5.3 Detección de *Chlamydia trachomatis* en mujeres gestantes**

### **5.3.1 Prueba serológica anticuerpos IgG/IgM contra *C. trachomatis***

La prueba serológica se realizó con 5 ml de sangre venosa, que fue recogida de la superficie palmar de los antebrazos de los casos y controles, posteriormente, la muestra de sangre se dejó coagular, se centrifugó para obtener suero y se almacenó congelada a -20 °C hasta su análisis para la detección de anticuerpos anti- *C. trachomatis*. El ensayo serológico se realizó utilizando el estuche comercial CHLAMYDA ELISA IgG/IgM (Vircell, España) y de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Las pruebas fueron validadas con las muestras de control y las muestras con un índice mayor a 11 se consideraron positivas para anticuerpos IgG/IgM específicos contra *C. trachomatis* (Anexo 4).

### **5.3.2 Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para la detección de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae***

Todas las maternas proporcionaron una muestra de orina 10 ml. Además, se recogió un hisopo endocervical de las pacientes con un diagnóstico de trabajo de parto prematuro

espontáneo sin la rotura de membranas y las pacientes con embarazo ectópico. Las muestras se almacenaron en un congelador a  $-70^{\circ}\text{C}$  para la prueba de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR). Para el aislamiento de ADN, las muestras de orina se centrifugaron durante 10 min a  $12.000\times g$  seguido por la resuspensión del sedimento celular en 1 ml de tampón PBS. A continuación, una alícuota de 250  $\mu\text{l}$  se procesó utilizando el Kit QIAamp Viral RNA Mini Handbook (Qiagen) (Anexo 5). El ADN bacteriano fue aislado de los hisopos utilizando el DNeasy Tissue Kit de Sangre y (QIAGEN®) (Anexo 5). Los extractos de ADN se almacenaron a  $-70^{\circ}\text{C}$ , hasta su posterior procesamiento por PCR.

En los ensayos de estandarización se utilizaron cepas control de referencia de *C. trachomatis* (ATCC: VR-902B, LGV II) y *N. gonorrhoeae* (DSMZ DSM-N 9188), el ADN del control interno sintético (CIS) se sintetizó por separado y ambas cadenas se unieron en concentraciones equimolares para los ensayos de PCR.

Se estandarizó una prueba “*in house*” de PCR en tiempo real múltiple usando iniciadores de oligonucleótidos para la amplificación del plásmido críptico de *C. trachomatis* (CP), el gen *porA* de *N. gonorrhoeae* y un control interno sintético (CIS), previamente publicados (21). Se preparó una mezcla de los iniciadores con concentraciones finales de 0,6, 0,25 y 0,1  $\mu\text{M}$  de los iniciadores inicial y reverso de CP, *porA* y el SCI, respectivamente. Las reacciones se realizaron en un volumen final de 25  $\mu\text{l}$ , incluyendo 0,95  $\mu\text{l}$  de la mezcla de iniciadores, sonda CP 0,2 M (0,3  $\mu\text{l}$ ), sonda *porA* 0,1 mM (0,3  $\mu\text{l}$ ), sonda CIS 0,04 M (0,3  $\mu\text{l}$ ), 12,5  $\mu\text{l}$  de LC480 probe master mix (Roche Diagnostics), 4,9  $\mu\text{l}$  de agua de grado PCR, 1  $\mu\text{l}$  de ADN del CIS y 5  $\mu\text{l}$  de ADN de la muestra. La amplificación y detección se realizaron con el termociclador LightCycler 480 PCR (Roche Diagnostics) con los parámetros de condiciones de termociclado previamente reportados (21). Para cada montaje, se incluyeron tres controles positivos, un control negativo de reactivos y un control negativo del procedimiento de extracción de ADN por cada tres muestras procesadas (Anexo 5). Las pacientes fueron consideradas positivas para la infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* si fueron positivas por PCR por cualquiera de las dos muestras.

### 5.3.3 Confirmación de los resultados de amplificación por PCR en tiempo real

El 10% de las muestras con resultados negativos y el 100% de las muestras con resultados positivos de corroboraron por PCR en tiempo real usando el estuche comercial Cobas® 4800 CT/NG Test, según las instrucciones del inserto de la casa comercial. Además, dos productos de amplificación de *C. trachomatis* por PCR (uno de muestra de orina y otro de hisopado endocervical) y un producto de amplificación de *N. gonorrhoeae*, se clonaron en células competentes de *Escherichia coli* usando el estuche comercial TOPO® TA Cloning® (Invitrogen), según las indicaciones de la casa comercial. Las células transformantes fueron seleccionadas y confirmadas por PCR con los iniciadores específicos de M13 y CP. Las células clonadas fueron enriquecidas por cultivo en caldo BHI y el ADN plasmidico extraído y purificado para enviar a secuenciar el producto clonado en ambas cadenas usando los iniciadores M13.

### 5.4 Análisis estadístico

Se creó una base de datos con toda la información recogida en las encuestas que fue validada y verificada manualmente haciendo uso de los documentos originales, además, se complementó con datos de la historia clínica. Se realizó el análisis estadístico para calcular la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas; así como los valores de desviación mediana y estándar para las variables cuantitativas mediante la prueba de ji cuadrado. Todos los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa informático SPSS (Statistical Package for the Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).



## 6. Resultados y discusión

### 6.1 *Hospitales participantes y captación de pacientes*

Este proyecto requirió de un trabajo articulado desde el INS, con personal asistencial de los hospitales: médicos gineco-obstetras y bacteriólogos, que incluyó el manejo de la información de los pacientes y de las muestras de laboratorio; así como, de las autorizaciones necesarias administrativas, de los comités técnico-científicos y de ética de los hospitales y los acuerdos internos para ajustar las actividades y procedimientos del proyecto a los procesos propios de cada uno de los hospitales.

Durante la ejecución del proyecto se presentaron cambios administrativos, y de personal; sumado a la crisis financiera de los hospitales que afectaron la captación de pacientes (22-24) y no fue posible la participación en el proyecto de la Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena, el Hospital Departamental Hernando Moncaleano Perdomo del Huila y el Hospital Departamental de Villavicencio, los cuales habían dado su aval para la realización de este proyecto.

Para mejorar la captación de pacientes se realizaron contactos con los médicos gineco-obstetras, gerentes y comités técnico-científicos de otros hospitales (Hospital La Victoria de Bogotá, Hospital Engativá E.S.E II Nivel de Bogotá, Hospital San Rafael de Fusagasugá y Hospital San Rafael de Facatativá en Cundinamarca y el Hospital Susana López De Valencia de Popayán), los cuales resultaron en procesos administrativos poco efectivos y bastante laboriosos y demorados que no permitieron su inclusión en el estudio (Anexo 6).

Otro factor limitante para la captación de pacientes, correspondió a la selección de las prevalencias de los efectos adversos del embarazo para el cálculo del tamaño muestral, los cuales se tomaron como un todo sin tener en cuenta su etiología, Así por ejemplo; el parto pretérmino es un síndrome con múltiples causas que incluye: condiciones maternas que están presentes antes del parto (infecciones extrauterinas, corioamnionitis, trauma materno, pre- eclampsia y eclampsia, entre otras); condiciones

fetales (múltiples fetos, polihidramnios, anemia fetal aloinmune, etc) y condiciones patológicas de la placenta (desprendimiento de la placenta, placenta previa, etc.) (25). Sin embargo, y como resultado de la definición de casos en este estudio, solo se tuvieron en cuenta gestantes con trabajo de parto pretérmino idiopático, en gestaciones comprendidas entre 22.0 semanas y 36.6 semanas, de inicio espontáneo, sin evidencia de causa asociada, con o sin manejo tocolítico y cuya gestación terminara en la misma institución participante. La anterior definición de caso, definida en el manual operativo de proyecto en consenso con los médicos gineco-obstetras, hacía que se excluyeran las pacientes con gestaciones múltiples, pre-eclampsia, placenta previa, anomalías fetales, diabetes gestacional oligo/polihidramnios y otras complicaciones como cirugías durante la gestación; o edad gestacional desconocida (Anexo 2), lo cual limitaba bastante el número de las posibles pacientes a incluir en el estudio.

La baja captación de pacientes correlaciona con estudios puntuales realizados en el país desde los cuales se puede inferir la baja casuística de las patologías incluidas en el proyecto. Un estudio de morbilidad materna extrema realizado en la Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena entre 323 maternas que cumplieron con la definición de caso captadas desde 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008, según las causas de ingreso 4 (1,2%) fueron por embarazo ectópico, 9 (2,8%) por desprendimiento prematuro de placenta y 19 (5,8%) por sepsis de origen ginecológico (26); en otro estudio realizado en el Instituto Materno Infantil - Hospital La Victoria de Bogotá entre 50 gestantes incluidas de forma consecutiva que presentaron morbilidad materna extremadamente grave en el periodo febrero 1 a noviembre 30 de 2009, solo dos pacientes tuvieron embarazo ectópico y una sepsis puerperal (27) y según los datos del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) en 2012 y primer semestre del 2013, de 399 gestantes, solo el 4% fueron atendidas por shock séptico (28), lo cual refleja el bajo número de pacientes con las condiciones clínicas establecidas en el manual operativo del proyecto.

Como resultado final, se incluyeron 308 gestantes, con edades comprendidas entre 15 y 35 años, 202 fueron incluidas en el Hospital de Suba en Bogotá, 76 en Hospital General de Medellín y 30 en el Hospital San José de Popayán (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de las gestantes según el hospital de captación

Criterio inclusión	Hospital	Total
<b>Embarazo ectópico</b>	H. de Suba de Bogotá	17
	H. General de Medellín	22
	H. Universitario de Popayán	6
<b>Total</b>		45
<b>Parto pretérmino</b>	H. de Suba de Bogotá	40
	H. General de Medellín	32
	H. Universitario de Popayán	14
<b>Total</b>		86
<b>Aborto séptico</b>	H. de Suba de Bogotá	14
	H. General de Medellín	4
	H. Universitario de Popayán	6
<b>Total</b>		24
<b>Embarazo normal</b>	H. de Suba de Bogotá	131
	H. General de Medellín	18
	H. Universitario de Popayán	4
<b>Total</b>		153
<b>Total general</b>	H. de Suba de Bogotá	202
	H. General de Medellín	76
	H. Universitario de Popayán	30
<b>Total</b>		308

De acuerdo a las características socio-demográficas, la mayoría de las pacientes (48%) estaban afiliadas a régimen subsidiado de aseguramiento al Sistema General de Seguridad Social en Salud; sin embargo, el 28% no estaban afiliadas. El 82% de las gestantes pertenecían a la raza mestiza, la cual representa el 58% de la población colombiana (29). El rango de edad de 20 a 24 años agrupó al 35% de las maternas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Principales características demográficas de las maternas incluidas en el estudio.

Característica	Categoría	Total
Régimen de afiliación	Contributivo	70
	Subsidiado	148
	No afiliado	86
	Otro	4
		308
Pertenencia étnica	Afrocolombiana	30
	Indígena	3
	Mestiza	253
	Otra	22
		308
Grupo de edad de paciente	15-19 Años	88
	20-24 Años	107
	25-29 Años	66
	30-35 Años	47
		308

## **6.2 Prevalencia de la infección por *C. trachomatis* en mujeres gestantes con y sin resultados adversos del embarazo.**

La infección por *C. trachomatis* en el embarazo puede causar enfermedad materna, resultados adversos del embarazo y enfermedad neonatal (30), que son de gran preocupación clínica para los obstetras; y contribuir en una proporción sustancial a la carga mundial de la morbi-mortalidad en el embarazo (31). La infección materna es un factor de riesgo significativo para los resultados adversos del embarazo, incluyendo ruptura prematura de membranas, parto prematuro, nacimiento prematuro de los bebés

con bajo peso al nacer y la mortalidad perinatal (32). La incidencia y prevalencia de la infección genital por *C. trachomatis* varían entre 1 y 40% dependiendo de la población y afectando principalmente a la gente joven y sexualmente activa (33) y como resultado de una revisión sistemática de 25 estudios basados en la población, se encontró que la prevalencia de *C. trachomatis*, varía desde 1,1 hasta 10,6% en las mujeres, dependiendo de la edad y el país de origen (34). Sin embargo, debido a que la mayoría de las infecciones son asintomáticas y no son ni diagnosticadas ni reportadas, probablemente, existe una subestimación del número real de casos, lo que resulta en la notificación incompleta y la insuficiencia de los datos para evaluar la magnitud de la infección.

El primer objetivo de este proyecto fue estimar la prevalencia de *C. trachomatis* en gestantes con resultados adversos del embarazo entre las mujeres con y sin resultados adversos del embarazo de tres hospitales colombianos.

#### Metodología:

Estudio transversal realizado entre las mujeres embarazadas de 15 a 35 años, que acudieron al departamento de Obstetricia y Ginecología de los el Hospital Nivel II de Suba, Bogotá, el Hospital General de Medellín y el Hospital Universitario San José, Popayán durante septiembre de 2013 hasta junio 2014, con un diagnóstico clínico de trabajo de parto prematuro espontáneo con o sin la ruptura de membranas, embarazo ectópico o aborto séptico y mujeres con un curso normal del embarazo equiparadas por edad materna, edad gestacional y del mismo hospital, que fueron seleccionados por conveniencia, dependiendo de la disponibilidad de los pacientes y el investigador médico en cada hospital.

Todas las mujeres proporcionaron una sola muestra de orina 10 ml. Además, un hisopo endocervical se recogió de los pacientes con un diagnóstico de trabajo de parto prematuro espontáneo sin la rotura de membranas y los pacientes con embarazo ectópico. Para el aislamiento de ADN, las muestras de orina se centrifugaron durante 10 min a 12.000 xg seguido por la resuspensión del sedimento celular en 1 ml de tampón PBS. A continuación, una alícuota de 250 ul se procesó utilizando el Kit QIAamp Viral

RNA Mini Handbook (Qiagen). El ADN bacteriano fue aislado de los hisopos utilizando el DNeasy Tissue Kit de Sangre y (QIAGEN®) (Anexo 5). Los extractos de ADN se almacenaron a -70 ° C, hasta que se requiera para las pruebas moleculares.

Para la detección de *C. trachomatis* se usó la PCR múltiple en tiempo real “*in house*” con los iniciadores del plásmido críptico de *C. trachomatis* (CP), *porA* de *Neisseria gonorrhoeae* y un control interno sintético (SCI), con las condiciones descritas en el anexo 5. Las pacientes fueron consideradas positivas para la infección por *C. trachomatis* si tenían resultados positivos por PCR en tiempo real en cualquiera de las dos muestras. Para confirmar la presencia de *C. trachomatis*, la totalidad de las muestras positivas y el 10% de las muestras con resultado negativo se corrieron con la PCR comercial cobas® 4800 CT/NG Test según las recomendaciones del fabricante y se secuenciaron dos productos de PCR empleando el vector de clonación Blunt TOPO PCR Cloning Kit (Invitrogen).

Se realizaron los análisis estadísticos para calcular la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y la media de las variables cuantitativas. Los datos se analizaron mediante la prueba de ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con SPSS (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales; SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

### Resultados y discusión:

Un total de 308 mujeres embarazadas con una edad media de 24 años (rango 15 – 35 años) fueron captadas para este estudio, entre ellas 155 mujeres tenían resultados adversos del embarazo y 153 mujeres curso normal del embarazo. La mayoría de las mujeres embarazadas que participaron fueron atendidas principalmente en el Hospital de Suba en Bogotá (65,5%), seguido por el Hospital General de Medellín (22,7%) y el Hospital San José de Popayán (11,8%).

El parto prematuro espontáneo con o sin la ruptura de las membranas fue el resultado adverso del embarazo más común (55,5%), seguido por el embarazo ectópico (29%) y el aborto séptico (15,5%).

La prevalencia general de infección por *C. trachomatis* fue de 18,8%. La prevalencia de infección fue mayor en las mujeres con resultados adversos del embarazo (21,8%) que en las mujeres sin complicaciones (16,3%); Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $X^2 = 1,235$ ;  $p = 0,1672$ ). Cuando se comparó con base en el diagnóstico clínico, la prevalencia de *C. trachomatis* varió de 8,3% en el aborto séptico al 26,7% en el embarazo ectópico (Tabla 3).

