

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA



**Signos y síntomas predictivos de  
conjuntivitis de inclusión del adulto por  
*Chlamydia trachomatis* en pacientes con  
sospecha clínica confirmada por  
Inmunofluorescencia directa, y respuesta  
terapéutica con Azitromicina oral.**

Por

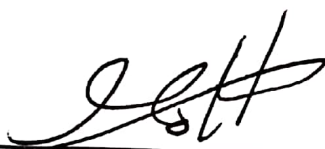
**DRA. ANA CATALINA RODRIGUEZ MARTINEZ**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**Febrero, 2019**

**Signos y síntomas predictivos de conjuntivitis de inclusión del adulto por *Chlamydia trachomatis* en pacientes con sospecha clínica confirmada por Inmunofluorescencia directa, y respuesta terapéutica con Azitromicina oral.**

**Aprobación de la tesis:**



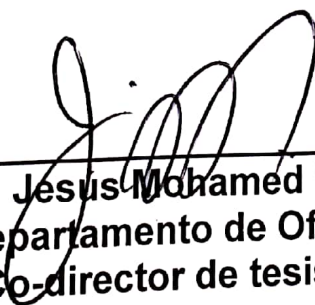
---

**Dr. med. Karim Mohamed Noriega  
Director de tesis**



---

**Dr. Gerardo Villarreal Méndez  
Co-director de tesis**



---

**Dr. med. Jesus Mohamed Hamsho  
Jefe del Departamento de Oftalmología  
Co-director de tesis**



---

**Dr. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA**

A mis Padres, quienes son mi apoyo incondicional y mi ejemplo a seguir, así como fuente de inspiración. A mis hermanos que me han apoyado en todo momento sin importar la distancia.

A Julio por caminar a mi lado en esta bella profesión y brindarme tu amor y apoyo constante en los buenos y malos momentos, darme ánimo y fuerza para superar cualquier obstáculo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho quien me brindó la oportunidad de estar en esta institución y aprender de él y de todos mis maestros.

A mi asesor de Tesis, Dr. Med. Karim Mohamed Noriega, por su enseñanza, esfuerzo, paciencia y dedicación durante la realización de este trabajo, así como también en las demás actividades académicas durante la residencia. Al Dr. Jibrán Mohamed por su gran disposición de enseñarme a distancia.

A Lic. Johana Maldonado y Lic. Elena Genoveva Tovar por todo su apoyo durante el desarrollo de esta tesis.

A mis compañeros, que han sido parte importante en este camino de tres años hacia mi formación como especialista, en especial mis compañeros y hermanos de generación; Iker, Cesar, Alan y Jonathan.

A mis amigas por comprender mis ausencias en momentos importantes y apoyarme en todo momento.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 ANTECEDENTES</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 ORIGINALIDAD</b> .....	<b>7</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	<b>8</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	<b>28</b>
<b>8. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>33</b>
<b>9. ANEXOS</b> .....	<b>34</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>45</b>
<b>11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO</b> .....	<b>48</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> TOTAL DE MUESTRAS Y RESULTADO POSITIVO DE INMUNOFLUORESCENCIA .....	18
<b>TABLA 2.</b> SIGNOS EN EL TOTAL DE PACIENTES .....	19
<b>TABLA 3.</b> SIGNOS EN PACIENTES CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	20
<b>TABLA 4.</b> SIGNOS EN PACIENTES SIN CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	21
<b>TABLA 5.</b> SÍNTOMAS, EDAD, GÉNERO, CRONOLOGÍA, APP EN EL TOTAL DE PACIENTES.....	22
<b>TABLA 6.</b> SÍNTOMAS, EDAD, GÉNERO, CRONOLOGÍA, APP EN PACIENTES CON CRITERIOS.....	23
<b>TABLA 7.</b> SÍNTOMAS, EDAD, GÉNERO, CRONOLOGÍA, APP EN PACIENTES SIN CRITERIOS.....	24
<b>TABLA 8.</b> PREVALENCIA DE IDF POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN .....	25
<b>TABLA 9.</b> SIGNOS COMPARADOS CON RESULTADO DE PCR .....	25
<b>TABLA 10.</b> NEGATIVIZACIÓN DE IFD DESPUÉS DE TRATAMIENTO.....	26
<b>TABLA 11.</b> TOMA DE MUESTRA DESPUÉS DE TRATAMIENTO.....	26
<b>TABLA 12.</b> MEJORÍA DE SIGNOS DESPUÉS DE TRATAMIENTO.....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AO:** Ambos ojos

**AV:** Agudeza visual

**OD:** Ojo derecho

**SCE:** sensación de cuerpo extraño

**CIA:** Conjuntivitis de inclusión del adulto

**UANL:** Universidad Autónoma de Nuevo León

**P:** valor estadístico de p

**PCR:** reacción en cadena de la polimerasa

**OS:** Ojo izquierdo

**IFD:** Inmunofluorescencia directa

**DNA:** Acido desoxiribonucleico





# CAPITULO I

## 1. RESUMEN

Ana Catalina Rodríguez Martínez

Fecha de Obtención de Grado:

Febrero, 2019

Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Medicina

**Título del Estudio: Signos y síntomas predictivos de conjuntivitis de inclusión del adulto por *Chlamydia trachomatis* en pacientes con sospecha clínica confirmada por linmunofluorescencia directa, y respuesta terapéutica con Azitromicina oral.**

Número de páginas:

Candidato para el grado de  
Especialidad en Oftalmología

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

- **Propósito, Objetivo y Método del Estudio:**

Identificar signos, síntomas, cronología y datos epidemiológicos asociados con un resultado positivo de IFD en pacientes con sospecha clínica típica (reacción folicular, ojo rojo, más de 2 semanas) de conjuntivitis de inclusión del adulto por *C. trachomatis* y la respuesta terapéutica clínica y microbiológica con Azitromicina oral.

- **Resultados:**

Cuando el paciente tiene limbitis en un paciente con sospecha clínica, hay un mayor riesgo de tener una prueba de IFD positiva para chlamydia trachomatis. ( $p=0.012$ ,  $OR= 2.313$  IC 95% 1.225-4.367). Paciente que presenta hiperemia, reacción folicular y más de 2 semanas y folículos en limbo ( $p=0.032$ ,  $OR 2.800$  IC 95%1.134- 6.916) o limbitis, ( $p=0.015$  OR 2.615 IC 95% 1.2- 5.67) se asocia a un mayor riesgo de tener IFD positiva. Se vió una persistencia tisular del 33% de los pacientes después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina oral. La hiperemia, reacción folicular, folículos limbo, reacción papilar e infiltrados corneales se erradicaron significativamente ( $p<0.05$ ) después de un ciclo de tratamiento.

- **Conclusiones y Contribuciones:**

La presentación clínica de conjuntivitis de inclusión por chlamydia es inespecífica para establecer un diagnóstico certero. En pacientes con criterios de sospecha clínica existe una probabilidad aumentada de presentar una IFD positiva para chlamydia cuando tienen folículos en limbo o limbitis. Aun así recomendamos realizar una prueba microbiológica confirmatoria para dicha entidad clínica. La mayoría de los pacientes refirieron erradicación de los signos después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina oral por 2 semanas. La mayoría de los signos mejoraron después de un ciclo de tratamiento, aún así el 33% de los pacientes presentaron persistencia tisular después de un ciclo de tratamiento. La mejoría clínica no se asoció a erradicación tisular. Es importante considerar un segundo ciclo de tratamiento cuando hay persistencia tisular o cuando los síntomas no están completamente erradicados.

**Dr. med. Karim Mohamed Noriega**  
Profesor del Departamento de Oftalmología  
Hospital Universitario "Dr. José E. González"  
Facultad de Medicina, U.A.N.L.  
Director de Tesis

## CAPITULO II

### 2. INTRODUCCIÓN

*Chlamydia trachomatis* es una bacteria Gram-negativa intracelular obligada.<sup>1</sup> Las infecciones causadas por esta bacteria se caracterizan por su tendencia a la cronicidad y suelen ser asintomáticas en algunas ocasiones. La conjuntivitis de inclusión del adulto es una de las entidades clínicas causada por *Chlamydia trachomatis*. Se caracteriza por una inflamación crónica del tejido conjuntival con reacción folicular acompañado de afección corneal moderada, acompañado de otros signos y síntomas inespecíficos.

En esta tesis se dará a conocer la cronicidad y los principales signos y síntomas presentes en pacientes con sospecha de conjuntivitis de inclusión del adulto por *Chlamydia trachomatis* confirmada por medio Inmunofluorescencia directa, así como persistencia tisular y clínica después de un ciclo de tratamiento. Nos brindará información valiosa acerca de la confiabilidad de los signos clínicos para comenzar tratamiento en caso de no contar con pruebas diagnósticas confirmatorias y cuando considerar un segundo ciclo de tratamiento en pacientes sin mejoría.

## 2.1 ANTECEDENTES

La conjuntivitis por *Chlamydia* es causada por la bacteria Gram – intracelular *Chlamydia trachomatis*, perteneciente a la familia Chlamydiaceae cuyo espectro de huéspedes se limita solamente al ser humano.<sup>1</sup> El espectro de presentación incluye tracoma, conjuntivitis neonatal y conjuntivitis de inclusión del adulto.<sup>1,2</sup>

La bacteria *C. trachomatis* es bifásica, consiste en una parte grande, metabólicamente activa, que es el cuerpo reticular y otro mas pequeño metabólicamente inerte, el cuerpo reticular. El ciclo celular en el epitelio conjuntival se completa en 48-72 horas. Las células infectadas se caracterizan por presentar cuerpos de inclusión en la región perinuclear. La infección despierta una respuesta inflamatoria mixta en la conjuntiva, iniciada por liberación por las células infectadas de citosinas e interferón, neutrófilos, linfocitos, macrófagos y eosinofilos infiltran la conjuntiva. La infiltración difusa es acompañada por la presencia de folículos.<sup>1,3</sup>

Existen varios serotipos encargados de las diferentes entidades clínicas causadas por *Chlamydia trachomatis*. Los serotipos A-K dan tracoma, los serotipos que dan linfogranuloma venéreo son L1, L2, L2a y L3. La conjuntivitis neonatal y la conjuntivitis de inclusión son causadas por D-K.<sup>1,4</sup> El mecanismo de transmisión puede ser mediante contacto directo (considerada como una enfermedad de

transmisión sexual) o indirecto (fómites, manos, moscas, toallas contaminadas etc.). Pareja, Familiares y escuelas es la primera zona de contagio.<sup>1,2,5,6</sup>

La presentación típica de conjuntivitis de inclusión del adulto es una reacción folicular con un inicio agudo o sub agudo, el cual persiste por semanas o meses y el cual no responde a tratamiento convencional.<sup>7</sup> Representa hasta 5.6% de las conjuntivitis agudas.<sup>8,9</sup> Generalmente es unilateral pero puede presentarse de manera bilateral. Las características clínicas son hiperemia conjuntival, reacción folicular tarsal, secreción mucopurulenta, sensación de cuerpo extraño, prurito, quemosis, reacción papilar, infiltrados corneales periféricos, queratitis epitelial punteada, limbitis y folículos en limbo.<sup>1,2,5,6</sup> Sin embargo hay casos en los que puede cursar de manera asintomática o los signos pueden ser muy sutiles.<sup>2,5</sup>

La prevalencia de esta infección varía en diversos estudios realizados a lo largo de los años alrededor del mundo. En México no hay mucha información sobre la incidencia o prevalencia, se cree que puede estar infra reportada por las autoridades de salud.<sup>4</sup> Goldschmidt estudió la prevalencia de infección ocular por *Chlamydia trachomatis* en 941 niños de comunidades rurales de Chiapas, Oaxaca y Zacatecas, encontrando signos de conjuntivitis folicular en 20% de la población de Chiapas, 22% de Zacatecas y 42% de Oaxaca. Obteniendo un resultado positivo de IFD del 5% y del 15% de Giemsa.<sup>10</sup>

Existen varias pruebas diagnósticas confirmatorias para *C. trachomatis*; tinción de Giemsa, en la cual se ven los cuerpos de inclusión (cuerpos de Halberstaedter-

Prowazek), esta prueba tiene baja sensibilidad y especificidad. Inmunofluorescencia directa, utilizando anticuerpo monoclonal, con una sensibilidad de 85-90%. PCR, la cual actualmente la más sensible y específica para detección de *C. trachomatis*. Cultivo celular; el cual se considera actualmente el estándar de oro para el diagnóstico debido a su especificidad cerca del 100%, sin embargo con una sensibilidad de 40%.<sup>11,12,13</sup>

El esquema de tratamiento para la conjuntivitis de inclusión del adulto por *C. trachomatis* es con Azitromicina 1gramo dosis única o Doxiciclina 100mg cada 12 horas por 7 días.<sup>1,14,15,16</sup>

## 2.2 JUSTIFICACIÓN

Es indispensable identificar y tratar las conjuntivitis del adulto por chlamydia ya que tienden a la cronicidad y son fácilmente transmisibles. Se debe considerar *Chlamydia trachomatis* en el diagnóstico diferencial de una conjuntivitis folicular crónica (2 o más semanas de evolución). Los signos y síntomas clásicos de conjuntivitis por chlamydia se pueden compartir con muchas otras etiologías lo que hace difícil el diagnóstico basado solo en signos clínicos, lo que se evidencia en nuestra institución donde solo el 62% resulta positivo por IFD. Por lo tanto es indispensable reconsiderar los signos y síntomas que nos puedan orientar a mejorar nuestro diagnóstico clínico y resolución de la infección después del tratamiento y saber cuándo considerar un segundo ciclo de tratamiento.

### 2.3 ORIGINALIDAD

Existen pocos estudios publicados en los cuales se correlacionen síntomas y signos con una prueba diagnóstica para *Chlamyda trachomatis*, así como respuesta clínica y tasa de erradicación después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina vía oral.

## **CAPITULO III**

### **3. HIPÓTESIS**

Sí existe una correlación entre los signos y síntomas clínicos de presentación de conjuntivitis del adulto por *Chlamydia T.* con el resultado positivo de la Inmunofluorescencia para dicha bacteria y con la resolución de la enfermedad después del tratamiento



## CAPITULO IV

### 4. OBJETIVOS

#### Objetivo general

Identificar signos y síntomas predictivos de conjuntivitis de inclusión del adulto por *Chlamydia T.* en pacientes con sospecha clínica confirmada por Inmunofluorescencia directa.

#### Objetivos específicos

- Comparar signos y síntomas con resultado positivo de IFD.
- Comparar resultado de IFD entre los grupos de trabajo.
  - Grupo 1: con sospecha clínica típica: (ojo rojo, reacción folicular y más de 2 semanas de evolución)
  - Grupo 2: Sin sospecha clínica típica (ojo rojo, reacción folicular, sin contar con 2 semanas de evolución)
- Comparar antecedentes personales patológicos y edad con el resultado positivo de IFD.
- Valorar respuesta terapéutica con Azitromicina oral, evaluando erradicación tisular y mejoría clínica.
- Identificar tiempo de evolución asociado con conjuntivitis de inclusión del adulto por *C. trachomatis*.
- Comparar signos y síntomas con el resultado de PCR en pacientes con sospecha clínica de conjuntivitis de inclusión del adulto por *C. trachomatis*.

## **CAPÍTULO V**

### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **A.- Diseño metodológico del estudio**

Prospectivo,

Consecutivo,

Longitudinal

#### **B.- Tipo de estudio**

Serie de casos

#### **C.- Población de estudio:**

Grupos de estudio

Grupo 1: con sospecha clínica típica: (ojo rojo, reacción folicular y más de 2 semanas de evolución)

Grupo 2: Sin sospecha clínica típica (ojo rojo, reacción folicular, sin contar con 2 semanas de evolución)

#### **D.- Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión

Mayores de 18 años

Aceptar entrar al estudio y firmar consentimiento informado.