**Tabla 3.** Frecuencia de *C. trachomatis* según el resultado de gestación en la población incluida en el estudio

	n	<i>C. trachomatis</i>				<i>p</i>
		Positivo		Negativo		
		n	%	n	%	
Aborto séptico	24	2	8.3	22	91.7	0,171
Embarazo ectópico	45	12	26.7	33	73.3	0,146
Parto pretérmino	86	19	22.1	67	77.9	0,362
Embarazo normal	153	25	16.3	128	83.7	0,267
Total	308	58	18.8	250	81.2	

La prevalencia de la infección entre las mujeres asintomáticas (16,3%) fue consistente con estudios realizados en otros países. En los Estados Unidos, donde se recomienda el tamizaje anual de clamidia para todas las mujeres sexualmente activas menores de 25 años, la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* varió de 8,3% entre las mujeres de 15 a 24 años al 19% en las adolescentes embarazadas (12 a 18 años) durante el tamizaje prenatal (35,36). En Brasil, un estudio basado en la población a nivel nacional identificó tasas de prevalencia de *C. trachomatis* de 9,8% entre las mujeres jóvenes embarazadas y el 11,0% entre las mujeres embarazadas en su tercer trimestre (37,38). No obstante, también se han reportado estudios con datos de prevalencias menores. En la India, entre 784 mujeres con más de 28 semanas de gestación solo una fue positiva para *C. trachomatis* por PCR usando el estuche comercial Roche AmplicorH CT/NG test (39). En Chile, entre las 255 muestras cérvico-vaginales obtenidas de mujeres embarazadas atendidas en el Consultorio de Alto

Riesgo Obstétrico, *C. trachomatis* fue detectada en 15 para una prevalencia de 5,9% (40). Nuestros datos demuestran una carga sustancial de la infección por clamidia en la población de mujeres gestantes, razón por lo cual se debería establecer directrices para diagnosticar y tratar a las pacientes durante la atención prenatal y evitar posibles resultados adversos maternos y fetales.

En Colombia, se han realizado estudios previos de la prevalencia de la infección de *C. trachomatis* en mujeres. El primer estudio identificado y disponible fue el realizado por Robledo J y colaboradores, quienes por medio del empleo de técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta, identificaron *C. trachomatis* en varios grupos de mujeres que incluían gestantes, pacientes con diagnóstico de cervicitis, infertilidad y embarazo ectópico (41). Posteriormente, empleando la técnica del cultivo en células McCoy se estableció la prevalencia de esta bacteria en pacientes sexualmente activas, no embarazadas con y sin leucorrea, y mujeres en tercer trimestre de embarazo (42) y en mujeres con neoplasia intracervical (43). A partir del año 2003 se han reportado varios estudios que incorporaron como metodología de identificación la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa, que es la metodología recomendada por el CDC debido a su alta sensibilidad, especificidad y la facilidad de transporte de las muestras para el diagnóstico de las infecciones por clamidia (17). En la tabla 4 se describen los estudios que han empleado la PCR con las características metodológicas, los datos de la prevalencia de *C. trachomatis* encontrada y la conclusión de los autores de estos estudios (44-53). Las diferencias en los valores de la prevalencia pueden ser el resultado de las características de población estudiada o de la sensibilidad y especificidad de las técnicas de laboratorio usadas en cada uno de los estudios.

**Tabla 4.** Resumen de las características de los estudios colombianos que informaron las estimaciones de frecuencia de clamidia en mujeres gestantes.

Población de estudio	Ciudad	Numero de mujeres	Frecuencia (%)	Comentario de los autores	Referencia
Gestantes en consulta prenatal de tercer	Medellín	30	3,3	" <i>C. trachomatis</i> [...] puede ser frecuente etiología de infecciones	41



trimestre				en el recién nacido de nuestro medio"	
Mujeres en tercer trimestre de embarazo	Bogotá	198	3,5	"Se destaca la importancia de la investigación de la infección por <i>C. trachomatis</i> en pacientes ginecológicas, en embarazo y como parte del estudio preconcepcional."	44
Pacientes sexualmente activas, no embarazadas con y sin leucorrea.	Bogotá	354	23,4	"La alta prevalencia de la infección por <i>C. trachomatis</i> [...], la señala como una de las más importantes enfermedades de transmisión sexual en nuestro medio."	42
Mujeres con neoplasia intracervical	Bogotá	118	47,0	"No puede, [...], afirmarse que existe una relación causal entre el hallazgo de <i>C. trachomatis</i> y el NIC (Neoplasia intraepitelial cervical)"	43
Mujeres del Programa Nacional de Control del Cáncer Cervical	Bogotá	1687	5,0	"La infección por <i>C. trachomatis</i> es relativamente común [...] entre las mujeres adultas en Bogotá"	45
Mujeres con parto prematuro	Bogotá	50	4,0	"nuestros datos sugieren que la <i>C. trachomatis</i> debe investigarse en pacientes con trabajo de parto prematuro o con RPM pretérmino"	46
Mujeres con diagnóstico clínico de vaginitis o leucorrea.	Bogotá	180	20,8	"Es necesario implementar programas de tamizaje para la búsqueda activa de casos, [...], que reduzcan la carga de la enfermedad."	47
Mujeres con o sin leucorrea.	Bogotá	355	5,6	"la prevalencia encontrada en este estudio indica que la infección por <i>C. trachomatis</i> constituye un problema de interés en salud pública."	48
Mujeres asintomáticas del Programa	Bogotá	1245	5,0	"nuestros hallazgos pueden considerarse como una	49

Nacional de Control del Cáncer Cervical				estimación confiable de la prevalencia de <i>C. trachomatis</i> en la población femenina general [...] que no puede aplicarse a subconjuntos de la población no incluidas en nuestro estudio."	
Trabajadoras sexuales	Montería	69	15,9	"Es necesario conocer la prevalencia de las ITS más comunes tales como la infección por clamidia y gonococo, para diseñar programas eficaces en la contención de las ITS."	50
Mujeres con sintomatología genital en tres centros de atención especializada en Bogotá	Bogotá	131	6,0	"en el grupo de las ITS, la sífilis, seguida por la <i>C. trachomatis</i> , ocupó los primeros lugares como causa de infección en mujeres sintomáticas."	51
Mujeres que consultaron por flujo vaginal o sintomatología del tracto genital inferior	Bogotá	1385	9,7	"La mitad de las pacientes que consultan por síntomas del tracto genital inferior tienen una infección, siendo [...] la infección por clamidia la más frecuente de transmisión sexual."	52
Adolescentes escolares entre 14 y 19 años	Sabana de Bogotá	438	3,2	Se recomienda implementar [...] un sistema de vigilancia epidemiológica [...] realizando tamizaje con técnicas moleculares no invasivas	53

Los anteriores estudios junto con nuestros resultados demuestran la infección por *C. trachomatis* en la población femenina en general y en grupos de alto riesgo (gestantes, trabajadoras sexuales, entre otras) que afecta la salud sexual, reproductiva y materna en nuestro país y por lo tanto representa un problema en salud pública.

### **6.3 Identificar factores de riesgo asociados con la infección por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* en mujeres gestantes de 15 a 35 años con las patologías estudiadas.**

La naturaleza asintomática de las infecciones por clamidia en el tracto reproductor femenino facilita la inmunopatogénesis de la infección que puede causar daño en las trompas de Falopio, los ovarios y el endometrio, con efectos adversos en el embarazo y la fertilidad. Por esta razón, se considera que *C. trachomatis* es la infección de transmisión sexual no viral más costosa, con los costos médicos directos estimada en \$ 516.7 millones de dólares en los Estados Unidos (54).

Se han identificado varios factores de riesgo para la infección por *C. trachomatis*. La mayoría de las infecciones ocurren en personas sexualmente activas menores de 26 años de edad, y especialmente entre los 16 y 19 años de edad, las poblaciones marginadas como las de nivel socio-económico y educativo bajo se ven afectadas de manera desproporcionada, al igual que algunos comportamientos sexuales como tener nuevos o múltiples parejas sexuales, relaciones sexuales sin protección, el uso inconsistente de un método de barrera, el coito interrumpido y otras infecciones de transmisión sexual (55).

El segundo objetivo planteado fue identificar factores de riesgo asociados con la infección por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* en mujeres gestantes de 15 a 35 años con las patologías estudiadas y se subdividió en tres tipos de análisis:

6.3.1 Factores de riesgo identificados con la infección por *C. trachomatis* en las mujeres gestantes incluidas en el estudio.

6.3.2 Factores de riesgo identificados con la infección por *C. trachomatis* en las mujeres gestantes con parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas.

6.3.1 Factores de riesgo identificados con la infección por *C. trachomatis* en las mujeres gestantes con parto pretérmino con y sin ruptura prematura de membranas.

### 6.3.1 Factores de riesgo identificados con la infección por *C. trachomatis* en las mujeres gestantes incluidas en el estudio.

#### Metodología:

Para identificar algunos factores de riesgo asociados a la infección por *C. trachomatis*, se incluyeron a aquellas pacientes que aceptaron participar, firmaron un consentimiento informado y contestaron un cuestionario estandarizado sobre los factores socio-demográficos como la edad, educación, ocupación, estado civil, tabaquismo y consumo de alcohol; datos de la historia clínica y ginecológica incluyendo la edad gestacional de acuerdo con el último período menstrual, enfermedades concomitantes, las enfermedades de transmisión sexual anteriores, y la historia del embarazo; e información sobre el comportamiento sexual, incluyendo el número de parejas sexuales masculinas en los últimos 12 meses, el número de nuevas parejas sexuales masculinas en los últimos 3 meses, la frecuencia de las relaciones sexuales y el uso de la anticoncepción (Anexo 3). Las pacientes fueron consideradas positivas para la infección por *C. trachomatis* si tenían resultados positivos por PCR en tiempo real en cualquiera de las muestras de orina o frotis de flujo vaginal.

Se creó una base de datos con toda la información recogida en las encuestas que fue validada y verificada manualmente haciendo uso de los documentos originales, además, se complementó con datos de laboratorio de la historia clínica. Se realizaron análisis estadísticos para calcular la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y la media para las variables cuantitativas. Los datos se analizaron mediante la prueba de ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher para comparar la proporción entre los diferentes grupos. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

#### Resultados y discusión:

En la tabla 5 se presentan los resultados del análisis univariado y bivariado para cada uno de los grupos en relación a la presencia de infección por *C. trachomatis*. En las gestantes con resultados adversos del embarazo la infección fue más frecuente en mujeres con el régimen de seguridad social de subsidiado y edad gestacional de 33 semanas o menos. En ambos grupos se identificó con mayor frecuencia *C. trachomatis* en las gestantes mayores de 21 años y con estado civil de casada o en unión libre.

En ambos grupos la infección por *C. trachomatis* fue más frecuente en las gestantes que tenían antecedentes de infección urinaria y vaginosis bacteriana. No se observó correlación entre los resultados de los exámenes paraclínicos de control prenatal y presencia de la infección.

Entre las variables de la conducta en salud sexual y reproductiva, *C. trachomatis* fue más común en mujer quienes tuvieron su primera relación sexual antes de los 18 años y las que habían tenido más de un compañero sexual durante el transcurso del tiempo de vida. Finalmente, no se observó relación de la infección y el uso o consumo de sustancias psicoactivas.

**Tabla 5.** Análisis comparativo de la distribución de las características demográficas, clínicas y de comportamiento sexual en los grupos de gestantes con y sin resultados adversos del embarazo.

Gestantes con resultados adversos del embarazo (n = 155 )					Gestantes con embarazo normal ( n = 153)							
Características	Análisis univariado				Análisis bivariado		Análisis univariado				Análisis bivariado	
	CT positivo		CT negativo		χ²	Valor p Pearson	CT positivo		CT negativo		χ²	Valor p Pearson
	n	%	n	%			n	%	n	%		
Características socio-demográficas												
Regimen					0,975	0,914					2,181	0,336
Contributivo	7	21,2	27	23			8	32	27	27		
Particular	0	0	3	2,4			9	36	65	65		
Subsidiado	17	51,5	57	46,7			8	32	35	35		
Vinculado	9	32	34	27,9			0		1			
Edad materna <sup>d</sup>			(23,81/5,24/23)		0,033	0,517			(23,16/5,44)		0,096	0,461
< 20 años	10	30,3	39	32			10	40	47	36,7		

> 21 años	23	69,7	83	68		15	60	81	63,3		
Sin información	0		0			0		0			
<b>Edad gestacional <sup>d</sup></b>			(22,8/12,56/29)		0,786	0,251		(24,04/9,43/27,00)		1,88	0,139
≤ 33	19	63,3	81	71,1		18	72	107	83,6		
>34	11	36,7	32	28,3		7	28	21	16,4		
Sin información (7,7%)	3		9			0		0			
<b>Etnia</b>					0,105	0,518				0,048	0,591
Afrocolombiana	3	10	13	12,1		2	8	12	9,4		
Mestiza/Indígena	27	90	94	87,9		23	92	116	90,6		
<b>Estado civil</b>					0,513	0,306				0,213	0,402
Soltera	10	30,3	29	24,2		10	40	45	35,2		
Unión libre/casada	23	69,7	91	75,8		15	60	83	64,8		
Sin información (1,3%)	0		2			0		0			

**Características clínicas****Entidades clínicas y hábitos de riesgo relacionados con la gestación actual**

<b>Infección urinaria</b>					0,281	0,381				0,242	0,45
Si	7	21,2	21	17,2			2	8	7	5,5	
No	26	78,8	101	82,8			23	92	121	94,5	
<b>Vaginosis bacteriana</b>					4,626	0,021				7,208	0,031
Si	1	3	22	18			3	12	2	1,6	
No	32	97	100	82			22	88	126	98,4	
<b>Amenaza de parto pretérmino</b>					0,818	0,266				0,396	0,699
Si	4	12,1	23	18,9			0	0	2	1,6	
No	29	87,9	99	81,1			25	100	126	98,4	
<b>Trastorno hipertensivo</b>					3,721	0,213				0,197	0,837
Si	1	0,6	0	0			0	0	1	0,8	
No	32	97	122	100			25	100	127	99,2	
<b>Diabetes gestacional</b>					3,691	0,214				0,598	0,583
Si	1	3	0	0			0	0	3	2,3	
No	32	97	121	100			25	100	125	97,7	
Sin información (0,6%)	0		1				0		0		
<b>Consumo de alcohol</b>					1,983	0,18					
Si	0	0	7	5,7			0	0	0	0	
No	33	100	115	94,3			25	100	128	100	
<b>Tabaquismo</b>					0,827	0,485				0,197	0,837
Si	0	0	3	2,5			0	0	1	0,8	
No	33	100	119	97,5			25	100	127	99,2	

**Antecedentes clínicos**

<b>Partos vaginales <sup>d</sup></b>			(1,08/1,32/1,00)		0,027	0,517		(0,67/0,105/0,00)		0,696	0,276
≥1	20	60,6	72	59			7	28	47	36,7	
Ninguno	13	39,4	50	41			18	72	81	63,3	
<b>Cesáreas <sup>d</sup></b>			(0,28/0,66/0,00)		0,24	0,419		(0,14/0,398/0,00)		0,002	0,595
SI	5	15,2	23	18,9			3	12	15	11,7	
NO	28	84,8	99	81,1			22	88	113	88,3	

Sin información	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hijos vivos <sup>d</sup></b>			(1,28/1,356/1,00)	0,149	0,424				0,493 0,316
<u>SI</u>	21	63,6	82	67,2		10	40	61	47,7
NO	12	36,4	40	32,8		15	60	67	52,3
<b>Hijos muertos <sup>d</sup></b>			(0,07/0,282/0,00)	0,591	0,391				0,802 0,486
<u>SI</u>	1	3	8	6,6		0	0	4	3,1
NO	32	97	114	93,4		25	100	124	96,9
Sin información	0		0			0		0	
<b>Embarazo ectópico</b>				0,005	0,609				
Si	2	6,1	7	5,7		0	0	0	0
No	31	93,9	115	94,3		25	100	128	100
<b>Parto pretérmino</b>				0,711	0,3				0,197 0,837
Si	3	9,1	18	14,8		0	0	1	0,8
No	30	90,9	104	85,2		25	100	127	99,2
<b>Ruptura prematura de membranas ovulares</b>				0,232	0,461				
Si	2	6,1	5	4,1		0	0	0	0
No	31	93,9	117	95,9		25	100	128	100
<b>Análisis de laboratorio: control prenatal</b>									
<b>VIH</b>				0,571	0,29				0,714 0,308
Negativo	21	63,6	86	70,5		22	88	119	93
No se hizo	12	36,4	36	12		3	12	9	7
<b>HbSAg</b>				0,285	0,867				0,292 0,409
Positivo	0	0	1	0,8		22	88	117	91,4
Negativo	19	57,6	71	58,2		3	12	11	8,6
no se hizo	14	42,4	50	41					
<b>VDRL</b>				1,375	0,503				0,986 0,611
Reactiva	0	0	3	2,5		0	0	1	0,8
No reactiva	25	75,8	97	79,5		23	92	122	95,3
No se hizo	8	24,2	22	18		2	8	5	3,9
<b>Citología</b>				0,354	0,838				5,154 0,076
Alterada	0	0	1	0,8		1	4	0	0
Normal	14	42,4	48	39,3		15	60	80	62,5
No se hizo	19	57,6	73	59,8		9	36	48	37,5
<b>Urocultivo</b>				0,294	0,863				0,396 0,82
Positivo	2	6,1	5	4,1		0	0	2	1,6
Negativo	13	39,4	52	42,6		22	88	111	86,7
No se hizo	18	54,5	65	53,3		3	12	15	11,7
<b>Leucocitos</b>				1,117	0,206				0,019 0,535
>10,000	6	20	33	29,7		9	40,9	48	39,3
<10,000	24	80	78	70,3		13	59,1	74	60,7
Sin información (9%)	3		11			3		6	
<b>Conductas en salud sexual y reproductiva</b>									
<b>Uso anticonceptivos como método de planificación</b>				4,127	0,66				5,949 0,311
Inyectable	9	27,3	20	16,4		6	24	27	21,1