Grupos de Trabajo:

Grupo 1: Pacientes con sospecha clínica típica de conjuntivitis de inclusión del adulto por *Chlamydia trachomatis*. (reacción folicular, ojo rojo y más de dos semanas de evolución)

Grupo 2: Sin sospecha clínica típica. (Reacción folicular, ojo rojo, menos de dos semanas)

#### Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Pacientes con uso de lente de contacto
- Pacientes con embarazo
- Pacientes con tratamiento para glaucoma
- Pacientes que no desee participar

#### **E.- Descripción del diseño**

Pacientes que acudan a la clínica de Oftalmología del Hospital “Dr. José Eleuterio González” Universidad Autónoma de Nuevo León, desde enero 2011 a Agosto 2018. Se incluyeron pacientes mayores de edad con sospecha de conjuntivitis de inclusión del adulto por *Chlamydia trachomatis* a quienes se les decidió realizar IFD. Se definió verdadera sospecha clínica típica a presencia de reacción folicular, ojo rojo y más de dos semanas de evolución, y sin sospecha clínica típica a los que no cumplieron con el tiempo mínimo de evolución de dos semana, pero si tenían hiperemia y reacción folicular. Este protocolo fue aprobado por el comité de ética y fue realizado de acuerdo a la buena práctica clínica conforme a la

Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron y se les entregó consentimiento informado.

Todos los pacientes recibieron una evaluación oftalmológica completa con interrogatorio y exploración oftalmológica con lámpara de hendidura, toda la información fue recolectada en una hoja estandarizada, en la cual se incluyeron antecedentes, datos epidemiológicos (edad, género, origen) signos (hiperemia, quemosis, reacción folicular, reacción papilar, limbitis, folículos en limbo, folículos bulbares, infiltrados corneales periféricos, depósitos retroqueráticos, celularidad, blefarodema, engrosamiento del margen, lagaña que pega pestañas, lagaña que no pega pestañas), síntomas (ojo rojo, dolor, secreción, ardor, sensación de cuerpo extraño, fotofobia) cronología de cuadro clínico (Grupo 1 y Grupo 2).

El diagnóstico de conjuntivitis de inclusión del adulto se realizó mediante la prueba diagnóstica de Inmunofluorescencia directa. En la misma consulta realizada, se aplicó anestésico tópico, se toma una muestra de raspado conjuntival de tarso superior o inferior utilizando la espátula de Kimura previamente esterilizada (Accutome, Inc. Malvern, PA, USA). La prueba de Inmunofluorescencia para *Chlamydia trachomatis* fue mediante el reactivo para *Chlamydia trachomatis* (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La sensibilidad reportada es de 81-85% y especificidad 96.5% reportado en el manual del fabricante. Cada muestra de Inmunofluorescencia fue analizada mediante un microscopio de fluorescencia (Axioskop 40FL, Carl Zeiss AG, Jena, Germany) en busca de cuerpos elementales chlamydiales. Cada muestra fue analizada por dos persona capacitadas La prueba fue considerada positiva contando 10 o más cuerpos elementales chlamydiales intracelulares, con aspecto

redondo, fluorescente. A partir de Enero 2018 se comenzó a realizar la prueba de PCR de forma estandarizada con el fin de comparar ambas pruebas diagnósticas con signos y síntomas de los pacientes, se obtuvo un hisopado de conjuntiva la cual posteriormente se realizó la prueba de PCR, (sensibilidad 80-90%, especificidad 90-95%).

Se realizó una segunda evaluación oftalmológica completa, después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina oral, recolectando información en la misma hoja estandarizada previamente utilizada en la primera evaluación del mismo paciente, y se realizó una segunda prueba de IFD, previamente descrita.

#### **F.- Definir el evento de interés y diferentes variables**

Resultado de IFD y PCR

Signos: Hiperemia, reacción folicular, reacción papilar, quemosis, limbitis, folículos en limbo, folículos bulbares, engrosamiento del borde, lagaña que pega pestañas, lagaña que no pega pestañas, blefaroedema, depósitos retroqueráticos, células.

Síntomas: Ojo rojo, prurito, ardor, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, dolor, fotofobia.

Tiempo de evolución:

Grupo 1: Criterios de sospecha clínica típica (ojo rojo, reacción folicular, más de 2 semanas de evolución)

Grupo 2: Sin criterios de sospecha clínica típica (no cumplieron con las 2 semanas de evolución, pero sí con hiperemia y reacción folicular)

Respuesta clínica: Erradicación de signos y síntomas

Respuesta Microbiológica después del tratamiento: prueba de IFD negativa

### **G.- Métodos de Evaluación**

Hoja estandarizadas: Fecha, datos demográficos, edad, antecedentes personales patológicos, cronología, síntomas, signos, fecha de la prueba de IFD, resultado de IFD, resultado de PCR, tratamiento otorgado, fecha de cita de seguimiento, días transcurridos de inicio de tratamiento, prueba de IFD, resultado de IFD.

(Anexo 9.3)

#### **PRUEBA DE INMUNOFLUORESCENCIA**

Se realizó una prueba que permite la detección por inmunofluorescencia directa de *Chlamydia trachomatis* en muestras conjuntivales con la ayuda de anticuerpos monoclonales, uno dirigido contra el antígeno del género *Chlamydia* y el otro dirigido contra un antígeno específico de especie *trachomatis*. Los cuales contienen fluoresceína.

Los anticuerpos reconocen 15 serotipos de la especie *Chlamydia trachomatis* y la especie *Chlamydia psittaci*.

El test permite la detección de la *Chlamydia* en sus diferentes estadios de evolución: cuerpos elementales, cuerpos reticulares e inclusiones cuando éstas están presentes.

Los reactivos utilizados para la prueba fueron los siguientes: Oxoid.- Imagen™ Chlamydia y BioMerieux ®.- Chlamydia Direct IF.

Se siguieron los siguientes pasos:

Preparación del frotis conjuntival.

- Eliminar las muestras hemorrágicas o purulentas.
- Realizar el frotis inmediatamente después de recogida la muestra.
- Colocar cuidadosamente la totalidad de la muestra de la espátula de Kimura sobre el portaobjetos.
- Secar completamente a temperatura ambiente.
- Verificar la presencia del frotis.
- Fijar la muestra depositando una gota de acetona sobre el círculo del portaobjetos, o introduciéndolo en un baño de acetona por 10 minutos a temperatura ambiente.
- Anotar sobre el portaobjetos el número del paciente y la fecha en que se realiza la toma de muestra.
- Realizar la reacción de inmunofluorescencia lo más rápidamente posible. Si nos es factible, conservar el porta congelado a  $-25 \pm 6^{\circ}\text{C}$ . Técnica.
- Sacar el equipo Chlamydia Direct IF y 1 portaobjetos Chlamydia Direct IF. Dejarlos a temperatura ambiente por aproximadamente 15 minutos.
- Depositar 1 gota de R1 sobre el del portaobjetos con la muestra cubriendo toda la superficie del frotis.
- Incubar por 15 minutos a temperatura ambiente ( $18-25^{\circ}\text{C}$ ) en cámara húmeda.
- Eliminar el exceso de reactivo golpeando el canto del porta sobre un papel filtro.

- Lavar el portaobjetos en PBS por 5 minutos en el contenedor incluido en el equipo.
- Escurrir el portaobjetos golpeando el canto sobre papel filtro. Dejar secar el porta por 15 minutos a temperatura ambiente.
- Depositar 1 gota del reactivo 3 sobre el círculo del portaobjetos y cubrir con el cubreobjetos. Presionar ligeramente para eliminar las burbujas de aire y el exceso de líquido del montaje.

Lectura.

- Se utiliza microscopio de fluorescencia Zeiss Axioskop 40FL (Carl Zeiss International) del Departamento de Oftalmología.
- Cada portaobjetos debe ser observado en la totalidad del frotis.

Resultados

- Positivo. La presencia de al menos 10 cuerpos clamidiales característicos fluorescentes presentes en toda la superficie del frotis, permite afirmar la positividad. Se puede observar algunas veces la presencia de inclusiones. La experiencia del lector puede permitir bajar este umbral de positividad.
- Dudoso. La muestra se considera dudosa si hay de 1 a 9 cuerpos clamidiales fluorescentes. En este caso se debe obtener una nueva muestra.
- Negativo. Ausencia de cuerpos clamidiales fluorescentes en la muestra.

PCR

Se realiza la prueba de PCR de forma estandarizada.



## **H.- Análisis estadístico**

El análisis estadístico de las variables categóricas fue mediante la prueba exacta de Fisher. Continuous data fue analizada mediante *t* test o Chi cuadrada de Pearson, de acuerdo a la distribución de la información. Cronología y edad no fue expresada mediante mediana.

El análisis bivariado de correlación y regresión fue realizado mediante Pearsons correlation coefficient. Las diferencias estadísticamente significativas fueron consideradas con una  $p < 0.05$ . La estadística fue realizada utilizando IBM SPSS v.19 (IBM Corporation, Armonk, NY.)

## CAPÍTULO VI

### 6. RESULTADOS

Se incluyeron 185 pacientes que acudieron a la clínica de Oftalmología del Hospital “Dr. José Eleuterio González” Universidad Autónoma de Nuevo León, desde enero 2011 a Agosto 2018, de los cuales 134 pacientes fueron de Grupo 1 y 51 pacientes de Grupo 2. Se mostró una distribución similar de resultados positivos en ambos Grupos, sin diferencia significativa.

<b>Tabla 1. Total de muestras y resultado positivo de Inmunofluorescencia directa para <i>Chlamydia T.</i></b>			
<b>Enero 2011 - Agosto 2018</b>	<b>N</b>	<b>IDF + N (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Total de casos</b> 185		96 (52%)	
<b>Con sospecha clínica (Grupo 1)</b> 134		70 (52%)	1
<b>Sin sospecha clínica (Grupo 2)</b> 51		26 (55%)	

En nuestro estudio se vio que cuando el paciente que acudía con hiperemia, reacción folicular, y limbitis sin importar el tiempo de evolución, hay una mayor probabilidad de tener una prueba de IFD positiva para *Chlamydia trachomatis*. (p=0.012, OR= 2.313 IC 95% 1.225-4.367).

<b>Tabla 2. Signos en el total de pacientes</b>					
<b>Signos</b>	<b>Total N=185</b>	<b>IFD + N (%)</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>	<b>IC confianza (95%)</b>
<b>Hiperemia</b>	185	96 (100)	1		
<b>Reacción folicular</b>	185	96 (100)	1		
<b>Folículos limbo</b>	45	29 (64)	0.06		
<b>Limbitis</b>	61	40 (65)	0.012	2.313	1.225-4.367
<b>Reacción papilar</b>	93	54 (58)	0.106		
<b>Infiltrados corneales</b>	42	25 (59)	0.295		
<b>Folículos bulbares</b>	70	41 (58)	0.174		
<b>Blefarodema</b>	37	16 (43)	0.272		
<b>Engrosamiento margen</b>	56	29 (51)	1		
<b>Lagaña si pega</b>	33	18 (54)	0.848		
<b>Lagaña no pega</b>	60	34 (56)	0.433		
<b>Quemosis</b>	56	35 (62)	0.78		
<b>Depósitos retroqueráticos</b>	2	2 (100)	0.498		
<b>Células</b>	8	5 (62)	0.722		
Chi cuadrada					

Paciente que presentaba cuadro con criterios de sospecha clínica típica (hiperemia, reacción folicular y más de 2 semanas) y se le añadía folículos en limbo ( $p=0.032$ , OR 2.800 IC 95%1.134- 6.916) o limbitis, ( $p=0.015$  OR 2.615 IC 95% 1.2- 5.67) se asocia a una mayor probabilidad de tener una prueba de IFD positiva.

<b>3. Signos en pacientes con sospecha clínica típica</b>					
<b>Signos</b>	<b>Total N=134</b>	<b>IFD + N (%)</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>	<b>IC confianza (95%)</b>
<b>2 semanas o mas</b>	134	60 (44)	1		
<b>Hiperemia</b>	134	60 (44)	1		
<b>Reacción folicular</b>	134	60 (44)	1		
<b>Folículos limbo</b>	28	20 (71)	0.032	2.800	1.134- 6.916
<b>Limbitis</b>	41	28 (68)	0.015	2.615	1.2- 5.67
<b>Reacción papilar</b>	67	39 (58)	0.226		
<b>Infiltrados corneales</b>	27	17 (62)	0.282		
<b>Folículos bulbares</b>	53	30 (56)	0.480		
<b>Blefarroedema</b>	19	8 (42)	0.458		
<b>Engrosamiento margen</b>	39	19 (48)	0.704		
<b>Lagaña si pega</b>	20	11 (55)	0.813		
<b>Lagaña no pega</b>	42	23 (54)	0.713		
<b>Quemosis</b>	35	22 (62)	0.170		
<b>Depósitos retroqueráticos</b>	1	1 (100)	1		
<b>Células</b>	4	2 (50)	1		
Chi cuadrada					

**Tabla 4. Signos en pacientes sin de sospecha clínica típica**

<b>Signos</b>	<b>Total N (%)</b>	<b>IFD + N (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Hiperemia</b>	51	26 (50)	1
<b>Reacción folicular</b>	51	26 (50)	1
<b>Folículos limbo</b>	17	9 (52)	1
<b>Limbítis</b>	20	12 (60)	0.393
<b>Reacción papilar</b>	26	15 (57)	0.406
<b>Infiltrados corneales</b>	15	8 (53)	1
<b>Folículos bulbares</b>	17	11 (64)	0.237
<b>Blefarodema</b>	18	8 (44)	0.565
<b>Engrosamiento margen</b>	17	10 (5)	0.555
<b>Lagaña si pega</b>	13	7 (53)	1
<b>Lagaña no pega</b>	18	11 (61)	0.382
<b>Quemosis</b>	21	13 (61)	0.258
<b>Depósitos retroqueráticos</b>	1	1 (100)	1
<b>Células</b>	4	3 (75)	0.610
Chi cuadrada			

Se analizaron los antecedentes, se estudiaron los antecedentes personales patológicos de los pacientes para buscar asociación con una prueba positiva de IFD. Se estudiaron la diabetes, hipertensión arterial sistémica, enfermedades reumáticas y ninguna tuvo asociación con un resultado positivo de la prueba de IFD en ambos grupos de trabajo.

**Tabla 5. Síntomas, edad, género, cronología, APP en el total de pacientes**

<b>Síntoma</b>	<b>IFD + N=96 (%)</b>	<b>IFD – N=89 (%)</b>	<b>Total N=185</b>	<b>Valor p</b>
Ojo rojo	96	89	185	
Prurito	41	36	77	0.768
SCE	34	31	65	1
Lagrimo	37	42	79	0.298
Fotofobia	11	9	20	0.816
Ardor	35	33	68	1
Dolor	23	16	39	0.369
Asintomático	1	1	2	1
Secreción	30	27	57	1
<b>Antecedentes personales patológicos</b>				
Diabetes mellitus	3	2	5	
Hipertensión	8	8	16	
Enfermedades reumáticas	3	4	7	0.378
<b>Género</b>				
Hombre	47	40	87	
Mujer	49	49	98	0.657
<b>Edad</b>				
Edad (mediana)	36	37	37	0.66
<b>Cronología</b>				
Semanas (mediana)	6.8 sem	8.3 sem		0.503

**Tabla 6. Síntomas, edad, género, cronología, APP en pacientes con sospecha clínica típica**

<b>Síntoma</b>	<b>IFD + N= 70 (%)</b>	<b>IFD – N=64 (%)</b>	<b>Total N=134</b>	<b>Valor p</b>
Ojo Rojo	70	64	134	1
Prurito	29	23	52	0.595
SCE	28	25	53	1
Secreción	24	19	43	0.584
Fotofobia	8	3	11	0.212
Ardor	29	27	56	1
Dolor	16	10	26	0.382
Asintomático	0	1	1	0.478
Lagrimo	28	32	60	0.297
<b>Antecedentes Personales Patológicos</b>				
Diabetes mellitus	2	1	3	
Hipertensión	6	4	10	
Enfermedades reumáticas	2	2	4	0.557
<b>Género</b>				
Hombre	29	29	58	0.728
Mujer	41	35	76	
<b>Edad</b>				
Edad (mediana)	37	39	38	0.62

**Tabla 7. Síntomas, edad, género, cronología, APP en pacientes sin sospecha clínica típica**

<b>Síntoma</b>	<b>IFD + N=26 (%)</b>	<b>IFD – N=25 (%)</b>	<b>Total N=51</b>	<b>Valor p</b>
Ojo rojo	26	25	51	1
Prurito	12	13	25	0.782
SCE	6	6	12	1
Secreción	6	8	14	0.541
Fotofobia	3	6	9	0.291
Ardor	6	6	12	1
Dolor	7	6	13	1
Asintomático	1	0	1	1
Lagrimo	9	10	19	0.776
<b>Antecedentes Personales Patológicos</b>				
Diabetes mellitus	0 (0)	2 (8)	2 (4)	0.244
Hipertensión	2 (8)	4 (17)	6 (13)	0.333
Enfermedades reumáticas	1 (4)	2 (8)	3 (6)	0.5
<b>Género</b>				
Hombre	18	11	29	0.093
Mujer	8	14	22	
<b>Edad</b>				
Edad (mediana)	33	34	34	0.98

Se comparó la prevalencia de una prueba de IFD positiva entre dos grupos; menos de 2 semanas y más de 2 semanas, mostrando la misma prevalencia en ambos grupos, sin diferencia significativa.