Oral	2	6,1	10	8,2		7	28	17	13,3		
Condon	1	3	10	8,2		0	0	7	5,5		
Dispositivo Intrauterino	3	9,1	7	5,7		0	0	7	5,5		
Implante subdermico	0	0	2	1,6		3	12	15	11,7		
ritmo	0	0	1	0,8		9	36	55	43		
Ninguno	18	54,5	72	59							
<b>Parejas sexuales en la vida</b>					0,008	0,577				3,28	0,053
≤ 1	6	18,2	23	18,9		4	16	44	34,4		
≥ 2	27	81,8	99	81,1		21	84	84	65,3		
<b>Edad de inicio relaciones sexuales</b>					0,591	0,391				0,137	0,497
10-18 años	32	97	114	93,4		22	88	109	85,2		
19-26 años	1	3	8	6,6		3	12	19	14,8		
<b>Más de un compañero sexual en los últimos 12 meses</b>					0,001	0,622				0,225	0,419
Si	4	12,1	15	12,3		4	16	16	12,5		
No	29	87,9	107	87,7		21	84	112	87,5		
<b>Nuevo compañero sexual en los últimos 3 meses</b>					0,068	0,573				0,242	0,45
Si	2	6,1	9	7,4		2	8	7	5,5		
No	31	93,9	113	92,6		23	92	121	94,5		
<b>Uso de condón en la última relación sexual</b>					3,203	0,065				0,456	0,435
No	0	0	11	9		1	4	10	7,8		
Si	33	100	111	91,1		24	96	118	92,2		
<b>Utilización de condón</b>					0,475	0,339				0,003	0,573
No	5	15,2	25	20,5		5	20	25	19,5		
Si	28	84,8	97	79,5		20	80	103	80,5		
<b>Frecuencia del uso de condon</b>					1,866	0,393				0,731	0,694
Siempre	0	0	6	4,9		0	0	2	1,6		
Casi siempre/aveces	16	48,5	61	50		9	36	38	29,7		
nunca	17	51,5	55	45,1		16	16	88	68,8		
<b>Consumo de sustancias psicoactivas</b>											
<b>Consume o ha consumido alcohol hasta la embriaguez</b>					0,665	0,278				1,025	0,224
Si	8	25	39	32,5		7	28	24	19		
No	24	75	81	67,5		18	72	102	81		
Sin información (1,9%)	0		2			0		2			
<b>Consumo actual o pasado de sustancias psicoactivas</b>					0,316	0,391				0,723	0,395
Si	4	12,5	11	9,2		3	12	8	6,3		
No	28	87,5	109	90,8		22	88	118	93,7		
Sin información (1,9%)	11		2			0		2			
<b>Relaciones sexuales durante su consumo</b>					0,01	0,598				0,749	0,33
Si	2	6,3	7	5,8		2	8	5	4		
No	30	93,8	114	94,2		23	92	120	96		
Sin información (1,3%)	1		1			0		2			

<sup>a</sup>;valor de corrección por continuidad: existen un porcentaje de casillas con una frecuencia esperada inferior al valor esperado.

<sup>d</sup>; media/desvest/mediana.



En la tabla 6 se presentan los principales factores de riesgo identificados como asociados con la infección por *C. trachomatis* e incluidos como variables de análisis en el estudio. Al comparar el grupo de gestantes con resultados adversos del embarazo (n= 155) con las gestantes con embarazo normal (n= 153), no se observó diferencia significativa en la distribución de la edad materna; sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a una historia obstétrica previa de parto prematuro, rotura prematura de membranas y embarazo ectópico. Además, la vaginosis bacteriana, infección del tracto urinario y ciertos comportamientos sexuales de riesgo, como la edad de la primera relación sexual y más de una pareja sexual en el transcurso de la vida se informaron con mayor frecuencia entre las mujeres embarazadas con resultados adversos del embarazo.

Todas las mujeres tuvieron resultados negativos para las pruebas diagnósticas para las siguientes enfermedades de transmisión sexual: el herpes genital, hepatitis B y el VIH, y el 0,4% de las mujeres reportaron una historia de enfermedades de transmisión sexual antes del embarazo (condiloma, la sífilis, la gonorrea e infección por *C. trachomatis*).

La infección por *C. trachomatis* fue más frecuente entre las mujeres que estaban casadas o en unión libre (65,5%), en las mujeres que eran mayores de 21 años (65,5%), las mujeres que habían tenido dos o más parejas sexuales en el transcurso de la vida (82,8%) y las mujeres que informaron iniciar relaciones sexuales antes de los 18 años de edad (93,1%).

**Tabla 6.** Infección por *C. trachomatis* y distribución de las características demográficas, clínicas y de comportamiento sexual entre las mujeres con y sin resultados adversos del embarazo.

Características	Pacientes con resultados adversos del embarazo (n=155)		Gestantes con curso normal del embarazo (n=153)		$\chi^2$	Valor p
	n	%	n	%		
Chlamydia trachomatis						
Positivo	33	21,3	25	16,3	1,235	0,167
Negativo	122	78,7	128	83,7		

**Características socio-demográficas**

Edad materna					1,086	0,178
≤ 20 años	49	31,6	59	37,3		
> 21 años	106	68,4	62,4	62,7		
Edad gestacional					5,615	0,013
≤ 33	100	69,9	125	81,7		
>34	43	30,1	28	18,3		
Sin información (3,9) n=12	12					
Estado civil					3,931	0,031
Soltera	39	25,5	55	35,9		
Unión libre/casada	114	74,5	98	64,1		
Sin información (0,6%) n=2	2		0			

**Características clínicas****Entidades clínicas y hábitos de riesgo relacionados con la gestación actual**

Infección urinaria					10,81	0,001
Si	28	18,1	9	5,9		
No	127	81,9	144	94,1		
Vaginositis bacteriana					12,47	0,000
Si	23	14,8	5	3,3		
No	132	85,2	148	96,7		
Amenaza de parto pretérmino					26,18	0,000
Si	27	17,4	1	0,7		
No	128	82,6	152	99,3		
Consumo de alcohol					4,541	0,035
Si	7	4,5	1	0,7		
No	148	95,5	152	99,3		
Tabaquismo					251,7	0,000
Si	3	1,9	141	92,2		
No	152	98,1	12	7,8		

**Antecedentes clínicos**

Embarazo ectópico					6,508	0,010
Si	9	5,8	1	0,7		
No	146	94,2	152	99,3		
Parto pretérmino					22,246	0,000
Si	21	13,5	0	0		
No	134	86,5	153	100		
Ruptura prematura de membranas ovulares					7,070	0,008
Si	7	4,5	0	0		
No	148	95,5	153	100		

**Conductas en salud sexual y reproductiva**

Parejas sexuales en la vida						
≤ 1	29	18,7	48	31,4	6,585	0,007
≥ 2	126	81,3	105	68,6		
Edad de inicio relaciones sexuales						
<u>10-18 años</u>	146	94,2	131	85,6	6,251	0,010
<u>19-26 años</u>	9	5,8	22	14,4		
Nuevo compañero sexual en los últimos 3 meses						
Si	11	7,1	9	5,9	0,187	0,421
No	144	92,9	144	94,1		
Utilización de condón para prevenir ITS						
No	30	19,4	30	19,6	0,003	0,535
Si	125	80,6	123	80,4		
<b>Consumo de sustancias psicoactivas</b>						
Consume o ha consumido alcohol hasta la embriaguez						
Si	47	30,9	31	20,5	4,279	0,026
No	105	69,1	120	79,5		
Sin información (1,6%) n=5	3		2			
Consumo actual o pasado de sustancias psicoactivas						
Si	15	9,9	11	7,3	0,645	0,275
No	137	90,3	140	92,7		
Sin información (1,6%) n=5	3		2			
Relaciones sexuales durante su consumo						
Si	9	5,9	7	4,7	0,224	0,415
No	144	94,1	143	95,3		
Sin información (1,6%) n=5	2		3			

<sup>a</sup>;valor de corrección por continuidad: existen un porcentaje de casillas con una frecuencia esperada inferior al valor esperado.

<sup>d</sup>; desviación estándar (desvest).

De acuerdo con otros estudios de mujeres embarazadas con resultados adversos del embarazo, nuestros resultados también mostraron una asociación entre *C. trachomatis* y algunos factores de riesgo descritos en la literatura, incluyendo tener antecedentes de nacimiento prematuro, la ruptura prematura de membranas o embarazo ectópico (56,57). Un meta-análisis confirmó que la vaginosis bacteriana se asocia significativamente con resultados adversos del embarazo, sobre todo con el parto prematuro en pacientes sintomáticos, y que es un fuerte factor de riesgo para un aborto involuntario de mitad de trimestre (58). Del mismo modo, se ha establecido que las infecciones del tracto genital durante el embarazo pueden cruzar en el líquido amniótico y resultar en la ruptura prematura de membranas y parto pretérmino (59). Además, en

consonancia con los resultados anteriores, una edad más temprana en la primera relación sexual y la pareja sexual más de una vida se informaron con mayor frecuencia entre las mujeres embarazadas con resultados adversos del embarazo (30,33, 56).

*6.3.2 Factores de riesgo identificados con la infección por C. trachomatis en las mujeres gestantes con parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas.*

**Metodología:**

Se realizó un estudio analítico de casos y controles tipo caso prevalente en relación 1 a 2, entre las gestantes captadas con parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas entre marzo de 2013 a diciembre de 2014 en el Hospital de Suba de Bogotá y el Hospital General de Medellín.

Los casos fueron mujeres con un diagnóstico de parto pretérmino sin ruptura prematura de membranas captadas de forma consecutiva en los dos hospitales. Después del parto pretérmino el co-investigador local, contacto la paciente para explicar los objetivos de este estudio e informarle sobre el contenido del consentimiento informado. Si estaba de acuerdo en participar, ella debería expresar la aceptación mediante firma del consentimiento informado. El grupo control estaba conformado por mujeres con menos de 37 semanas de gestación y sin diagnóstico clínico de parto pretérmino, que asistían a control prenatal a las instituciones de salud antes mencionadas.

Se excluyeron aquellos casos, con parto antes de 37 semanas indicado por condición materna o fetal, o que estaba asociado a embarazos gemelares, polihidramnios, diabetes, o se le había realizado cerclaje cervical o amniocentesis durante la gestación, aquellas pacientes con antecedente de parto pretérmino espontáneo o malformaciones uterinas y aquellas con una condición clínica que les impedía contestar la entrevista.

Las participantes fueron entrevistadas mediante un cuestionario estructurado, para obtener información sobre variables socio-demográficas, factores de riesgo sexuales y reproductivos, que incluía información sobre: edad, estado civil, nivel educativo, paridad, edad gestacional, edad a la primera relación sexual, número de parejas

sexuales, el uso de métodos anticonceptivos e historia de los embarazos previos, entre otras. Esta información se complementó y verificó con la de la historia clínica.

Las pacientes fueron considerados positivas para la infección por *C. trachomatis* si tenían resultados positivos por prueba serológica para anticuerpos IgM contra *C. trachomatis*. La prueba se realizó con 5 ml de sangre venosa, que fue recogida de la superficie palmar de los antebrazos de los casos y controles, posteriormente, la muestra de sangre se dejó coagular, se centrifugó para obtener suero y se almacenó congelada a -20 °C hasta su análisis para la detección de anticuerpos anti- *C. trachomatis*. El ensayo serológico se realizó utilizando el estuche comercial CHLAMYDA ELISA IgG/IgM (Vircell, España) y de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Las pruebas fueron validadas con las muestras de control y las muestras con un índice mayor a 11 se consideraron positivas para anticuerpos IgM específicos contra *C. trachomatis* (Anexo 4).

Para el análisis estadístico se creó una base de datos con toda la información recogida en las encuestas que fue validada y verificada manualmente haciendo uso de los documentos originales, además, se complementó con datos de laboratorio de la historia clínica. Se realizó el análisis estadístico para calcular la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas; así como los valores de desviación mediana y estándar para las variables cuantitativas mediante la prueba de Pearson  $\chi^2$ . Todos los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa informático SPSS (Statistical Package for the Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Resultados y discusión

Durante el periodo de estudio se capturaron 42 casos y 83 controles con una edad media de 23 años. Los principales factores de riesgo identificados en el estudio se presentan en la tabla 7.

**Tabla 7.** Distribución de los casos y controles de acuerdo a los factores de riesgos demográficos, clínicos y de comportamiento sexual.

	Análisis univariado				$\chi^2$	Análisis bivariado				
	Caso (n=42)		Control (n = 83)			Valor p		OR <sup>b</sup>	IC 95% <sup>c</sup>	
	n	%	n	%		Pearson	Corregido <sup>a</sup>			
Edad materna										
< 20 años	15	35,7	34	41	-	-	-	-	-	-
> 21 años	27	64,3	49	59						
Edad gestacional (semanas)										
< 32	18	42,9	56	67,5	6,994	0,008	-	0,362	0,168	0,777
>33	24	57,1	27	32,5						
Estado civil										
Soltera	7	16,7	32	38,6	6,224	0,013	-	0,319	0,127	0,803
Unión libre/casada	35	83,3	51	61,4			-			
Exposición a <i>C. trachomatis</i> (IgM)										
Si	4	10,3	0	0	8,179	0,004	0,02	-	-	-
No	35	89,7	77	100						
Sin información	3		6							
Infección tracto genital										
Si	11	26,2	5	6	10,161	0,001	-	5,535	1,777	17,24
No	31	73,8	78	94						
Vaginosis bacteriana										
Si	11	26,2	4	4,8	12,062	0,001	-	7,008	2,074	23,677
No	31	73,8	79	95,2						
Cesáreas										
> 0	13	31	8	9,6	9,064	0,003	-	4,203	1,578	11,192
Ninguno	29	69	75	90,4						
Embarazo ectópico previo										
Si	3	7,1	0	0	6,074	0,014	0,065	-	-	-
No	39	92,9	83	100						
Parto pretérmino previo										
Si	12	28,6	0	0	26,233	0	-	3,767	2,772	5,119
No	30	71,4	83	100						
Parejas sexuales en la vida										
> 3	11	26,2	13	15,7	1,992	0,158	-	-	-	-
< 2	31	73,8	70	84,3						
Edad de inicio relaciones sexuales										
< 13	10	23,8	10	12	2,87	0,09	-	-	-	-
> 14	32	76,2	73	88						
Más de un compañero sexual en los últimos 12 meses										
Si	3	7,1	13	15,7	1,814	0,178	-	-	-	-
No	39	92,9	70	84,3						

<b>Utilización de condón para prevenir ITS</b>										
No	34	81	65	78,3	0,118	0,731	-	-	-	-
Si	8	19	18	21,7						
<b>Consumo actual o pasado de sustancias psicoactivas</b>										
Si	5	11,9	6	7,3	0,723	0,395	0,605	-	-	-
No	37	88,1	76	92,7						
Sin información	0		1							
<b>Consumo de alcohol</b>										
Si	2	4,8	0	0	4,017	0,045	0,211	-	-	-
No	40	95,2	83	100						
<b>Tabaquismo</b>										
Si	1	2,4	0	0	1,992	0,158	0,727	-	-	-
No	41	97,6	83	100						

a: valor de corrección por continuidad, b: odds ratio (OR), c: intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

De las variables socio-demográficas analizadas, el estado civil se asoció de manera estadísticamente significativa con el parto pretérmino: las gestantes solteras tienen 68,1% menos probabilidad de presentar parto pretérmino con respecto a las pacientes en unión libre o casada. Sin embargo, los resultados de un meta-análisis demostraron que este es un factor de riesgo psicosocial asociado con efectos adversos en el embarazo, debido a que el estado de madre soltera puede conllevar al aumento en la exposición a conductas de riesgo como el abuso de alcohol o drogas (60). Una posible explicación para este resultado; es que las respuestas de las gestantes incluidas en el estudio no sea la correcta, debido a la baja aceptación social de la soltería y la estigmatización social que rodea a nacimientos ilegítimos.