<b>Tabla 8. Prevalencia de IDF positiva por tiempo de evolución</b>				
	<b>IDF positivo N (%)</b>	<b>IDF negativo N (%)</b>	<b>Total N</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Menos de 2 semanas</b>	26 (50)	26 (50)	52	0.87
<b>Más de 2 semanas</b>	70 (52)	63 (47)	133	

Se estudiaron los signos con el resultado positivo de PCR, y ninguno tuvo un valor significativo.

<b>Tabla 9. Signos comparados con resultado de PCR</b>			
<b>Signos</b>	<b>Total N=46</b>	<b>PCR + N (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Hiperemia</b>	46	25 (54)	1
<b>Reacción folicular</b>	46	25 (54)	1
<b>Folículos limbo</b>	5	4 (80)	0.357
<b>Limbítis</b>	7	5 (71)	0.428
<b>Reacción papilar</b>	17	9 (52)	1
<b>Infiltrados corneales</b>	5	4 (80)	0.357
<b>Folículos bulbares</b>	9	5 (55)	1
<b>Blefarodema</b>	5	3 (60)	1
<b>Engrosamiento margen</b>	9	4 (44)	0.711
<b>Lagaña si pega</b>	3	2 (66)	1
<b>Lagaña no pega</b>	15	10 (66)	0.346
<b>Quemosis</b>	6	4 (66)	0.673

<b>Depósitos retroqueráticos</b>	1	1 (100)	1
<b>Células</b>	1	1 (100)	1

Se analizó la respuesta terapéutica después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina. Hubo una erradicación tisular del 66%.

<b>Tabla 10. Negativización de IFD después de tratamiento</b>			
	<b>Inicial N=30</b>	<b>Seguimiento N=30 (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>IDF (+)</b>	30	10 (33)	<0.05

<b>Tabla 11. Toma de muestra después de tratamiento</b>	
	<b>Días transcurridos desde inicio de tratamiento</b>
<b>IDF (+)</b>	21 días
<b>IDF (-)</b>	23 días

Hubo una erradicación significativa de los siguientes signos: hiperemia, reacción folicular, folículos en limbo, reacción papilar e infiltrados corneales.

<b>Tabla 12. Mejoría de signos después de tratamiento</b>			
<b>Signos</b>	<b>Inicial N (%)</b>	<b>seguimiento N (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Hiperemia</b>	30 (100)	5 (16)	<0.05
<b>Reacción folicular</b>	30 (100)	17 (46)	<0.05
<b>Folículos limbo</b>	10 (33)	2 (6)	0.036
<b>Limbitis</b>	16 (53)	3 (10)	1
<b>Reacción papilar</b>	21 (70)	15 (50)	0.012
<b>Infiltrados corneales</b>	5 (16)	0 (0)	0.023
<b>Folículos bulbares</b>	14 (46)	2 (6)	0.547
<b>Lagaña si pega</b>	2 (6)	0 (0)	0.161
<b>Lagaña no pega</b>	13 (43)	3 (10)	0.567
<b>Quemosis</b>	16 (53)	1 (3)	1

## CAPÍTULO VII

### 7. DISCUSIÓN

En este proyecto de tesis estudiamos las características clínicas más prevalentes y con mayor correlación hacia una prueba de Inmunofluorescencia directa positiva para *Chlamydia trachomatis*. Se dividieron en dos grupos de estudio; Grupo 1 (pacientes con sospecha clínica típica) y Grupo 2 (pacientes sin sospecha clínica típica), esto fue para comparar el tiempo de evolución y el resultado de IFD positiva. Por otra parte, se estudió la respuesta microbiológica y clínica después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina oral.

Encontramos una distribución similar en ambos sexos, con 87 (47%) hombres y 98 (53%) mujeres y la media de edad fue de 37 años, confirmando que se caracteriza por ser una enfermedad más prevalente en edades de actividad sexual, considerándose como una enfermedad de transmisión sexual,<sup>17</sup> ya que el mecanismo de transmisión principal es mediante contacto directo.

Se estudió el tiempo de evolución comparando más de dos semanas y menos de dos semanas con un resultado positivo de IFD, encontrando la misma prevalencia de positivos en ambos grupos ( $p= 0.87$ ), contrastando este resultado con estudios previos quienes describen a la conjuntivitis de inclusión del adulto como una conjuntivitis folicular crónica (>2 semanas).<sup>1,2,6</sup> Pero dado a nuestros resultados, nosotros consideramos tenerla dentro de los diagnósticos diferenciales de

conjuntivitis foliculares, aún y cuando no cumpla con la cronicidad previamente descrita.

Al estudiar la respuesta clínica después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina oral se observó que la hiperemia, reacción folicular, folículos limbo, reacción papilar e infiltrados corneales tuvieron una resolución clínica significativa ( $p < 0.05$ ) después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina oral, contrastando estudios previos quienes reportan que la reacción folicular y reacción papilar son los que más lento desaparecen.<sup>15</sup> Esto puede ser debido a confusión clínica entre folículos y papilas. Los folículos son pequeños, forma de domo, carecen de vaso central, con apariencia pálida en la superficie y rojiza en la base, histológicamente consiste de linfocitos y células plasmáticas, por otro lado las papilas contienen eosinofilos, linfocitos, células plasmáticas y tienen un vaso central, con apariencia rojiza en la superficie y pálida en la base. La confusión entre ambos signos es común que suceda. Viendo una desaparición de papilas después de un ciclo de tratamiento, es muy probable que en realidad se hubiera tratado de folículos y no de papilas, ya que la desaparición de papilas consta de un proceso lento, debido a que se trata de una inflamación crónica y por el contrario los folículos es una reacción aguda.<sup>18</sup>

Se vió que el 33% de los pacientes tuvieron persistencia tisular confirmada con IFD de control a los 22 días promedio después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina 1gr V.O. A diferencia de Katusic et al quienes reportaron una persistencia tisular del 8%, confirmado por cultivo celular y sin especificar el

tiempo transcurrido de realización de la segunda prueba de control después de tratamiento. Importante recalcar que los métodos de cultivo celular tienen menos falsos positivos que la IFD, así también son menos sensibles en detección de infección, <sup>16,15</sup> esto se debe a que en los métodos no celulares puede haber detección de cuerpo de inclusión pero que ya no se encuentre en su fase infecciosa y simplemente está esperando el ciclo celular para ser eliminada. Por otro lado, los métodos celulares son más específicos encontrando los cuerpos intracelulares patognomónicos de dicha bacteria, y en caso de que ya no haya infección, no hay detección de la bacteria.<sup>12</sup>

La persistencia tisular después de un ciclo de tratamiento se puede deber a varios factores o situaciones; 1) Reinfeción por tener contacto con pareja infectada sin recibir tratamiento; 2) Falla a tratamiento por falta de apego a tratamiento; resistencia antimicrobiana; falta de absorción de antimicrobiano; 3) Persistencia debido a factores del organismo del paciente; falla inmunológica. Resulta difícil diferenciar entre reinfeción y persistencia tisular por falla a tratamiento con seguridad, debido a que la posibilidad de re-exposición y reinfeción no se pueden descartar debido a que la correlación entre falla de tratamiento y resistencia microbiana in vitro sigue siendo inconclusa.<sup>16,19</sup>

Los intervalos post-tratamiento pueden variar dependiendo de la prueba diagnóstica utilizada y el tratamiento dado. Una revaloración razonable pudiera ser entre 1-3 meses después de tratamiento. Un intervalo de revaloración después de tratamiento más prolongado provee más sensibilidad para detectar falla a

tratamiento, por otro lado un intervalo más corto disminuye la probabilidad de re-exposición y reinfección, o sea aumentando especificidad.<sup>16</sup> La utilización de métodos de amplificación de DNA (PCR) requiere una valoración a partir del día 14 después de tratamiento, para evitar detección de DNA residual.<sup>16</sup> Por todo lo anterior mencionado, viendo que la mayoría de los pacientes tienen mejoría notable de signos, pero una persistencia tisular de 33% se sufiere considerar un segundo ciclo de tratamiento en caso de persistencia tisular confirmada por IFD o persistencia de signos clínicos.<sup>15</sup>

Las fortalezas de éste estudio fue que obtuvimos un adecuado volumen de pacientes a los cuales se le realizó la prueba de IFD, ya que es un estudio que se ha llevado a cabo por varios años, en las cuáles se ha seguido la misma metodología de evaluación clínica y microbiológica. Se realizó una prueba diagnóstica accesible, precio alcanzable de realizar para los pacientes, sin requerimiento de equipos muy sofisticados y hubo capacitación adecuada para realización de dicha prueba, la cual puede ser utilizada fácilmente en otros centros de referencia. Fue de suma importancia la información recaudada de resolución clínica y persistencia tisular en cuestión epidemiológica.

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que aún debemos reclutar más pacientes para tomar de muestra de PCR, así también tuvimos pérdida de seguimiento de pacientes para la realización de una segunda prueba microbiológica después de un ciclo de tratamiento, esto se debió a que la mayoría de los pacientes tuvieron resolución clínica significativa, por lo tanto no acudieron a sus citas subsecuentes, por lo tanto puede haber persistencia microbiológica y

así continuar el contagio hacía otras personas, lo cual tiene un peso epidemiológico importante en nuestro entorno.

Como fruto de este proyecto vamos a seguir trabajando en realizar PCR y comparar sensibilidad y especificidad de ambas pruebas diagnósticas para *Chlamydia trachomatis* y realizar PCR en la cita subsecuente después de tratamiento con Azitromcina oral.



## **CAPÍTULO VIII**

### **8. CONCLUSIÓN**

La presentación clínica de sospecha de conjuntivitis de inclusión por chlamydia es inespecífica para establecer un diagnóstico certero. En pacientes con criterios clínicos de sospecha típica (hiperemia, reacción folicular y más de 2 semanas de evolución) existe una probabilidad aumentada de presentar una IFD positiva para chlamydia cuando tienen folículos en limbo o limbitis. Aun así recomendamos realizar una prueba microbiológica confirmatoria para dicha entidad clínica.

Aunque esta descrita como una conjuntivitis folicular crónica, en nuestro estudio vimos una incidencia similar de resultado positivo de IFD en menos de 2 semanas y más de 2 semanas, por lo que recomendamos tener en mente el diagnóstico aún y que no cuente con las 2 semanas de síntomas.

La mayoría de los pacientes refirieron mejoría clínica después de un ciclo de tratamiento con Azitromicina oral por 2 semanas. La hiperemia, reacción folicular, folículos limbo, reacción papilar e infiltrados corneales que mejoraron significativamente ( $p < 0.05$ ). El 33% de los pacientes presentaron persistencia tisular después de un ciclo de tratamiento a las 3 semanas de iniciado el tratamiento, por lo tanto se debe considerar un segundo ciclo de tratamiento o modificación de tratamiento en caso de que los síntomas persistan o bien en caso de contar con evidencia de persistencia microbiológica.

## CAPÍTULO IX

### 9. ANEXOS

#### 9.1 Carta de aprobación del Comité de ética en Investigación

 <b>UANL</b> UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN	 FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO
---	--

**DR. MED. KARIM MOHAMED NORIEGA**  
Investigador principal  
Departamento de Oftalmología  
Presenta -

Estimado Dr. Mohamed:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso #117-00267 con fecha del 14 de Septiembre del 2017, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende el siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 33 párrafo tercero, 102, 104 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111, 112 y 113 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además: Punto 4.4, 4.7, 6.2, 6 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se informa que el Comité de Investigación ha determinado que el Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica, aspectos metodológicos y mérito científico requeridos.

**"Signos y síntomas predictivos de conjuntivitis de inclusión del adulto por Chlamydia T. en pacientes con sospecha clínica confirmada por IMF directa, y respuesta terapéutica con azitromicina oral"**, el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave OF17-00009.

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en español, versión 1.0 de fecha 11 de Septiembre del 2017


Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de onició de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente -  
"Alma Materem Veritate"  
Monterrey, Nuevo León, 29 de Septiembre del 2017

 <b>DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS</b> Presidente del Comité de Investigación	 <b>COMITÉ DE ÉTICA</b> COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
--	--

**Comité de Investigación**  
Av. Francisco I. Madero y Av. González en: Cál. Flores Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México  
Teléfono: (466) 816320-4098, Ext. 2677 y 2874. Correo Electrónico: [investigacionetica@meduvt.com](mailto:investigacionetica@meduvt.com)

  
Instituto de Investigación y Desarrollo

## 9.2 Consentimiento Informado



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** Asociación entre las diferencias genotípicas de la conjuntivitis de inclusión por *Chlamydia* y sus signos clínicos, síntomas genitourinarios, respuesta a tratamiento y positividad para inmunofluorescencia (IMF) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

**NOMBRE DEL INVESTIGADOR(ES):** Dr. Karim Mohamed Noriega  
Dr. Gerardo Villarreal Méndez  
Dr. Jibrán Mohamed Noriega

**INSTITUCIÓN:** Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"  
Facultad de Medicina de la UANL  
Departamento de Oftalmología

**TELEFONOS:** 8346-9259 / 8348-7230 (8:00 a 19:00 hrs.)  
8031-0480 Urgencias

#### PROPOSITO Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Las molestias que usted presenta (ojo rojo, lagaña, lagrimeo, sensación de basuras, ardor u otras más) nos hacen sospechar en una posible infección por una bacteria llamada *Chlamydia trachomatis*. En los ojos afecta la conjuntiva que es la capa más superficial que recubre la parte interna de los párpados y el área blanca del ojo. Al infectarse la conjuntiva la bacteria puede dar síntomas desde el inicio o permanecer por mucho tiempo sin síntomas, reinfectarse reactivarse. Además de los ojos, puede causar infecciones en diferentes áreas del cuerpo desde los pulmones hasta las vías urinarias y genitales. Esta infección puede transmitirse a la gente con la que convive de manera cercana. Usted está siendo invitado a participar en este estudio de investigación clínica para ampliar el conocimiento científico de este tipo de infecciones producidas por la bacteria *Chlamydia trachomatis*. Es importante realizar este estudio ya que en nuestro país desconocemos la frecuencia real de este tipo de infecciones, la existencia de manifestaciones clínicas específicas, sus métodos de transmisión, su asociación con infección en otras partes del cuerpo (como vías urinarias o genitales), la respuesta a los diferentes tipos de tratamiento y conocer los diferentes genotipos de la bacteria que se presentan en nuestro país. Además es indispensable saber si usted tiene esta infección o no para que pueda recibir el tratamiento más adecuado.

Verificación de identidad



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario  
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L., México Tel. 8345-9259



F-018



Su participación inicia al presentar molestias de ojo rojo con un cuadro clínico compatible que nos haga sospechar en una conjuntivitis por *Chlamydia*.