De los factores de riesgo obstétrico, las pacientes con uno o más partos tuvieron 4,2 veces más probabilidad de presentar parto pretérmino (IC 95%= 1,888-9,659) y las gestantes que han tenido partos por cesárea tienen una probabilidad de presentar parto pretérmino de 4,2 veces (IC 95%= 1,578-11,192). De igual forma, se identificó asociación significativa estadísticamente entre el antecedente de parto pretérmino (OR 3,8; IC 95%= 2,772-5,119) con la patología estudiada.

El haber tenido partos previos o tener hijos constituye un factor de riesgo para tener un parto pretérmino en nuestra población de estudio, similar a lo establecido en diferentes reportes en los cuales las mujeres embarazadas por primera vez tienen menor riesgo

para parto pretérmino (61,62). De forma similar, las mujeres con partos pretérmino espontáneos previos son más propensas a tener partos pretérmino posteriores y el riesgo de recurrencia varía entre 15% a más del 50%, dependiendo del número y la edad gestacional de parto anterior, con aproximadamente el 70% de los nacimientos dentro de 2 semanas de la edad gestacional de su primer parto pretérmino (59,63,64). El antecedente parto por cesárea se asocia con un mayor riesgo de resultados obstétricos y perinatales adversos en los nacimientos posteriores (65) y existe evidencia de que la cicatriz anterior en el útero y las lesiones del cuello del útero durante un parto por cesárea son eventos que podrían alterar la integridad de cuello uterino y colocar a las mujeres en riesgo de parto pretérmino en un embarazo posterior (65-67).

De los factores de riesgo asociados a la conducta de salud sexual y reproductiva, el no uso de ningún método de planificación familiar se halló asociación estadísticamente significativa con el parto pretérmino. Las gestantes que no usaron ningún tipo de método tuvieron 2,8 veces más probabilidad de presentar parto pretérmino, intervalo de confianza significativo (IC 95%= 1,328-6,199). No se evidenció asociación significativa estadísticamente entre el consumo de sustancias psicoactivas y la presencia del evento en estudio. Los beneficios más importantes del uso de anticonceptivos para la salud y la supervivencia de las mujeres se deben a la reducción del número de embarazos no deseados y aquellos que representan un riesgo obstétrico; además, puede mejorar los resultados perinatales mediante el alargamiento de los intervalos entre embarazos. Este hallazgo puede convertirse en una estrategia de prevención primaria para enfocar los esfuerzos de planificación familiar en la prestación de anticoncepción altamente eficaz, la cual ha demostrado ser eficaz en la reducción de las tasas de los embarazos no deseados y prevención de enfermedades de transmisión sexual y además podría tener un efecto importante en la prevención del parto pretérmino (68,69).

El análisis de la información clínica de las gestantes permitió identificar asociaciones estadísticamente significativas entre la infección urinaria y la vaginosis bacteriana con el parto pretérmino. Las gestantes con infección urinaria tuvieron 4,5 veces más probabilidad de presentar parto pretérmino (IC 95%= 1,777-17,240) y las pacientes con vaginosis bacteriana tuvieron 6 veces más probabilidad de presentar parto pretérmino



(IC 95%= 2,074-23,677). La vaginosis bacteriana se ha relacionado con muchas condiciones ginecológicas y complicaciones del embarazo, incluyendo el parto pretérmino (70) y es soportado por los resultados de un meta-análisis que concluyó que la vaginosis bacteriana aumenta el riesgo de parto pretérmino en más de dos veces que en pacientes asintomáticos (OR: 2,16) (58), sin embargo, existe poca evidencia que la detección y el tratamiento de las mujeres embarazadas con vaginosis bacteriana pueda reducir la morbilidad y mortalidad del parto pretérmino (71). La asociación entre las infecciones genitales y el parto pretérmino ha sido demostrada por varios estudios observacionales y muchos microorganismos que causan infección sintomática o asintomática, se han asociado con un mayor riesgo de parto pretérmino (72). La detección de infecciones y un programa de tratamiento simple en la atención prenatal de rutina puede reducir los partos pretérmino en una población general de mujeres embarazadas.

Se estableció que la prevalencia de exposición a *C. trachomatis* fue de 10,3% en los casos de parto pretérmino y de 0% en los controles y se evidenció que existe asociación estadísticamente significativa entre la exposición a *C. trachomatis* y parto pretérmino en la población de gestantes estudiadas ( $\chi^2= 8,179$ ;  $p= 0,004$ ). La infección por clamidia puede ascender e infectar la placenta o líquido amniótico produciendo signos histopatológicos de inflamación que puede posteriormente conducir a parto pretérmino (73). La presencia de anticuerpos IgM anti - *C. trachomatis* sugiere una infección aguda que se ha asociado con parto pretérmino (74,75) y varios estudios aportan evidencia de esta asociación: Blas y colaboradores, determinaron que las mujeres infectadas por clamidia tenían un 50% más de riesgo de parto pretérmino y rotura prematura de membranas en comparación con las mujeres no infectadas (76) y Rours y colaboradores, establecieron que la infección urogenital por *C. trachomatis* en mujeres embarazadas aumenta el riesgo de parto pretérmino, especialmente la prematuridad temprana y que los sistemas de salud deben considerar un enfoque adicional sobre la infección por *C. trachomatis*, especialmente en las mujeres jóvenes y con otros factores de riesgo (30). Sin embargo, algunos los resultados sobre los efectos perjudiciales de la infección por *C. trachomatis* en el resultado del embarazo son

contradictorios debido a diferencias en el diseño del estudio, la población, las pruebas diagnósticas y tratamiento previo con antibióticos (57,77).

El parto pretérmino tiene complejas causas biológicas, ambientales y sociales y la identificación de los factores de riesgo antes del embarazo puede aumentar nuestra comprensión de sus causas para identificar a las mujeres con alto riesgo que permita prestar los servicios de salud dirigidos a mitigar el riesgo, reducir su prevalencia y la consiguiente mortalidad y morbilidad.

*6.3.3. Factores de riesgo identificados con la infección por C. trachomatis en las mujeres gestantes con parto pretérmino con y sin ruptura prematura de membranas.*

#### Metodología:

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles en mujeres gestantes de alto riesgo obstétrico de dos centros hospitalarios de segundo y tercer nivel de complejidad localizados en Bogotá y Medellín, Colombia, la captación de pacientes se realizó de marzo de 2013 a diciembre de 2014.

Los casos se definieron como mujeres gestantes con feto único con trabajo de parto pretérmino espontáneo diagnosticado por la presencia de contracciones uterinas regulares de una hora o más de duración con borramiento cervical >50% y dilatación cervical >4 cm seguidas por parto de inicio espontáneo, con edad gestacional de 22 a <37 semanas y sin evidencia de causa asociada. Se incluyeron casos de parto pretérmino espontáneo con o sin ruptura prematura de membranas ovulares, definida como la pérdida de continuidad de las membranas ovulares con salida de líquido amniótico antes del inicio del trabajo de parto y comunicación de la cavidad amniótica con el endocervix y la vagina que se presenta 6 horas o más antes del inicio del trabajo de parto.

Se emplearon controles hospitalarios con gestación de 22 a <37 semanas y embarazo único captados durante el control prenatal, se realizó equiparamiento individual por edad materna con los casos (dentro de 1 año) para control de confusión y se empleó

una relación de emparejamiento de un control por cada caso para la mayoría de los potenciales factores de riesgo. Se excluyeron las pacientes con inestabilidad hemodinámica, pre-eclampsia, placenta previa, anomalías fetales, oligohidramnios, polihidramnios o cirugías durante la gestación.

En la recolección de los datos de las gestantes se empleó un cuestionario estandarizado que fue aplicado por obstetras y se revisó la historia clínica de la paciente. Se incluyeron las siguientes variables: demográficas (edad materna, edad gestacional, etnia/raza y estado marital), historia obstétrica y ginecológica (gestaciones, partos previos, partos vaginales, partos por cesárea, abortos, embarazos ectópicos, molas, parto pretérmino previo, ruptura prematura de membranas ovulares previa, antecedente de infecciones de transmisión sexual [sífilis, condiloma vulvo-vaginal, papiloma virus genital, gonorrea, herpes genital, *Chlamydia trachomatis*, VIH y hepatitis b], conización cervical y malformación uterina), datos de la gestación actual (amenaza de parto pretérmino, trastorno hipertensivo, consumo de sustancias psicoactivas en el último año o mayor a un año, consumo de alcohol, tabaquismo, amniocentesis y cerclaje), infecciones en el embarazo actual (infección urinaria, vaginosis bacteriana, infección reciente por *C. trachomatis* detectada mediante el estuche *Chlamydia trachomatis* IgM [Vircell, España], pruebas de laboratorio de control prenatal sífilis por VDRL, infección por el VIH mediante ELISA, hepatitis B por HBSAg) y pruebas al término de la gestación (recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina). El estudio fue aprobado por los Comités de Ética del Instituto Nacional de Salud y los hospitales participantes y las pacientes que aceptaron ingresar al estudio manifestaron su consentimiento informado por escrito.

Se realizó análisis descriptivo para identificar la distribución de las variables del estudio en los casos y los controles, se empleó el modelo de regresión logística condicional (RLC) bivariado para establecer la asociación estadística entre las variables independientes y la variable dependiente (parto pretérmino espontáneo), se consideró estadísticamente significativo un valor  $p$  menor de 0,05, se calculó la razón de momios (OR, del inglés odds ratio) cruda y sus intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Los potenciales factores de riesgo que presentaron un valor  $p$  menor de 0,25 según criterio

estadístico de Hosmer-Lemeshow (78) se evaluaron en un modelo de RLC multivariado explicativo, se incluyeron en el modelo final de regresión y se determinaron como predictores independientes si presentaron un valor  $p$  menor de 0,05, o si fueron relevantes clínicamente y por literatura científica, para el control de colinealidad de las variables de la fórmula obstétrica se seleccionó una variable de resumen de la información contenida en estas y se estimó el OR ajustado y sus IC 95%. Los análisis estadísticos fueron realizados empleando los programas SPSP (Statistical Package for the Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Resultados y discusión

Durante el periodo de estudio se captaron 83 casos de los cuales 71 casos tenían datos completos para el análisis y 84 controles; 43,7% del total de casos se reclutaron en el Hospital de Medellín y 40,8% presentaron ruptura prematura de membranas ovulares. La mediana de edad en los casos fue de 22 años (edades inferior y superior de 15 años y 35 años, respectivamente) y en los controles la mediana y los límites mínimo y máximo de la edad presentaron los mismos valores. La mediana de la edad gestacional de los casos fue de 33 semanas (edades inferior y superior de 22 semanas y 36 semanas, respectivamente), y la mediana de los controles fue de 32 semanas (valores mínimo y máximo de 22 semanas y 36 semanas, respectivamente) (Tabla 8).

**Tabla 8.** Análisis univariado y bivariado de las características demográficas, de historia obstétrica y ginecológica de los casos y controles.

Variables	Caso		Control		Valor de p	OR crudo	IC 95%	
	n	(%)	n	(%)				
Características demográficas								
Edad materna								
<22 años	37	(52.1)	45	(53.6)	0.706	0.75	0.17 -	3.35
≥23 años	34	(47.9)	39	(46.4)				
Edad gestacional								
<32 semanas	31	(43.7)	46	(54.8)	0.242	1.44	0.78 -	2.63
≥33 semanas	40	(56.3)	38	(45.2)				
Etnia/raza <sup>a</sup>								
Indígena/otra	24	(33.8)	3	(3.6)	0.001	28.57	3.82 -	213.80
Afrocolombiana	7	(9.9)	7	(8.3)	0.469	1.52	0.49 -	4.75
Blanca	40	(56.3)	74	(88.1)				
Estado marital								

Soltera	15	(21.1)	32	(38.1)	0.653	0.72	0.17 - 3.03
Unión libre	52	(73.2)	46	(54.8)	0.529	1.54	0.40 - 5.97
Casada	4	(5.6)	6	(7.1)			
<b>Historia obstétrica y ginecológica<sup>b</sup></b>							
<b>Gestaciones<sup>a</sup></b>							
Multigestante	48	(67.6)	45	(53.6)	0.048	2.62	1.01 - 6.80
Primigestante	23	(32.4)	39	(46.4)			
<b>Partos previos<sup>a</sup></b>							
Si	59	(83.1)	42	(50.0)	0.000	7.83	2.72 - 22.52
No	12	(16.9)	42	(50.0)			
<b>Partos vaginales<sup>a</sup></b>							
Si	48	(67.6)	34	(40.5)	0.001	4.57	1.87 - 11.19
No	23	(32.4)	50	(59.5)			
<b>Partos por cesárea<sup>a</sup></b>							
Si	20	(28.2)	8	(9.5)	0.004	2.81	1.38 - 5.72
No	51	(71.8)	76	(90.5)			
<b>Abortos</b>							
Si	11	(15.5)	14	(16.7)	0.937	0.96	0.38 - 2.45
No	60	(84.5)	70	(83.3)			
<b>Parto pretérmino previo<sup>a</sup></b>							
Si	17	(23.9)	1	(1.2)	0.002	23.45	3.10 - 177.36
No	54	(76.1)	83	(98.8)			
<b>RPMO previo</b>							
Si	5	(7.0)	0	(0.0)	1.000	2.66	0.00 - <sup>c</sup>
No	66	(93.0)	84	(100)			
<b>Antecedente de ITS<sup>d</sup></b>							
Si	5	(7.0)	3	(3.6)	0.348	2.00	0.47 - 8.51
No	66	(93.0)	81	(96.4)			

<sup>a</sup> Valor de  $p < 0.05$  e intervalo de confianza con límite inferior mayor a 1.

<sup>b</sup> Se reportaron gestantes con antecedente de embarazo ectópico (3 casos y 1 control), no se informaron molas, conización cervical o malformación uterina.

<sup>c</sup> Límite superior del intervalo de confianza no calculable.

<sup>d</sup> Las ITS informadas fueron sífilis (3 casos y 1 control), condiloma vulvo-vaginal (2 casos y 1 control) y papiloma virus genital (1 control).

Se observó que una mayor proporción de casos (33,8%) con respecto a los controles (3,6%) pertenecieron a la categoría indígena/otra la cual evidenció mayor probabilidad de presentar parto pretérmino espontáneo (OR crudo=28,57; IC 95% 3,82-213,8;  $p=0.001$ ) (Tabla 8). En el censo general de la población desde el año 2005, el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), incluyó la variable de pertenencia étnica en los registros de estadísticas vitales, para identificar el comportamiento y los factores que rodean los eventos de la natalidad y de la mortalidad de estos grupos poblacionales; y para tal fin ha realizado procesos de sensibilización y capacitación al personal de salud ([http://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/visibilidad\\_estadistica\\_etnicos.pdf](http://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/visibilidad_estadistica_etnicos.pdf)).

Las diferencias étnicas en la prevalencia de parto prematuro se pueden deber a diferentes causas: primero, los grupos étnicos minoritarios son más susceptibles a la acumulación de varios factores de riesgo antes y durante el embarazo, que pueden

desencadenar el parto precoz a través de procesos inflamatorios y neuro-endocrinos; segundo, varios micronutrientes pueden jugar un papel en la asociación entre la etnicidad y parto pretermino, y una tercera explicación se refiere a las prácticas de atención obstétrica, donde los grupos minoritarios tienen una atención prenatal inadecuada y puede poner estos grupos en un mayor riesgo de parto prematuro (79,80).

De la historia obstétrica y ginecológica, se halló un incremento de multigestantes en casos (67,6%) comparados con los controles (53,6%); (OR crudo=2,62; IC 95% 1,01-6,8;  $p=0,048$ ), y 59 (83,1%) casos y 42 (50%) controles tuvieron partos previos (OR crudo = 7,83; IC 95% 2,72 – 22,52;  $p = 0.000$ ). De igual forma, los partos vaginales previos mostraron 4,6 veces la probabilidad de presentar parto pretérmino espontaneo (casos 67,6% y controles 40,5%) (OR crudo=4,57; IC 95% 1,87-11,19;  $p=0,001$ ) y 17 casos (23,9%) en comparación con un (1,2%) control presentaron parto pretérmino en embarazo previo, este antecedente mostró mayor probabilidad de enfermedad (OR crudo=23,45; IC 95% 3,1-177,36;  $p=0,002$ ). (Tabla 8). El resultado de una revisión sistemática de literatura que incluyo seis estudios que describen el riesgo de un nacimiento prematuro espontáneo después de un embarazo simple previo; estableció que el riesgo de un parto pretérmino antes de la semana 37 de gestación después de un embarazo a término varia de 2,7% a 4.0% (81).

Por otro lado, los casos y controles mostraron una frecuencia de consumo previo de sustancias psicoactivas de 12,9% y 8,4%, respectivamente, y aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa la frecuencia observada en ambos grupos fue elevada. Hay poca información disponible sobre el uso de sustancias psicoactivas entre las mujeres embarazadas; pero, según el Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia, en una encuesta a 32.605 personas entre 12 a 65 años de edad, el 6,5% de las mujeres declaró haber consumido alguna sustancia ilícita en el último año (82). Varios estudios han encontrado que el uso de este tipo de drogas durante el embarazo parece incrementar el riesgo de resultados adversos, incluyendo parto prematuro, bajo peso al nacer y el ingreso de los lactantes a la unidad neonatal (83-85). Por lo tanto, teniendo en cuenta que la prevalencia del uso de estas sustancias ha aumentado notablemente en los últimos años y que las mujeres durante sus años

reproductivos tienen un mayor riesgo del uso de sustancias psicoactivas, las gestantes deben ser manejadas apropiadamente con información sobre los riesgos de resultados perinatales y con un adecuado tratamiento para el consumo de estas sustancias.

De las infecciones en el embarazo actual, se evidenció que las gestantes con infección urinaria tuvieron mayor probabilidad de presentar parto pretérmino espontaneo; 26,8% de los casos tuvieron esta infección en comparación con 6% de los controles (OR crudo=7,23; IC 95% 2,1-24,91;  $p=0,002$ ). Se observó una mayor proporción de vaginosis bacteriana en casos (28,2%) con respecto a los controles (4,8%) y se halló una mayor probabilidad de parto pretérmino espontaneo para esta entidad clínica (OR crudo=7,38; IC 95% 2,17-25,12;  $p=0,001$ ). (Tabla 9).

**Tabla 9.** Análisis univariado y bivariado de las características relacionadas con la gestación actual y la infección en el embarazo actual de los casos y controles.

Variables	Caso		Control		Valor de p	OR crudo	IC 95%	
	n	(%)	n	(%)				
Gestación actual <sup>a</sup>								
Amenaza de parto pretérmino <sup>b</sup>								
Si	22	(31.0)	1	(1.2)	0.002	23.85	3.21	- 177.37
No	49	(69.0)	83	(98.8)				
Trastorno hipertensivo								
Si	1	(1.4)	1	(1.2)	1.000	1.00	0.06	- 15.99
No	70	(98.6)	83	(98.8)				
Consumo de sustancias psicoactivas último año o mayor a un año <sup>c</sup>								
Si	9	(12.9)	7	(8.4)	0.998	1.00	1.00	- 1.00
No	61	(87.1)	76	(91.6)				
Consumo de alcohol								
Si	3	(4.2)	0	(0.0)	1.000	2.22	0.00	- d
No	68	(95.8)	84	(100)				
Tabaquismo								
Si	1	(1.4)	0	(0.0)	1.000	1.24	0.00	- d
No	70	(98.6)	84	(100)				
Infección en el embarazo actual <sup>e</sup>								
Infección urinariab								
Si	19	(26.8)	5	(6.0)	0.002	7.23	2.10	- 24.91
No	52	(73.2)	79	(94.0)				
Vaginosis bacterianab								
Si	20	(28.2)	4	(4.8)	0.001	7.38	2.17	- 25.12
No	51	(71.8)	80	(95.2)				
Infección reciente por C. trachomatis <sup>c</sup>								
Positiva	5	(7.7)	0	(0.0)	0.849	1.00	1.00	- 1.00
Negativa	60	(92.3)	77	(100)				
Sífilis (VDRL) <sup>c</sup>								
Reactiva	3	(4.3)	1	(1.2)	0.267	3.65	0.37	- 35.83
No reactiva	66	(95.7)	83	(98.8)				

<sup>a</sup> No se informaron gestantes con amniocentesis o cerclaje cervical.



<sup>b</sup> Valor de  $p < 0.05$  e intervalo de confianza con límite inferior mayor a 1.

<sup>c</sup> Variables con datos perdidos menores a 10%.

<sup>d</sup> Límite superior del intervalo de confianza no calculable.

<sup>e</sup> Se registró 1 caso positivo para la prueba HBsAg, en la prueba tamiz de VIH las gestantes dieron resultado negativo.

El análisis multivariado identificó tres factores de riesgo independientes que se asociaron a parto pretérmino espontáneo en la población de referencia y durante el tiempo de estudio. En la gestación actual independiente de otras variables, la infección urinaria mostró 5.9 veces más riesgo de presentar la enfermedad (OR ajustado=6,86; IC 95% 1,37-34,45;  $p=0,019$ ) y la vaginosis bacteriana evidenció 7.7 veces más riesgo de presentar parto pretérmino espontáneo (OR ajustado=8,66; IC 95% 1,29-58,09;  $p=0,026$ ). (Tabla 10).

**Tabla 10.** Análisis multivariado del estudio de casos y controles de los hospitales de Bogotá y de Medellín.

Variables	Valor de p	OR ajustado	IC 95%
Infección urinaria	0,019	6,86	1,37 - 34,45
Vaginosis bacteriana	0,026	8,66	1,29 - 58,09
Parto pretérmino previo	0,010	40,97	2,46 - 681,42

<sup>a</sup> Variable resumen de los potenciales factores de riesgo identificados en la fórmula obstétrica, incluida adicionalmente por criterio clínico y de la literatura científica.

La vaginosis bacteriana se ha relacionado con muchas condiciones ginecológicas y complicaciones del embarazo, incluyendo el parto pretérmino (70) y esta soportado por los resultados del meta-análisis de 32 estudios que concluyó que la vaginosis bacteriana se asocia significativamente con el riesgo de parto prematuro antes de la semana 37 de gestación en pacientes asintomáticos (OR: 2,16; CI95%: 1,56 - 3,00) y en pacientes con síntomas de parto prematuro (OR: 2,38, CI95%: 1,02 - 5,58) (58) y estudios multicéntricos, como el de casos y controles realizado en 20 hospitales obstétricos de Brasil que identificaron como factor de riesgo la vaginosis bacteriana (OR 1,44; IC 95%: 1,01 - 2,05) (86). Sin embargo, existe poca evidencia que la detección y el tratamiento de las mujeres embarazadas con vaginosis bacteriana pueda reducir la



morbilidad y mortalidad del parto pretérmino, posiblemente debido a la complejidad de la flora bacteriana (58,71).

Las infecciones del tracto urinario son más comunes en las mujeres y una de las complicaciones médicas más comunes del embarazo. Similar a nuestros resultados, previos estudios han encontrado asociación entre infecciones del tracto urinario con parto pretérmino. Un estudio retrospectivo basado en la población comparo 199.093 embarazos únicos de mujeres con y sin infección del tracto urinario y estableció que la infección urinaria durante el embarazo es un factor de riesgo (OR 2,0; CI 95%1,9 - 2,3) independiente de otras variables como la edad y paridad para el parto prematuro, incluso entre las mujeres que recibieron antibióticos (87). De igual forma, el análisis multivariado en una cohorte de 676 gestantes del estado de Wisconsin en los Estados Unidos, estableció que la infección del tracto urinario se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro (OR 2,62; CI 95%: 1,32 - 5,19) (88), similar a lo encontrado en un estudio de casos y controles en embarazadas del Brasil (OR 1,30; 1,06 – 1,61) (86); y el análisis de los datos de la encuesta global sobre salud materna y perinatal de la OMS que reunió información de gestantes de 22 países en vía de desarrollo demostró la asociación de estas infecciones con parto pretérmino espontáneo (OR 1,16; CI 95%:1,01 - 1,33) y que la magnitud e importancia de esta asociación varía a nivel regional (4). Se ha establecido una asociación entre infecciones genitales de transmisión sexual, incluyendo *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* con parto pretérmino espontáneo (89); sin embargo, en nuestro grupo de estudio la seroprevalencia de *C. trachomatis* fue baja y los antecedentes de otras infecciones no mostraron resultados estadísticamente significativos.

De igual manera, se estableció un mayor riesgo de enfermedad en gestantes con antecedente de parto pretérmino (OR ajustado=40,97; IC 95% 2,46-681,42; p=0,010) y en las pacientes embarazadas multigestantes (OR ajustado=2,72; IC 95% 0,69-10,75; p=0,154) de manera independiente a las otras variables. (Tabla 10). El más fuerte predictor de parto pretérmino es el antecedente clínico de un previo parto pretérmino. Las mujeres con un parto pretérmino anterior tienen entre 2 a 5 veces mayor riesgo de tener un segundo parto pretérmino en comparación con las mujeres que tuvieron antes

un parto a término (90), y el riesgo de recurrencia del evento varía entre 15% a más del 50% dependiendo de la edad gestacional alcanzada por el recién nacido en el parto anterior, con aproximadamente el 70% de los nuevos nacimientos dentro de 2 semanas de la edad gestacional a la de su previo parto pretérmino (59,63,64).

#### **6.4 Prevalencia de la infección por *N. gonorrhoeae* en mujeres gestantes con y sin resultados adversos del embarazo**

La Organización Mundial de la Salud ha considerado que aproximadamente 106 millones de nuevos casos de gonorrea ocurren entre los adultos en todo el mundo cada año. Si no se detectan y tratan adecuadamente las infecciones gonocócicas, pueden dar lugar a complicaciones y secuelas graves como: enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, embarazo ectópico, aborto y conjuntivitis neonatal, entre otras (91). El diagnóstico y tratamiento temprano puede reducir el riesgo de que el paciente desarrolle complicaciones de la enfermedad; sin embargo, los métodos de diagnóstico disponibles como la coloración de Gram y el cultivo son económicos, pero tienen poca sensibilidad, especialmente en pacientes asintomáticos. Además, el manejo sindrómico de la infección introducido por la OMS no sólo carece de sensibilidad (30% - 80%) y especificidad (40% - 80%) para las infecciones en las mujeres con flujo vaginal, sino que también no permite la captación de pacientes asintomáticos (92). Hoy en día, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son ampliamente utilizados para el tamizaje de *N. gonorrhoeae*, los cuales han demostrado de una metodología eficiente para la detección de *N. gonorrhoeae*, sin necesidad de pruebas adicionales de confirmación (93).

Similar lo observado con infecciones por *C. trachomatis*, varios estudios también han demostrado que las mujeres infectadas por *N. gonorrhoeae* tienen más complicaciones en el embarazo, incluyendo el aumento de las tasas de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacer y el crecimiento intrauterino retardado (94,95). En los Estados Unidos las tasas de casos de infección por *N. gonorrhoeae* para el año 2013 fue de 101,2 casos por cada 100.000 mujeres (96) y afecta a aproximadamente 13.200 mujeres embarazadas anualmente (97). En Europa en el año

2012, se reportaron 50.341 casos, lo que representa una tasa de 13 casos por cada 100.000 habitantes (98).

## Metodología:

### *Población de estudio*

Estudio transversal realizado entre las mujeres embarazadas de 15 a 35 años, que acudieron al departamento de Obstetricia y Ginecología de los el Hospital Nivel II de Suba, Bogotá, el Hospital General de Medellín y el Hospital Universitario San José, Popayán durante septiembre de 2013 hasta junio 2014, con un diagnóstico clínico de trabajo de parto prematuro espontáneo con o sin la ruptura de membranas, embarazo ectópico o aborto séptico y mujeres con un curso normal del embarazo.

### *Identificación de *N. gonorrhoeae**

Todas las mujeres proporcionaron una muestra de 10 ml de orina, y adicionalmente, se recogió un hisopo endocervical de los pacientes con un diagnóstico de trabajo de parto prematuro espontáneo sin la rotura de membranas y los pacientes con embarazo ectópico. El aislamiento de ADN de las muestras de orina se realizó utilizando el Kit QIAamp Viral RNA Mini Handbook (Qiagen). El ADN bacteriano fue aislado de los hisopos utilizando el DNeasy Tissue Kit de Sangre y (QIAGEN®). Para la detección de *N. gonorrhoeae* se usó la PCR múltiple en tiempo real “in house” con los iniciadores del plásmido críptico de *C. trachomatis* (CP), *porA* de *Neisseria gonorrhoeae* y un control interno sintético (SCI), con la condiciones descritas en el anexo 5. Además, todas las muestras de los hisopados endocervicales fueron procesadas por la metodología tradicional de cultivo en los laboratorios clínicos de los hospitales participantes, previa capacitación del personal por parte de un investigador del Grupo de Microbiología del INS.

## Resultados y discusión:

En total se tomaron y procesaron 81 hisopados endocervicales de las gestantes con resultados adversos del embarazo y maternas con curso normal del embarazo (Tabla 11).

**Tabla 11:** Distribución de las muestras de hisopados endocervicales en las gestantes incluidas en el estudio

	n	%
Aborto séptico	2	2,5
Embarazo ectópico	31	38,3
Parto prematuro	27	33,3
Embarazo normal	21	25,9

Por los métodos convencionales de diagnóstico, la coloración de Gram fue negativa para diplococos intracelulares y no se recuperaron aislamientos de *N. gonorrhoeae* por cultivo. Por la técnica de PCR se procesaron los hisopados endocervicales y las muestras de orina, como resultado se obtuvieron tres muestras positivas (0,97%): dos (1,3%) del grupo de gestantes con resultados adversos en el embarazo y una (0,7) de maternas con embarazo normal y no se observó significancia estadística entre los datos ( $z=0,3226$ ;  $p=0,505$ )

La frecuencia de *N. gonorrhoeae* en este estudio fue baja (0,97%), similar a la obtenida en previos estudios con diferentes poblaciones. Nuñez-Forero y colaboradores, recientemente publicaron una prevalencia de 1,4% en muestras endocervicales de mujeres sexualmente activas de 14 a 49 años de edad con síntomas de infección del tracto urinario inferior captadas durante el año 2010 en una clínica privada y en dos hospitales públicos de Bogotá, Colombia (99). Paredes MC y colaboradores, encontraron una prevalencia de 0,1% en mujeres adolescentes de 14 a 19 años estudiantes en colegios ubicados en los 11 municipios del departamento de Cundinamarca (53).

### **6.5 Implementar y transferir metodologías diagnósticas útiles para el tamizaje de *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* a laboratorios con la infraestructura adecuada.**

Durante la ejecución del proyecto se implementaron las siguientes técnicas de diagnóstico:

6.5.1. El desarrollo del proyecto permitió fortalecer los laboratorios clínicos participantes a través de la capacitación en los protocolos de laboratorio para la detección e identificación de agentes etiológicos bacterianos de enfermedades de transmisión sexual.

6.5.2. Se implementó en el Grupo de Microbiología del INS la técnica molecular de PCR en tiempo real para el diagnóstico de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* a partir de muestras de hisopado endocervical y de orina.

6.5.3. Se implementó en el laboratorio clínico del Hospital Universitario La Samaritana y en el Grupo de Microbiología del INS la técnica de ELISA IgG/IgM para la detección de anticuerpos anti- *C. trachomatis*.

Debido a limitaciones de infraestructura, equipos y disponibilidad de personal no fue posible transferir estas técnicas a los laboratorios clínicos de los hospitales participantes. Sin embargo, este resultado estaba dentro de las limitaciones expuestas en el proyecto en el cual se indicaba que la transferencia de las metodologías desarrolladas en el estudio estaban sujetas a la disponibilidad de tales condiciones.

### **6.6 Establecer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en los aislamientos de *N. gonorrhoeae* recuperados a partir de las muestras clínicas estudiadas.**

La gonorrea se ha mantenido como un importante problema de salud pública mundial y en 2012 la OMS estimó 78,3 millones de casos entre los adultos de 15-49 años de edad en todo el mundo. Sin embargo, el número de casos reportados es mucho menor que el verdadero número de casos debido a los diagnósticos inadecuados, la falta de pruebas

de laboratorio y la notificación incompleta de casos. En ausencia de una vacuna gonocócica, el principal control de la gonorrea se basa en la prevención de la infección, la notificación de contactos sexuales, la vigilancia epidemiológica y sobre todo la disponibilidad de tratamiento antimicrobiano eficaz (100).

*N. gonorrhoeae* fue inicialmente susceptible a muchos agentes antimicrobianos; sin embargo, desde la introducción de sulfonamidas para el tratamiento de la gonorrea en la década de 1930, *N. gonorrhoeae* ha demostrado repetidamente una extraordinaria capacidad para desarrollar resistencia a los antimicrobianos y actualmente, la prevalencia de aislamientos de gonococo con resistencia a los antimicrobianos recomendados para el tratamiento (sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas de primera y tercera generación, tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas) es alta en muchos países (100,101).

En muchos países, incluido Colombia, a la gonorrea se le da manejo sintomático, lo que ha resultado en el sub-óptimo diagnóstico de la infección y la falta de muestras clínicas para el aislamiento de la bacteria y para la realización de pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos. El manejo sintomático representa un problema importante que no sólo compromete el programa de vigilancia, sino que también aumenta la presión selectiva y facilita el desarrollo de resistencia a los medicamentos (101).