En esta primera visita se requiere el realizar las siguientes actividades:

1. **Toma de muestra de conjuntiva para inmunofluorescencia:** con una pequeña espátula de metal esterilizada especial para muestras oculares, se realizará un raspado de la parte interna de sus párpados (de ambos ojos) previa aplicación de una gota de anestesia que hace que no moleste el procedimiento. La muestra se pondrá en una laminiña y se verá al microscopio.
2. **Toma de muestra de conjuntiva para PCR (reacción en cadena de la polimerasa):** con un hisopo se realizará un raspado de la parte interna de sus párpados (de ambos ojos) previa aplicación de una gota de anestesia que hace que no moleste el procedimiento. Ese hisopo se colocará en un pequeño recipiente para luego extraer el DNA y buscar la presencia y tipo de bacteria.
3. **Invitación a su pareja para participar:** Se le ofrecerá una consulta gratuita a su pareja (o parejas) para evaluar la presencia de una infección y se le tomarán las mismas muestras de conjuntiva y orina previo consentimiento informado.
4. **Participar en un ensayo clínico en el que comparamos el tratamiento estándar oral combinado con o sin tratamiento en gotas:** a todos se les dará el tratamiento estándar con Azitromicina vía oral 1 gramo el primer día y otro gramo a la semana. A un grupo de pacientes se les agregará un antibiótico en gotas (ciprofloxacino) y a otros un lubricante ocular por tres semanas.

Su participación puede terminar de las siguientes maneras según los resultados de las muestras tomadas y la respuesta al tratamiento:

- En la primera visita si la muestra es negativa para *Chlamydia*
- Al mes de haber iniciado el primer ciclo de tratamiento y tener las muestras negativas para infección
- Al mes de haber iniciado el segundo ciclo de tratamiento y tener las muestras negativas para infección
- A los cuatro meses del primer tratamiento y habiendo recibido un máximo de tres ciclos de tratamiento

#### RIESGOS POTENCIALES

Los riesgos potenciales son mínimos, sin embargo es posible que durante el estudio usted llegara a presentar los siguientes eventos y/o molestias:

1. **Por la toma de muestra de conjuntiva:** al tomar la muestra puede presentar durante ese día y de manera temporal ardor, ojo rojo y sensación de basuras. Todos los síntomas desaparecen sin dejar complicaciones a mediano o largo plazo.
2. **Por invitar a su pareja a participar:** Ninguna.
3. **Participar en el ensayo clínico para comparar las opciones de tratamiento:** Ninguna, ya que en cualquiera de las opciones de tratamiento que utilizemos estaremos ofreciéndole el tratamiento estándar que en caso de no aceptar entrar al ensayo

Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1664 • Monterrey, N. L. México • Tel. 8346-9259

F-018

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
(COMITÉ DE INVESTIGACIÓN)





clínico sería el que le recomendaríamos. Además el uso de lubricante o ciprofloxacino en gotas no presentan ningún riesgo significativo a corto, mediano o largo plazo para sus ojos. El uso de gotas oftálmicas implica el riesgo de presentar una reacción irritativa o alérgica que no representa ningún riesgo futuro para sus ojos.

#### TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Existen tratamientos alternativos para el manejo de su enfermedad:

- Otros antibióticos tomados vía oral como la Doxiciclina, eritromicina o tetraciclina entre otros que no son recomendados de primera elección.
- Antibióticos en gotas o ungüentos cuyo uso sin tratamiento tomado vía oral no es la conducta más recomendable.
- La combinación del tratamiento antibiótico con esteroides en gotas lo cual no ha demostrado de manera definitiva el disminuir los días de enfermedad y si puede estar asociado con otras complicaciones oftálmicas importantes como hipertensión intraocular y glaucoma.

Si usted decide no participar en este estudio, su médico le comentará que tratamiento es el mejor para usted.

#### BENEFICIOS

El principal beneficio para usted y su pareja es el saber si se tiene o no dicha infección. Si el resultado es positivo se le invitará a tomar tratamiento. Lo anterior para cuidar de su salud, corregir su ojo rojo y sus síntomas y para disminuir la probabilidad de transmitir la infección. El conocimiento adquirido a partir de este estudio puede beneficiar a otras personas en el futuro al conocerse mejor la prevalencia, genotipos y respuesta al tratamiento de esta importante infección.

#### CONSENTIMIENTO

He leído y entendido la información contenida en este documento. Se me ha explicado la condición de mis ojos y se me ha descrito el tratamiento propuesto. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas me han sido respondidas entera y claramente.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener cualquier información que solicite sobre la investigación en cualquier momento del desarrollo de la misma. Además entiendo que estoy en la libertad de retirarme en el momento que desee y si tomo esta decisión no me afectará en futuros tratamientos que requiera en esta institución.

Entiendo que la información obtenida de la investigación será manejada en forma confidencial y que en ningún momento se violará mi privacidad.

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario  
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1564 • Monterrey, N. L. México • tel. 8346-9259

F-018

REGISTRACION DE INVESTIGACION



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

*[Handwritten signature]*





Además la institución estará en la disposición de brindarme tratamiento médico o quirúrgico sin costo, en caso de que resultara dañado directamente por cualquiera de los procedimientos del estudio de investigación, y en caso de daño permanente, tendré derecho a ser indemnizado de acuerdo al daño sufrido.

Yo consiento de manera voluntaria y autorizo a la institución, médico responsable y el (o los) médico(s) interconsultante(s) a llevar a cabo los procedimientos arriba descritos. Recibiré una copia firmada y fechada de este documento.

**PACIENTE**

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

**TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL**

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

**INVESTIGADOR O PERSONA QUE CONDUCE LA FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

**TESTIGO 1**

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_





Relación con el paciente \_\_\_\_\_

Domicilio \_\_\_\_\_

**TESTIGO 2**

Nombre \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_

Domicilio \_\_\_\_\_

**DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR**

Al sujeto que firma esta forma de consentimiento informado se le ha explicado cuidadosa y completamente el propósito, beneficios potenciales y riesgos posibles de su participación en este estudio de investigación y se ha respondido a toda pregunta surgida ya sea por mí o la persona delegada para este procedimiento;

**INVESTIGADOR**

Nombre \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

LA UNIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



### 9.3 Hoja de Trabajo

V.2017.09.25

Departamento de Oftalmología  
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"  
U.A.N.L.

#### Hoja de Trabajo

Protocolo:

Reg. Sub. Investigación: Conjuntivitis por Chlamydia

Fecha:

Nombre:		Registro:	
Edad:	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Tipo Exp: HU <input type="checkbox"/> OFT <input type="checkbox"/>	Tiempo de evolución (semanas): _____ Aguda <2 sem <input type="checkbox"/> Subaguda 2-4 sem <input type="checkbox"/> Asintomático <input type="checkbox"/> Crónica >4 sem <input type="checkbox"/>
Teléfono:			
Sx. Urinarios: sí/no Disuria <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Leucorrea <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> secreción uretral <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	Dx. Previo Chlamydia <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> ¿Dónde?	Historia previa ojo rojo <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Ojo: OD <input type="checkbox"/> OS <input type="checkbox"/> Dx: Tx: Fecha último episodio:	
Enfermedades Sistémicas: DM <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Ent. Reumáticas: <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Mencione:	Enfermedades Oftalmológicas: Post Lasik <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Ojo Seco <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Cx Catarata <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Chalazión <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Epiescleritis <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Glaucoma <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Atopia Ocular <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Uveítis <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Mencione el tipo:		
Antibióticos último mes:	Oral <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Mencione: Tópico <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Mencione: Otro <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Mencione:		

	Visita 1 (Basal)	Visita 2 (Semana 3 Post Iniciado Tx)	Visita 3	Visita 4
Fecha de evaluación				
Impresión Diagnóstica Inicial:	Ojo Seco/DGM <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	Conjuntivitis por chlamydia <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>		
Blefaritis ant. o mixta <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	Conjuntivitis Tóxica <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	Conjuntivitis neonatal <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>		
CFA pble adenoviral <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	Conjuntivitis Química <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	Tracoma <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>		
Conjuntivitis Alérgica <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	Conjuntivitis bacteriana <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	Otro:		

Motivo de IMF: Confirmar  Descartar  Chlamydia

Ojo Afectado: OD  OS  AO

Síntomas (ojo más afectado)	Visita 1		Visita 2		Visita 3		Visita 4	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Ojo Rojo								
Prurito								
SCE								
Lagrimeo								
Ardor								
Secreción								
Dolor								
Otros:								

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
--	----------	----------	----------	----------