Teniendo en cuenta lo anterior se formuló el cuarto objetivo: Establecer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en los aislamientos de *N. gonorrhoeae* recuperados a partir de las muestras clínicas estudiadas.

#### Metodología:

Las muestras de hisopados endocervicales obtenidas de las maternas con efectos adversos del embarazo incluidas en el estudio y captadas en el Hospital Nivel II de Suba, Bogotá, el Hospital General de Medellín y el Hospital Universitario San José, Popayán durante septiembre de 2013 hasta junio 2014, se procesaron por metodología convencional para la detección e identificación de aislamientos de *N. gonorrhoeae*.

La muestra de hisopado endocervical fue tomada por el medico ginecobstetra o residente encargado del manejo inicial de la paciente, previa obtención del consentimiento para la participación en el estudio, para los casos de embarazo ectópico, parto pretérmino idiopático con membranas integra y algunos pacientes control, usando el escobillón que viene empacado junto con el medio de transporte Amies.

El escobillón en el medio de Amies fue enviado inmediatamente al laboratorio clínico del hospital y sembrado directamente en un agar Thayer Martin, se incubó inmediatamente en atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> a con una temperatura de 37 °C por 24 a 48 horas. Las colonias sugestivas por morfología se confirmaron por coloración de Gram, prueba de la oxida y fermentación de carbohidratos (102)

### Resultados y discusión:

Prevía capacitación en la toma y procesamiento de las muestras endocervicales por la metodología convencional de diagnóstico de *N. gonorrhoeae* al personal de los laboratorios clínicos de los hospitales que participaron en el proyecto, se procesaron 81 hisopados (Tabla 11); sin embargo, todas las muestras fueron negativas y no se obtuvieron aislamientos para la caracterización de la susceptibilidad a los antimicrobianos.

A pesar de tener en cuenta los puntos críticos para el óptimo procesamiento de las muestras, tales como: procesamiento de la muestra en el menor tiempo posible, usar un medio de transporte y la selección del medio de cultivo (104,105), no fue posible obtener aislamientos de *N. gonorrhoeae*. Esto pudo ser el resultado tanto de las bajas prevalencias de la infección encontrada en este estudio usando técnicas de PCR (0,97%), como las reportadas en otros estudios realizadas en el país 1,4% (86) y 0,1% (53).

Otra posibilidad, que no es excluyente de la anterior, es la relacionada con la metodología empleada. La técnica estándar de referencia para el diagnóstico de la

infección gonocócica ha sido el cultivo en medios selectivos, sin embargo, la sensibilidad de esta técnica varía de 85% a 95% para la infección aguda y alrededor de 50% en los casos asintomáticos y varios estudios han demostrado que las pruebas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos son más sensibles y robusta para este propósito (105,106).



## 7. Limitaciones del proyecto

Este estudio tiene varias limitaciones: primero, el número de gestantes incluidos en el estudio, debido al bajo número de casos de parto pretérmino espontáneo que reunieron los criterios de inclusión y que puede afectar el poder para la detección de diferencias significativas respecto a factores de riesgo conocidos. Esto debido a dos causas importantes encontradas durante la ejecución del proyecto: el principal factor fue la escasa información y la calidad de los datos sobre la prevalencia de efectos adversos en el embarazo en las gestantes colombianas en el momento de formular el proyecto y en la actualidad, que afectó la selección de las prevalencias para el cálculo del tamaño muestral. Otro factor importante que influyó negativamente en el proyecto fueron los procesos administrativos en los hospitales sumado el cambio de personal administrativo y asistencial en los Hospitales, lo que dificultó la continuidad de los procesos y articulación de las partes. Además, los procesos administrativos al interior de los comités de ética y científicos y de gerencia de los hospitales fueron muy demorados y en la mayoría no concluyentes.

Segundo, no se incluyeron otros factores de riesgo clínicos y psicosociales potencialmente importantes como: longitud del cuello uterino, enfermedades periodontales, la hipertensión y la diabetes materna, violencia intrafamiliar, stress, desplazamiento y acceso a la atención prenatal, entre otros, que también son reportados en la literatura como posibles causas desencadenantes de efectos adversos del embarazo.

Tercero, la población de estudio estaba compuesta por mujeres que fueron evaluadas para *C. trachomatis* en un entorno clínico y no fueron revisados en forma sistemática, captadas sólo en hospitales públicos y por lo tanto no se pueden sacar conclusiones con respecto a las mujeres que asisten a clínicas privadas o extrapolar los datos a la población en general.

Por último, los números de casos en cada grupo de mujeres embarazadas con resultados adversos del embarazo después de la estratificación por patología,

especialmente en gestantes con embarazo ectópico y aborto séptico fueron pequeños, lo cual no permitió hacer un análisis estadístico confiable.

Finalmente, el informe no se pudo entregar a Colciencias en los tiempos establecidos debido al incumplimiento contractual de dos contratistas de ACAC: 1) Elkin Hernández (preparación artículo 2) Jorge Gamarra (Sustentación tesis de maestría). Se incluye un correo de parte de ACAC:

## INFORME FINAL CONVENIO 409-2011 INS - ACAC-COLCIENCIAS

Jaime Enrique Moreno Castaneda

lun 19/09/2016 8:33 a.m.

Señora Kelly Johana Sánchez ACAC Buenos días Acuso recibido de la información y quedamos pendiente del informe final. Cual sería la fecha probable de tenerlo? Cordialmente Jaime Enrique Moreno Castañeda Coordinador Grupo de Microbiología-Investigación Teléfono:

Jaime Enrique Moreno Castaneda

lun 19/09/2016 8:28 a.m.

Señora Maritza Ordoñez DISP Buenos días Re-envío el correo de la ACAC que indican que no nos pueden enviar el informe financiero final y adjuntan la certificación del re-embolso a Colciencias cordialmente Jaime Enrique Moreno Castañeda Coordinador Grupo de

**RESPONDERRESPONDER A TODOSREENVIAR**  
marcar como no leído

Kelly Johana Sánchez Ramos <johana.sanchez@acac.org.co>

lun 19/09/2016 8:20 a.m.

**Para:**

Jaime Enrique Moreno Castaneda;

**Cc:**

Alba Genith Barrera Ibañez <alba.barrera@acac.org.co>;

Jorge Gamarra <jorgeagamarrac@gmail.com>;

Elkin Hernandez <elkineh@yahoo.com>;

Para ayudar a proteger tu privacidad, parte del contenido de este mensaje se ha bloqueado. Para volver a habilitar las características bloqueadas, haga clic aquí.

Para mostrar siempre el contenido de este remitente, haga clic aquí.

Respondiste el 19/09/2016 8:33 a.m..

1 dato adjunto

Buenos días Don Jaime.

El presente tiene como finalidad informar que no es posible enviarle el informe final del Convenio 409-2011 INS - COLCIENCIAS - ACAC debido a que hace unas semana ACAC

sufrió un ataque informático y estamos reconstruyendo la información, por lo cual una vez tengamos lista la información le haremos llegar el informe final del mismo, con el fin de continuar con el proceso de liquidación.

Por otra parte me permito informar el estado del convenio:

- El señor Jorge Gamarra ya radico la ultima cuenta de cobro, se encuentra en proceso de revisión y se pagará una vez se reconstruya la información.
- El señor Elkin Hernandez ya radico la ultima cuenta de cobro, se encuentra en revisión y se pagará una vez se reconstruya la información.
- Se realizó giro de recursos no ejecutados por valor de \$ 110.720.988 y giro de rendimientos financiero por valor de \$ 23.806.498 según el C.E No. 186929 (adjunto)

Lo anterior para su información y fines pertinentes.

## 8. Conclusiones

Este estudio proporciona información útil acerca de la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* en mujeres embarazadas con y sin efectos adversos en el embarazo; sin embargo, se necesita más investigación para determinar otros factores de riesgo que influyen en la prevalencia de la infección en mujeres embarazadas. Estas infecciones son una preocupación socioeconómica y de salud pública debido a las posibles consecuencias para las mujeres embarazadas y la salud del recién nacido, y el examen prenatal de tamizaje para *C. trachomatis* podría ser beneficioso para disminuir la morbilidad de las mujeres embarazadas, para prevenir la transmisión vertical y horizontal de la infección y reducir la frecuencia de resultados adversos del embarazo.

El parto pretérmino tiene complejas causas biológicas, ambientales y sociales y la identificación de los factores de riesgo antes del embarazo puede aumentar nuestra comprensión de sus causas para identificar a las mujeres con alto riesgo que permita prestar los servicios de salud dirigidos a mitigar el riesgo, reducir su prevalencia y la consiguiente mortalidad y morbilidad.

La infección por *C. trachomatis* se transmite fácilmente entre parejas sexuales y a los recién nacidos y es capaz de causar infecciones graves, como la enfermedad inflamatoria pélvica; sin embargo, la mayoría de las mujeres infectadas no tienen síntomas para buscar tratamiento médico, y por lo tanto, no son detectadas en ausencia de programas de tamizaje. La detección oportuna de la bacteria a través de programas de prevención en salud, ha demostrado una reducción significativa en las tasas de enfermedad inflamatoria pélvica y otras complicaciones graves entre las mujeres examinadas en comparación con las mujeres no diagnosticadas (107,108), y ha mostrado ser valioso en regiones con tasas de prevalencia superiores a 6% (109).

Se estandarizaron en el laboratorio las pruebas de PCR tiempo real para el diagnóstico de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, las pruebas para determinación de IgG e IgM contra *C. trachomatis* y se transfirió, entrenó y actualizó en la metodología de cultivo de

*N. gonorrhoeae* a laboratorios participantes, con las respectivas capacitaciones en el estudio a los a hospitales que ingresaron.

## 9. Referencias

- 1- Organización de las Naciones Unidas, ONU. Objetivos de desarrollo del milenio y más allá del 2015. Disponible en <http://www.un.org/es/millenniumgoals/bkgd.shtml>
- 2- Ministerio de Salud y Protección Social. MINSALUD. Plan Decenal de Salud Pública 2011-2021. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/plandecenal/Paginas/home2013.aspx>
- 3- Callaghan WM. Overview of maternal mortality in the United States. Semin Perinatol. 2012;36:2-6
- 4- Vogel JP, Lee AC, Souza JP. Maternal morbidity and preterm birth in 22 low-and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey dataset. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;4:56. doi: 10.1186/1471-2393-14-56.
- 5- Cárdenas-Cárdenas LM, Cotes-Cantillo K, Chaparro-Narváez PE, Fernández-Niño JA, Paternina-Caicedo A, Castañeda-Orjuela C, et al. Maternal mortality in Colombia in 2011: a two level ecological study. PLoS One. 2015;10(3):e0118944.
- 6- Mhyre JM. Maternal mortality. Curr Opin Anaesthesiol. 2012;25:277-85.
- 7- Meyers DS, Halvorson H, Luckhaupt S. Screening for chlamydial infection: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2007;147:135–42.
- 8- CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2013. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2015. Available at <http://www.cdc.gov/std/stats13/chlamydia.htm>
- 9- World Health Organization. WHO. 2013. Baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012. Geneva. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85376/1/9789241505895\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85376/1/9789241505895_eng.pdf)
- 10-Ljubin-Sternak S, Meštrović T. *Chlamydia trachomatis* and *Genital Mycoplasmas*: Pathogens with an Impact on Human Reproductive Health. J Pathog. 2014;2014:183167. doi: 10.1155/2014/183167.
- 11-Gaitán-Duarte HG, Rodríguez-Hernández AE, Arévalo-Rodríguez I Angel-Müller E, López-Ramos HE, Estrada-Mesa JS. Clinical practice guideline for syndromic management of patients with sexually transmitted infections and other genital tract infections. Rev Colomb Obstet Ginecol.2013;64:126-177

- 12-Bhengraj AR, Vardhan H, Srivastava P, Salhan S, Mittal A. Decreased susceptibility to azithromycin and doxycycline in clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* obtained from recurrently infected female patients in India. *Chemotherapy*. 2010;56:371-7
- 13-Hocking JS, Vodstrcil LA, Huston WM, Timms P, Chen MY, Worthington K, et al.. A cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment failure in women: a study protocol. *BMC Infect Dis*. 2013 Aug 17;13:379
- 14-Díaz-Rojas J, García-Molina M, Chicaíza-Becerra L, Moreno-Calderón A, Prieto-Martínez V, Gaitán-Duarte H, et al. Costo-efectividad del diagnóstico etiológico con pruebas rápidas vs. síndromico en mujeres no gestantes con síntomas de infección cervical. *Cuadernos de economía*. 2012;39:2-48
- 15-Public Health Agency of Canada. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. Ottawa, Ontario, Canada: Public Health Agency of Canada; 2008. Accessed at [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2011/aspc-phac/HP40-1-2010-eng.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/aspc-phac/HP40-1-2010-eng.pdf) on 14 August 2014
- 16-LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:902-10.
- 17-Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*--2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-02):1-19
- 18-Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2010; 59 (No. RR-12): 44-9.
- 19-Public Health England. Components of chlamydia screening & the impact of screening on behavior 2014 National Chlamydia Screening Programme web survey report. Accessed at <http://www.chlamydia-screening.nhs.uk/ps/resources/web-survey/2014%20NCSP%20web%20survey%20report.pdf> on 16 April 2014
- 20-Public Health England. Chlamydia screening intervention proves infectious in general practice. 2013. Accessed at <https://www.gov.uk/government/news/chlamydia-screening-intervention-proves-infectious-in-general-practice> on 16 April 2014

- 21-Hopkins MJ, Ashton LJ, Alloba F, Alawattagama A, Hart IJ. Validation of a laboratory-developed real-time PCR protocol for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in urine. *Sex Transm Infect.* 2010;86:207-211
- 22-Gobernación del Meta. La Crisis financiera del Hospital departamental de Villavicencio. Disponible en : <http://www.meta.gov.co/>. Consultado Junio 15 de 2015;
- 23-Semanario Voz. Cartagena: “La salud pública ya no da más” Disponible en <http://www.semanariovoz.com/>. Consultado Junio 15 de 2015;
- 24-La Nación. Crisis financiera en hospitales del Huila. Disponible en : <http://www.lanacion.com.co/>
- 25-Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:119-23.
- 26-Rojas JA, Cogollo M, Miranda JE, Ramos E, Fernández JC, Bello AM. Morbilidad materna extrema en cuidados intensivos obstétricos. Cartagena (Colombia) 2006 – 2008. *Rev Col Obst y Ginecol* 2011;62:131-140
- 27-Mariño CA, Vargas DC. Caracterización de la morbilidad materna extrema en el Instituto Materno Infantil – Hospital La Victoria (Documento de tesis). Disponible en <http://www.bdigital.unal.edu.co/2519/1/597843.2010.pdf>. Consultado julio 16 de 2015
- 28-Palmett D, Morales LK, Blanco A. Caracterización de la morbilidad materna extrema en el Distrito de Cartagena, 2012 y primer semestre de 2013. *IQUEN* 2014;19:246-258
- 29-The World Factbook. Disponible en [www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/co.html](http://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/co.html). Consultado julio 7 de 2015
- 30-Rours GI, Duijts L, Moll HA, Arends LR, de Groot R, Jaddoe VW, et al. (2011) *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 26:493-502
- 31-World Health Organization (2011). World health statistics 2011. Geneva: WHO Press. Available at <http://www.who.int/whosis/whostat/2011/en/>. Accessed: July 15, 2015.
- 32-Baud D, Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1312-1322



- 33-Mylonas I. Female genital *Chlamydia trachomatis* infection: where are we heading? Arch Gynecol Obstet 2012;285:1271-1285
- 34-Kucinskiene V, Sutaite I, Valiukeviciene S, Milasauskiene Z, Domeika M. Prevalence and risk factors of genital *Chlamydia trachomatis* infection. Medicina (Kaunas) 2006;42:885-894
- 35-Satterwhite CL, Gray AM, Berman S, Weinstock H, Kleinbaum D, Howards PP. *Chlamydia trachomatis* infections among women attending prenatal clinics: United States, 2004-2009. Sex Transm Dis 2012;39:416-420.
- 36-Berggren EK, Patchen L. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* and repeat infection among pregnant urban adolescents. Sex Transm Dis 2011;38:172-174
- 37-Pinto VM, Szwarcwald CL, Baroni C, Stringari LL, Inocêncio LA, Miranda AE. *Chlamydia trachomatis* prevalence and risk behaviors in parturient women aged 15 to 24 in Brazil. Sex Transm Dis 2011;38:957-961.
- 38-Borborema-Alfaia AP, Freitas NS, Astolfi Filho S, Borborema-Santos CM. *Chlamydia trachomatis* infection in a sample of northern Brazilian pregnant women: prevalence and prenatal importance. Braz J Infect Dis 2013;17:545-50
- 39-Vidwan NK, Regi A, Steinhoff M, Huppert JS, Staat MA, Dodd C, et al. Low prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in non-urban pregnant women in Vellore, S. India. PLoS One 2012;7(5):e34794. doi: 10.1371/journal.pone.0034794
- 40-Ovalle A, Martínez MA, de la Fuente F, Falcon N, Feliú F, Fuentealba F, et al. Prevalence of sexually transmitted infections in pregnant women attending a public hospital in Chile. Rev Chilena Infectol 2012;29:517-520
- 41-Robledo J, Trujillo L, Arboleda G. Chlamydia trachomatis en síndromes infecciosos de mujeres en Medellín Colombia, Sur América. Rev Col Obstet Ginecol 1987;38:175-186
- 42-Reinaldo H, Agudelo CI, Castañeda E. Prevalencia de los agentes etiológicos de la vaginitis y la cervicitis en pacientes de consulta ginecológica general. Acta Medica Colombiana 1990;15:92-99
- 43-Vargas C, Heredia R, Castañeda E. Infección por *Chlamydia trachomatis* en pacientes con neoplasia intracervical. Rev Col Obstet Ginecol 1990;41:99-105.

- 44-Heredia R, Vargas C. Infección por *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* y *Neisseria gonorrhoeae* en mujeres embarazadas. Biomédica 1989;9:23-25
- 45-Molano M, Weiderpass E, Posso H, Morré SA, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of *Chlamydia trachomatis* infections in women from Bogota, Colombia. Sex Trans Infect 2003;79: 474-478;
- 46-Ruiz AI, Sánchez R, Ostos O, Angel E, Bonilla H, Cifuentes C. Estudio piloto de prevalencia de infección por *Chlamydia trachomatis* detectada por PCR en mujeres con parto prematuro en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. Rev Col Obstet Ginecol 2005;56:225-230.;
- 47-Herrera MT, Sánchez RM, Ruiz AI, Ostos OL. Tamizaje serológico y con PCR para determinar la prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en pacientes con vaginosis y vaginitis inespecífica que asisten a hospitales de la Secretaría de Salud de Bogotá. NOVA 2005;3:68-74.;
- 48-Sánchez RM, Ruiz-Parra AI, Ostos-Ortiz OL. Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* detectada por reacción en cadena de la polimerasa en un grupo de mujeres jóvenes sintomáticas y asintomáticas en Bogotá, Colombia. Rev Col Obstet Ginecol 2006;57:171-181.
- 49-Franceschi S, Smith JS, van den Brule A, Herrero R, Arslan A, Anh PT, et al. Cervical infection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women from ten areas in four continents. A cross-sectional study". Sex Trans Infect 2007;34:563-569.;
- 50-Alvis N, Mattar S, Garcia J, Conde E, Diaz A. Infecciones de Transmisión Sexual en un Grupo de Alto Riesgo de la Ciudad de Montería, Colombia. Revista de Salud Pública 2007;9:86-96.;
- 51-Ángel-Müller E., González MP, Núñez L, Pacheco J, Tolosa JE, Díaz LA, et al. Frecuencia de infecciones del tracto genital femenino en mujeres sintomáticas y uso de pruebas rápidas para su diagnóstico en dos poblaciones de Bogotá (Colombia) 2008: Estudio piloto. Rev Col Obstet Ginecol 2010;61:220-230.
- 52-Ángel-Müller E, Rodríguez A, Núñez-Forero LM, Moyano LF, González P, et al. Prevalencia y factores asociados a la infección Por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. albicans*, sífilis, VIH y vaginosis bacteriana en mujeres con síntomas de

infección vaginal en tres sitios de atención de Bogotá, Colombia, 2010. Rev Col Obstet Ginecol 2012;63: 14-24.

53-Paredes MC, Gómez YM, Torres AM, Fernández M, Tovar MB. Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en adolescentes de colegios de la zona Sabana Centro de Cundinamarca, Colombia. Biomédica. 2015; 35:314-24

54-Marrazzo J, Suchland R. Recent advances in understanding and managing *Chlamydia trachomatis* infections. F1000Prime Rep. 2014;6:120. doi: 10.12703/P6-120

55-Keegan MB, Diedrich JT, Peipert JF. *Chlamydia trachomatis* Infection: Screening and Management. J Clin Outcomes Manag. 2014;21:30-38

56-Pientong C, Ekalaksananan T, Wonglikitpanya N, Swadpanich U, Kongyingyoes B, Kleebkao P. *Chlamydia trachomatis* infections and the risk of ectopic pregnancy in Khon Kaen women. J Obstet Gynaecol Res 2009;35:775-781.,

57-Silveira MF, Ghanem KG, Erbeling EJ, Burke AE, Johnson HL, Singh RH, et al. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy and the risk of preterm birth: a case-control study. Int J STD AIDS 2009;20:465-469

58-Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2007;21:375-390

59-Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008;371:75-84

60-Shah PS, Zao J, Ali S; Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. Matern Child Health J. 2011;15(7):1097-109. doi:10.1007/s10995-010-0654-z

61-Shah R, Mullany LC, Darmstadt GL, Mannan I, Rahman SM, Talukder RR, et al. Incidence and risk factors of preterm birth in a rural Bangladeshi cohort. BMC Pediatr. 2014;14:112. doi: 10.1186/1471-2431-14-112.

62-Heaman M, Kingston D, Chalmers B, Sauve R, Lee L, Young D. Risk factors for preterm birth and small-for-gestational-age births among Canadian women. Paediatr Perinat Epidemiol. 2013;27(1):54-61. doi: 10.1111/ppe.12016

- 63-Voltolini C, Torricelli M, Conti N, Vellucci FL, Severi FM, Petraglia F. Understanding spontaneous preterm birth: from underlying mechanisms to predictive and preventive interventions. *Reprod Sci.* 2013;20(11):1274-92. doi: 10.1177/1933719113477496,
- 64-Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(5):773-89
- 65-Kennare R, Tucker G, Heard A, Chan A. Risks of adverse outcomes in the next birth after a first cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):270-6.
- 66-Levine LD, Sammel MD, Hirshberg A, Elovitz MA, Srinivas SK. Does stage of labor at time of cesarean delivery affect risk of subsequent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):360.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.035.
- 67-Ventura Laveriano WR, Redondo CE. Obstetric outcomes in the second birth of women with a previous caesarean delivery: a retrospective cohort study from Peru. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35:148-52
- 68-Cleland J, Conde-Agudelo A, Peterson H, Ross J, Tsui A. Contraception and health. *Lancet.* 2012;380(9837):149-56. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60609-6.
- 69-Turok DK, Clark EA, Esplin MS. Framework for preventing preterm birth must include contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:508. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.033
- 70-Laxmi U, Agrawal S, Raghunandan C, Randhawa VS, Saili A. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:64-7. doi: 10.3109/14767058.2011.565390
- 71-Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000262. doi: 10.1002/14651858.CD000262.pub422
- 72-Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD006178. doi:10.1002/14651858.CD006178.pub3

- 73-Rours GI, de Krijger RR, Ott A, Willemse HF, de Groot R, Zimmermann LJ, et al. *Chlamydia trachomatis* and placental inflammation in early preterm delivery. Eur J Epidemiol. 2011;26:421-8. doi: 10.1007/s10654-011-9569
- 74-Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter J. *Chlamydia trachomatis* infection and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 1987;156:824-33.
- 75-Gencay M, Koskiniemi M, Ammälä P, Fellman V, Närvänen A, Wahlström T, et al. *Chlamydia trachomatis* seropositivity is associated both with stillbirth and preterm delivery. APMIS. 2000;108:584-8
- 76-Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, Hawes SE. Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: a population-based cohort study in Washington State. Sex Transm Infect. 2007;83:314-8
- 77-Kirk E, Bora S, Van Calster B, Condous G, Van Huffel S, Timmerman D, et al. *Chlamydia trachomatis* infection in patients attending an Early Pregnancy Unit: prevalence, symptoms, pregnancy location and viability. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(6):601-7.
- 78- Hosmer DW, Lemeshow S. Introduction to the Logistic Regression Model, en Applied Logistic Regression, Segunda Edicion, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. 2000
- 79- Goedhart G, van Eijnden M, van der Wal MF, Bonse GJ. Ethnic differences in preterm birth and its subtypes: the effect of a cumulative risk profile. BJOG. 2008;115:710-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01682.x.
- 80-Sørbye IK, Wanigaratne S, Urquia ML. Variations in gestational length and preterm delivery by race, ethnicity and migration. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;32:60-8. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.08.017
- 81-Kazemier BM, Buijs PE, Mignini L, Limpens J, de Groot CJ, Mol BW; EBM CONNECT. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. BJOG. 2014;121:1197-208;discussion 1209. doi: 10.1111/1471-0528.12896.
- 82-Ministerio de Justicia y del Derecho - Observatorio de Drogas de Colombia y el Ministerio de Salud y Protección Social. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia 2013. Disponible en :

[https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio\\_de\\_Consumo\\_UNO\\_DC.pdf](https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio_de_Consumo_UNO_DC.pdf). Consultado julio 08 de 2016.

83-Bonello MR, Xu F, Li Z, Burns L, Austin MP, Sullivan EA. Mental and behavioral disorders due to substance abuse and perinatal outcomes: a study based on linked population data in New South Wales, Australia. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:4991-5005. doi: 10.3390/ijerph110504991.

84-Black M, Bhattacharya S, Fairley T, Campbell DM, Shetty A. Outcomes of pregnancy in women using illegal drugs and in women who smoke cigarettes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:47-52. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01519.x.

85-Ludlow JP, Evans SF, Hulse G. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies associated with illicit substance abuse. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44:302-6.

86-Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One*. 2014;9(10):e109069. doi: 10.1371/journal.pone.0109069

87-Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:124-8. doi: 10.1080/14767050802488246.

88-Agger WA, Siddiqui D, Lovrich SD, Callister SM, Borgert AJ, Merkitch KW, et al. Epidemiologic factors and urogenital infections associated with preterm birth in a midwestern U.S. population. *Obstet Gynecol*. 2014;124:969-77. doi: 10.1097/AOG.0000000000000470

89-Mann JR, McDermott S, Gill T. Sexually transmitted infection is associated with increased risk of preterm birth in South Carolina women insured by Medicaid. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:563-8. doi: 10.3109/14767050903214574

90-Webb DA, Mathew L, Culhane JF. Lessons learned from the Philadelphia Collaborative Preterm Prevention Project: the prevalence of risk factors and program participation rates among women in the intervention group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:368. doi: 10.1186/s12884-014-0368-0.

91-Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea – the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis*. 2015;15:364. doi: 10.1186/s12879-015-1029-2

- 92-Sachdev D, Patel AL, Sonkar SC, Kumari I, Saluja D. Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* using molecular beacon. Biomed Res Int. 2015;2015:597432. doi: 10.1155/2015/597432
- 93-Peuchant O, de Diego S, Le Roy C, Frantz-Blancpain S, Hocké C, Bébéar C, et al. Comparison of three real-time PCR assays for the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in young pregnant women. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015. pii: S0732-8893(15)00321-1
- 94-Krivochenitser R, Jones JS, Whalen D, Gardiner C. Underrecognition of cervical *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections in pregnant patients in the ED. Am J Emerg Med. 2013;31:661-3.
- 95-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2013 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/stats13/womenandinf.htm>
- 96-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2013 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/stats13/tables/15.htm>.
- 97-Blatt AJ, Lieberman JM, Hoover DR, Kaufman HW. Chlamydial and gonococcal testing during pregnancy in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2012;207:55.e1-8.
- 98-Albu C, Brusin S, Gomez J, Ciancio B, Spiteri G. Sexually transmitted infections, including HIV and blood-borne viruses. Annual epidemiological report. ECDC; 2014.
- 99-Nuñez-Forero L, Moyano-Ariza L, Gaitán-Duarte H, Ángel-Müller E, Ruiz-Parra A, González P, et al. Diagnostic accuracy of rapid tests for sexually transmitted infections in symptomatic women. Sex Transm Infect. 2016;92:24-8. doi: 10.1136/sxtrans-2014-051891.
- 100- Unemo M, Del Rio C, Shafer WM. Antimicrobial Resistance Expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: A Major Global Public Health Problem in the 21st Century. Microbiol Spectr. 2016;4. doi: 10.1128/microbiolspec.EI10-0009-2015
- 101- Gianecini R, Oviedo C, Stafforini G, Galarza P. *Neisseria gonorrhoeae* Resistant to Ceftriaxone and Cefixime, Argentina. Emerg Infect Dis. 2016;22:1139-41. doi: 10.3201/eid2206.152091
- 102- Manual para el Laboratorio Identificación de *Neisseria gonorrhoeae* y análisis de sus susceptibilidad a los antibióticos. Segunda edición Centro Coordinador



para el GASP-LAC Disponible en: [http://www.gasp-lac.net/wp-content/uploads2/SpanishFull\\_FINAL-VERSION-1\\_Mar-28-2012.pdf](http://www.gasp-lac.net/wp-content/uploads2/SpanishFull_FINAL-VERSION-1_Mar-28-2012.pdf)

103- Martínez T, M. Angélica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual (ITS): Parte 1. ITS no virales. Revista Chilena de Infectología 2009;26, 529-539

104- Verma R, Sood S. Gonorrhoea diagnostics: An update. Indian J Med Microbiol. 2016;34:139-45.

105- Bassiri M, Mardh PA, Domeika M. Multiplex AMPLICOR PCR screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women attending non-sexually transmitted disease clinics. J Clin Microbiol 1997;35:2556–60.

106- Serra-Pladevall J, Caballero E, Roig G, Juvé R, Barbera MJ, Andreu A. Comparison between conventional culture and NAATs for the microbiological diagnosis in gonococcal infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;83:341-3.

107- 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, No. Suppl 2, pp.S134-155

108- Gottlieb SL, Xu F, Brunham RC. Screening and treating *Chlamydia trachomatis* genital infection to prevent pelvic inflammatory disease: interpretation of findings from randomized controlled trials. Sex Trans Infect 2013; 40:97-102.

109- Nelson HD, Saha S, Helfand M. Screening for Chlamydial Infection [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001 Apr. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42604/>).



## 10. Sinopsis de resultados

**Introducción.** La reducción de la mortalidad materna e infantil es una prioridad mundial y nacional. En el país existen patologías que ocasionan morbi-mortalidad materna y nmortalidad perinatal y que pueden asociarse a enfermedades infecciosas, pero no se ha estudiado la prevalencia de importantes patógenos asociados a este tipo de enfermedades ni los factores de riesgo asociados con esta patologías. **Objetivo.** Determinar la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* en mujeres gestantes con patologías frecuentes de posible etiología infecciosa relacionadas con morbilidad y mortalidad materna y la mortalidad perinatal e identificar factores de riesgo asociados con la infección. **Materiales y métodos.** Estudio analítico multicéntrico de casos y controles de pacientes gestantes de 15 a 35 años con diagnóstico de embarazo ectópico, aborto séptico, parto prematuro o ruptura prematura de membranas con controles pareados por edad materna y gestacional. La exposición *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* se determinó mediante la aplicación de técnicas de diagnóstico por cultivo y, o serología mediante la técnica de ELISA IgM/G y PCR tiempo real. Para identificar posibles factores de riesgo asociados con la infección y la patología, las gestantes fueron entrevistadas mediante un cuestionario semi-estructurado que incluía datos demográficos, clínicos y de comportamiento sexual. **Resultados.** Entre septiembre de 2013 y julio de 2014, se captaron 308 mujeres embarazadas con una edad media de 24 años, incluyendo a 155 mujeres con resultados adversos del embarazo y 153 mujeres con un curso normal del embarazo, en el Hospital de Suba en Bogotá, el Hospital General de Medellín y el Hospital San José de Popayán. La prevalencia general de la infección por clamidia fue del 18,8% ( $n = 308$ ), mientras que la prevalencia de la infección mujeres con resultados adversos del embarazo fue de 21,8 y el entre las mujeres con embarazo normal en curso fue 16,3% ( $X^2 = 1,235$ ;  $p = 0,1672$ ). No se encontró asociación significativa entre la positividad para la infección por *C. trachomatis* y los resultados adversos del embarazo. La frecuencia de *N. gonorrhoeae* fue de 0,97%. Una historia obstétrica de embarazo ectópico, parto prematuro y ruptura prematura de membranas, la vaginosis bacteriana, infección del tracto urinario y ciertos comportamientos sexuales de riesgo se reportaron más frecuentemente en mujeres con resultados adversos del embarazo. **Conclusión.**

Este estudio proporciona información útil acerca de la prevalencia de la infección por C. trachomatis en gestantes con y sin efectos adversos del embarazo, sin embargo, se necesita más investigación para determinar otros factores de riesgo que influyen en la prevalencia de la infección en mujeres embarazadas y el impacto que pueda tener en esta población. Estas infecciones son una preocupación socioeconómica y de salud pública debido a las posibles consecuencias para las mujeres embarazadas y la salud del recién nacido; por lo tanto, el examen prenatal sería beneficioso para disminuir parte de la morbilidad de las mujeres embarazadas, para prevenir la transmisión vertical y horizontal de la infección y reducir la frecuencia de resultados adversos del embarazo.

## **11. Descripción del impacto actual o potencial de resultados**

### *11.1 Impacto en la población o área territorial en términos epidemiológicos*

En Colombia, se ha determinado la existencia de patologías que ocasionan morbi-mortalidad materna y mortalidad perinatal y que pueden asociarse a enfermedades infecciosas. A pesar de existir medidas profilácticas eficaces, como el uso del preservativo, y opciones terapéuticas eficaces y relativamente económicas, las infecciones por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* siguen constituyendo un problema a escala nacional y mundial. A diferencia de la mayoría de los procesos patológicos neonatales, estas enfermedades son prevenibles y curables, por lo tanto el diagnóstico de estas infecciones pueden reducir el número de abortos, muertes fetales, partos prematuros, neonatos de bajo peso al nacer, infecciones y muertes perinatales, lo que contribuiría a alcanzar los Objetivos del Plan Decenal de Salud Pública (2011-2021) el componente de Sexualidad y Derechos Sexuales y Reproductivos para reducir la mortalidad materna y natal evitable. Es posible reducir considerablemente estas infecciones mediante intervenciones relativamente simples centradas en la atención materna y neonatal. En muchas partes del mundo ya existen los elementos necesarios para la prevención como son las pruebas de detección temprana, tamizaje en población general o en población de alto riesgo, seguimiento durante todo el embarazo y tratamiento adecuado y oportuno, por lo tanto, este estudio es una iniciativa para implementar dichos elementos en el país.

### *11.2 Impacto en la población o área territorial en términos socio-económicos*

El bajo acceso a servicios de salud sexual y reproductiva, es predominante en los hogares pobres y de bajo nivel educativo, resulta en altas tasas de mortalidad materna y elevadas tasas de fecundidad. En cuanto a los índices de mortalidad materna, el Ministerio de la Protección Social estima una tasa de 69 muertes maternas por 100 mil nacidos vivos. Deficiencias en la calidad de la atención se hacen evidentes si se tiene en cuenta que, del total de mortalidad materna, más del 82% ocurren alrededor de partos atendidos institucionalmente y que casi el 90% de los casos tuvieron control prenatal. Además, se evidencian altas desigualdades en atención por región, nivel

socioeconómico y nivel de educación, donde la población adolescente se encuentra especialmente desatendida. Igualmente existe una baja percepción de la población respecto de su vulnerabilidad para contraer infecciones de transmisión sexual principalmente las ocasionadas por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Los resultados de este estudio proporcionan información útil para la implementación de estrategias de prevención de enfermedades de transmisión sexual y promoción de la salud sexual y reproductiva en la población de estudio, enfocado principalmente en personas vulnerables y con bajo acceso de atención.

### *11.3 Impacto en la población o área territorial en términos de calidad y oportunidad en la prestación de servicio*

En el país, una de las limitantes para el diagnóstico y tratamiento adecuado y oportuno de las enfermedades de transmisión sexual, en la población vulnerable es el desconocimiento del derecho a la salud que obliga al Estado a generar condiciones en las cuales todos puedan vivir lo más saludablemente posible. Estas condiciones comprenden la disponibilidad garantizada de servicios de salud lo que abarca la atención de salud oportuna y apropiada, además del acceso a la educación e información sobre cuestiones relacionadas con la salud, incluida la salud sexual y reproductiva. Con este estudio se proporciona una herramienta para mejorar el diagnóstico y poder brindar tratamiento oportuno y adecuado de mujeres gestantes que presenten infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, y datos útiles para evaluar el tamizaje de estas infecciones en poblaciones de alto riesgo como lo son las gestantes.

### *11.4 Impacto sobre el medio ambiente y la sociedad*

Las infecciones de transmisión sexual se asocian a determinadas conductas como son el alto número de parejas sexuales, homosexualidad, parejas sexuales ocasionales y/o concurrentes, tener relaciones sexuales con trabajadores sexuales, no uso de preservativos, y consumo de sustancias alucinantes como marihuana, cocaína, heroína, alcohol y tabaco entre otras. Una de las principales problemáticas es la alta transmisión de dichas infecciones tanto a nivel nacional como mundial. Este estudio pudo identificar

algunos factores de riesgo comportamentales asociados a la adquisición de infecciones de *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* que pueden ser importantes para el diseño de estrategias de prevención de enfermedades de transmisión sexual y promoción de la salud sexual y reproductiva en la población de estudio y disminuir la frecuencia de infección por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* asociado a cambios comportamentales.

#### *11.5 Impactos científicos y tecnológicos del proyecto en las entidades participantes*

Este estudio contribuye con la generación nuevo de conocimiento sobre la epidemiología de estas enfermedades infecciosas de trasmisión sexual causadas *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* por y su posible relación con efectos adversos del embarazo en gestantes presenten embarazo ectópico, aborto séptico, parto pretérmino idiopático y ruptura prematura de membranas espontánea. Para la obtención de los resultados fue necesario estandarizar pruebas serológicas y moleculares de diagnóstico que se implementaron en el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud. Los datos de la frecuencia de las infecciones y de los factores de riesgo asociados a las patologías incluidas en el estudio y en gestantes con curso normal del embarazo, permitirán una mejor comprensión de la enfermedad para la evaluación, diseño e implementación de medidas de control o prevención para la detección y transmisión de las infecciones.

Tabla 12. Resultados de conocimiento

OBJETIVOS	RESULTADO ESPERADO	RESULTADO OBTENIDO	INDICADOR VERIFICABLE	No. DE ANEXO	OBSERVACIONES
1. Determinar la prevalencia de la infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> o <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en mujeres gestantes de 15 a 25 años con embarazo ectópico, aborto séptico, parto pretérmino idiopático y ruptura prematura de membranas espontánea.	Estandarización en el laboratorio e implementación de la técnica de ELISA para la detección de anticuerpos IgM e IgG de <i>C. trachomatis</i> .	La metodología de serología se basó en la implementación del kit <i>Chlamydia trachomatis</i> IgG/IgM (VIRCELL-EIA), utilizando la técnica de ELISA.	Protocolo de laboratorio.	<a href="#">Anexo 4</a>	Se estandarizó e implemento la técnica en el laboratorio de diagnóstico clínico del Hospital Universitario La Samaritana y en el Grupo de Microbiología del INS
	Estandarización en el laboratorio de una metodología de PCR en tiempo real que permita la detección de <i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> en las muestras clínicas analizadas.	Se realizó análisis bioinformático de las sondas Taqman e iniciadores de la PCR tiempo real, se adecuaron las condiciones de reactivos y el perfil de termociclado, se evaluaron condiciones de amplificación de las cepas de referencia de <i>C. trachomatis</i> ( <i>Plásmido críptico/ MOMP</i> ) y <i>N. gonorrhoeae</i> ( <i>porA</i> ) ajustando los criterios de validación para los ensayos. Se evaluó la sensibilidad y la especificidad analítica de la técnica. Se desarrollaron protocolos de laboratorio para la extracción de ADN a partir de muestras de tejido, frotis vaginal y orina.	Protocolos de laboratorio.	<a href="#">Anexo 5</a>	Se estandarizó e implemento la técnica en el Grupo de Microbiología del INS.

	Generación y difusión de nuevo conocimiento.	Se determinó la frecuencia general de la infección por <i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> en gestantes con efectos adversos del embarazo y maternas con curso normal del embarazo.	Presentación de los resultados en un (1) evento de carácter científico tanto a nivel nacional y uno (1) internacional	<a href="#">Anexo 9</a>	<p>1. Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> en mujeres con y sin resultados adversos del embarazo de tres hospitales colombianos. III Congreso Nacional de Investigación e Innovación en Salud Pública. Bogotá, D.C, del 5 al 8 de octubre de 2015</p> <p>2. Prevalencia De <i>Chlamydia trachomatis</i> En Mujeres En Estado Gestacional En Un Hospital De Bogotá, Colombia. XVII Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología API 2015. Quito (Ecuador) del 15 al 19 de mayo de 2015</p> <p>3. Determinación de infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> en enfermedades relacionadas con la morbilidad materna y perinatal e identificación de características relacionadas en dos centros hospitalarios de Bogotá y Medellín. IX Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Barranquilla del 15 al</p>
--	----------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					17 de agosto de 2014 <b>4.</b> Hernandez E, Moreno J. Diagnostico por PCR en tiempo real en microbiología clínica. XII Congreso Internacional del Colegio Nacional de Bacteriología. Cali, Noviembre 2 al 4 de 2012
		Someter a publicación los resultados más importantes generados en el proyecto	Someter a publicación los resultados más importantes generados en el proyecto	<a href="#">Anexo 10</a> <a href="#">Anexo 11</a> <a href="#">Anexo 12</a>	<b>1.</b> Artículo publicado: Moreno J, Ramos V, Duarte C. Infección por Chlamydia trachomatis, una enfermedad sin diagnosticar. Innovación y Ciencia, 2015; Agosto pp 60-68. <b>2.</b> Artículo sometido: Moreno J; Ramos V, Colonia Toro A, Chagüendo JE, Ordoñez OE, Peña IC, Duarte C. Chlamydia trachomatis infection in women with and without adverse pregnancy outcomes from three Colombian hospitals. Sexual Health <b>3.</b> Artículo sometido: Hernández E, Peña IC, Ramos V, Fonseca Gutiérrez AP, Colonia Toro A, Suarez JA, García S, Moreno J. Factores de riesgo para parto pretérmino espontáneo en gestantes de dos



					centros hospitalarios colombianos. Biomédica
2- Identificar factores de riesgo asociados con la infección por <i>C. trachomatis</i> o <i>N. gonorrhoeae</i> en mujeres gestantes de 15 a 35 años con las patologías estudiadas.	Determinar los factores de riesgo asociados a la infección por las bacterias estudiadas en patologías que afectan la morbi-mortalidad materna y la mortalidad perinatal.	Se elaboró, optimizó y se realizó consenso del protocolo clínico para la selección de los casos y controles: criterios de inclusión y exclusión, criterios de diagnóstico clínico, cuestionario con las variables del estudio.	Manual operativo del proyecto	<a href="#">Anexo 2</a>	

	Generación y difusión de nuevo conocimiento.	Se identificaron algunos factores de riesgo asociados con efectos adversos del embarazo	Presentación de los resultados en un (1) eventos de carácter científico nacional	<a href="#">Anexo 9</a>	Determinación de infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> en enfermedades relacionadas con la morbilidad materna y perinatal e identificación de características relacionadas en dos centros hospitalarios de Bogotá y Medellín. IX Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Barranquilla del 15 al 17 de agosto de 2014
			Someter a publicación los resultados más importantes generados en el proyecto	<a href="#">Anexo 11</a>	Artículo sometido a una revista indexada nacional. Hernández E, Peña IC, Ramos V, Fonseca Gutiérrez AP, Colonia Toro A, Suarez JA, García S, Moreno J. Factores de riesgo para parto pretérmino espontáneo en gestantes de dos centros hospitalarios colombianos. Biomédica

3- Implementar y transferir metodologías diagnósticas útiles para el tamizaje de <i>C. trachomatis</i> o <i>N. gonorrhoeae</i> a laboratorios con la infraestructura adecuada.	Transferencia de las metodologías diagnósticas a laboratorios participantes y laboratorios con la infraestructura requerida para el montaje de las técnicas. No. 1, tipo presencial.	Capacitación al personal del Hospital Departamental de Villavicencio E.S.E., Hospital Nivel II de Suba, Bogotá; Hospital General de Medellín y el Hospital Universitario San José, Popayán en técnicas convencionales para diagnóstico por cultivo y determinación de resistencia antimicrobiana en <i>N. gonorrhoeae</i> y en los protocolos de recolección, almacenamiento, y envío de muestras para la metodología de cultivo, principalmente.	Actas de capacitación	<a href="#">Anexo 14</a>  Anexos 6 y 7 del informe parcial presentado a Colciencias	Transferencia realizada para fortalecer la capacidad analítica de laboratorios participantes e incrementar la calidad de las pruebas realizadas.
4- Establecer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en los aislamientos de <i>N. gonorrhoeae</i> recuperados a partir de las muestras clínicas estudiadas.	Determinar el patrón de susceptibilidad a antibióticos de uso clínico en los aislamientos recuperados de <i>N. gonorrhoeae</i>	Por la metodología de cultivo no se recuperaron aislamientos de <i>N. gonorrhoeae</i> a partir de los hisopados endocervicales procesados	Resultados reportados por los laboratorios clínicos de los hospitales	No aplica	

Tabla 13. Otros resultados obtenidos

OTROS RESULTADOS	COMPROMISO ADQUIRIDO	LOGROS	ANEXO SOPORTE
Formación de recurso humano	Formación de dos estudiantes de pregrado	Durante la ejecución del proyecto se vincularon dos estudiantes de pregrado: Brehyiy Fahyzulyth Ladino Alvarez de la Universidad de Santander (UDES), Yudy Amparo Rodríguez Avila de la Universidad de Santander (UDES) y Jeimy Alexandra Ruiz de la Universidad de Boyacá (UniBoyaca).	Certificado de pasantes <a href="#">Anexo 16</a>
	Formación de un estudiante de maestría	Ejecución de la tesis de maestría "Frecuencia de <i>Chlamydia trachomatis</i> y <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en muestras de orina de mujeres en embarazo usando una técnica de PCR en tiempo real "in house". Tesista Jorge Gamarra. Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad El Bosque. Pendiente sustentación por aplazamiento de semestres por parte del estudiante.	1 Aceptación del proyecto de pregrado 2 Resumen preliminar de los resultados de la tesis <a href="#">Anexo 13</a>

Participación en eventos científicos de divulgación	Presentación de los resultados en dos (2) congresos nacionales o internacionales	<p><b>1.</b> Infección por Chlamydia trachomatis en mujeres con y sin resultados adversos del embarazo de tres hospitales colombianos. III Congreso Nacional de Investigación e Innovación en Salud Pública. Bogotá, D.C, del 5 al 8 de octubre de 2015</p> <p><b>2.</b> Prevalencia De Chlamydia trachomatis En Mujeres En Estado Gestacional En Un Hospital De Bogotá, Colombia. XVII Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología API 2015. Quito (Ecuador) del 15 al 19 de mayo de 2015</p> <p><b>3.</b> Determinación de infección por Chlamydia trachomatis en enfermedades relacionadas con la morbilidad materna y perinatal e identificación de características relacionadas en dos centros hospitalarios de Bogotá y Medellín. IX Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Barranquilla del 15 al 17 de agosto de 2014.</p>	<a href="#">Anexo 9</a>
	Someter artículo a revista indexada internacional	Moreno J; Ramos V, Colonia Toro A, Chagüendo JE, Ordoñez OE, Peña IC, Duarte C. Chlamydia trachomatis infection in women with and without adverse pregnancy outcomes from three Colombian hospitals. Sexual Health	<a href="#">Anexo 10</a>

	Someter articulo a revista indexada nacional	<p>1. Artículo sometido. Hernández E, Peña IC, Ramos V, Fonseca Gutiérrez AP, Colonia Toro A, Suarez JA, García S, Moreno J. Factores de riesgo para parto pretérmino espontáneo en gestantes de dos centros hospitalarios colombianos. Biomédica</p> <p>2. Moreno J, Ramos V, Duarte C. Infección por Chlamydia trachomatis, una enfermedad sin diagnosticar. Innovación y Ciencia, 2015; Agosto pp 60-68.</p>	<p><a href="#">Anexo 11</a></p> <p><a href="#">Anexo 12</a></p>
	Publicación online de los resultados del estudio en la página web del INS	Publicación en la página web del INS: Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> en mujeres gestantes con enfermedades relacionadas con la morbi-mortalidad materna	<a href="#">Anexo 15</a>
Fortalecimiento de alianzas estratégicas entre grupos de investigación.	Tres beneficiarios Cooperación grupos nacionales	Desarrollo conjunto del proyecto por los Grupos de Investigación de las diferentes Direcciones del Instituto Nacional de Salud: Microbiología (Dirección de Investigación en Salud Pública y Redes en Salud Pública), Maternidad segura (Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública), de las Instituciones hospitalarias participantes: Hospital Nivel II de Suba, Bogotá; Hospital General de Medellín y el Hospital Universitario San José, Popayán, Hospital Universitario La Samaritana de Bogotá y de la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia.	Manuscritos (Anexos 10-12)