<b>Signos</b> (ojo más afectado)	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Hiperemia								
Inyección Ciliar								
Quemosis								
Rx. Papilar Tarso sup.								
Rx. Follicular Tarso sup.								
Rx. Follicular Fomix inf./ tarso inf.								
Folículos Bulbares								
Folículos en Limbo								
Limbitis								
Infiltrados Corneales Periféricos								
Dep. Retroqueráticos								
Celularidad								
Blefarroedema								
Engrosamiento del margen								
Lagrima SI pega pestañas								
Lagrima NO pega pestañas								
Cicatrices en tarso/ Línea Artl								
Cicatrices corneales								
Triquitiasis								
Distriquitiasis								
Neovascularización corneal								
Acartamiento de fomix								

## IMF

	IMF 1	IMF 2	IMF 3	IMF 4
Fecha				
Resultado	Positivo 0 Negativo 0	Positivo 0 Negativo 0	Positivo 0 Negativo 0	Positivo 0 Negativo 0

### Diagnóstico de trabajo para IMF –

Ojo Seco/ DGM	si	no	Conjuntivitis por chlamydia	si	no
Blefaritis Ant. o mixta	si	no	Conjuntivitis Tóxica	si	no
CFA pble adenoviral	si	no	Conjuntivitis Química	si	no
Conjuntivitis Atópica	si	no	Conjuntivitis bacteriana	si	no

Otras:

Tratamiento indicado	Post IMF 1	Post IMF 2	Post IMF 3	Post IMF 4
Fecha inicio de Tx:				
Azitromicina oral 1gr c/sem por 2 sem	si no	si no	si no	si no
Tópico Ciprofloxacino (Sophrin) 4 gotas/día	si no	si no	si no	si no
Esterolde tópico	si no	si no	si no	si no
Otros:	si no	si no	si no	si no

Apego al Tratamiento	Pre IMF 2	Post IMF 3	Post IMF 4

V.2017.09.25

		(1 ciclo de tx)		
Días de Inicialdo el tx		21		
Azitromicina oral 1gr c/sem por 2 sem		sí no n/a	sí no	sí no
Topico Ciprofloxacino (Sophtkin) 4 gotas/día		sí no	sí no	sí no
Esteroides tópicos		sí no	sí no	sí no
Otros:		sí no	sí no	sí no

Seguimiento Subjetivo Post Tratamiento				
	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Peor				
Igual				
Mejor				
Curado				

#### 9.4 Listado de procedimientos de estudio

	Visita 1 basal	Visita 2 Resultado IFD	Visita 3 Solo IFD+ (sem 2-4 post tx)	Visita 4 Resultado IFD	Visita 5 Solo IMF+ (sem 2-4 post tx)
Interrogatorio	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>
Exploración con lámpara de hendidura	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>
Criterios de sospecha	<b>X</b>				
Firma de consentimiento informado	<b>X</b>				
Documentación de signos y síntomas (hoja de trabajo)	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>
Raspado conjuntival y realización de IMF directa.	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>
Entrega de Resultado de IMF a paciente		<b>X</b>		<b>X</b>	
Inicio de tratamiento estandarizado solo IMF +		<b>X</b>		<b>X</b>	

## 9.5 Productividad Académica como resultado emanada de esta Tesis

1. “High rate of tissue persistence of Chlamydia Trachomatis after one treatment cycle with oral Azithromycin in adult inclusion conjunctivitis.” Author: Dr. med Karim Mohamed Noriega Co-Authors: **Dr. Ana Catalina Rodríguez-Martínez.**, Dr. med Jibrán Mohamed-Noriega, Dr. med Humberto Cavazos-Adame, Dr. med. Jesús Mohamed- Hamscho  
**Presentado en WOC 2016**
2. “Clinical signs and chronicity of symptoms associated with chlamydial adult inclusion conjunctivitis.” Author: Dr. med Karim Mohamed-Noriega CoAuthors: **Dr. Ana Catalina Rodríguez-Martínez**  
**Presentado en WOC 2018**
3. “Asociación entre los Signos y síntomas de Conjuntivitis de inclusión por Chlamydia trachomatis con Inmunofluorescencia (IMF) positiva.” **Author: Dra. Ana Catalina Rodríguez Martínez** CoAuthors: Dr. Med Karim Mohamed-Noriega, Dr. Edgar Cuervo-Lozano, Dr. Gerardo Villarreal, Dr. Med Jesús Mohamed-Hamscho  
**CONGRESO NACIONAL DE INVESTIGACION EN MEDICINA 2017**
4. “Utilidad de la IFD y PCR en el diagnóstico de conjuntivitis de inclusión por *Chlamydia trachomatis*” Author: **Dra. Ana Catalina Rodríguez-Martínez** Coautores: *Dra. Soraya Mendoza Olazarán, Dra. Elvira Garza González, Dr. Med Jesús Mohamed Hamscho*  
**CONGRESO MEXICANO DE OFTALMOLOGIA 2018**  
**Reconocimiento a Trabajo Libre Destacado**

## CAPÍTULO X

### 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Satpathy, G., Behera, H. S. & Ahmed, N. H. Symposium Chlamydial eye infections : Current perspectives. (2017). doi:10.4103/ijo.IJO
2. Postema, E. J., Remeijer, L. & Van Der Meijden, W. I. Epidemiology of genital chlamydial infections in patients with chlamydial conjunctivitis; a retrospective study. *Sex. Transm. Infect.* **72**, 203–205 (1996).
3. Griffith, A. D. Inclusion conjunctivitis. 271–275
4. González-almaraz, G. & Pineda-cárdenas, M. A. A. Presente y futuro de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* . Análisis de las perspectivas de la Organización Mundial de la Salud y su importancia para México. **77**, 110–119 (2003).
5. Seedor, J. A. Chlamydial Infection Producing Keratoconjunctivitis of the Corneoscleral Limbus. 798–800 (1986). doi:10.1016/0002-9394(86)90414-9
6. Adult Inclusion Changes.
7. Ramos, T., Scott, D., Ahmad, S., Paul, S. & Liverpool, R. An Update on Ocular Surface Epithelial Stem Cells : Cornea and Conjunctiva. **2015**, (2015).
8. Bartlett, J. G. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: Cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *Infect. Dis. Clin. Pract.* **12**, 377 (2004).
9. Mahmood, A. R. & Narang, A. T. Diagnosis and Management of the Acute

- Red Eye. **26**, 35–55 (2008).
10. Goldschmidt, P. *et al.* Chlamydia trachomatis in the conjunctiva of children living in three rural areas in Mexico Chlamydia trachomatis en la conjuntiva de niños de tres zonas rurales de México. *Rev. Panam. Salud Pública* 29–34 (2007). doi:10.1590/S1020-49892007000600004
  11. Bager-Charleson, S. Relational research reflexivity. *Mak. Res. Matter Res. Chang. Theory Pract. Couns. Psychother.* 58–70 (2015). doi:10.4324/9781315691473
  12. Black, C. M. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **10**, 160–184 (1997).
  13. Cook, R. L., Hutchison, S. L., Braithwaite, R. S. & Ness, R. B. Review Systematic Review : Noninvasive Testing for Chlamydia trachomatis. (2013).
  14. Malamos, P. *et al.* Evaluation of Single-dose Azithromycin Versus Standard Azithromycin / Doxycycline Treatment and Clinical Assessment of Regression Course in Patients with Adult Inclusion Conjunctivitis. **38**, 1198–1206 (2013).
  15. Katusic, D. *et al.* Treatment of Inclusion Conjunctivitis. 447–451 (2003). doi:10.1016/S0002-9394(02)02094-9
  16. Wang, S. A. *et al.* Evaluation of Antimicrobial Resistance and Treatment Failures for Chlamydia trachomatis : A Meeting Report. **30333**, 917–923 (2005).
  17. Van Bergen, J. *et al.* Prevalence of urogenital Chlamydia trachomatis increases significantly with level of urbanisation and suggests targeted screening approaches: Results from the first national population based study

in the Netherlands. *Sex. Transm. Infect.* **81**, 17–23 (2005).

18. bcscsnippetdetail @ www.aao.org.
19. Somani, J., Bhullar, V. B., Workowski, K. A., Farshy, C. E. & Black, C. M. Multiple Drug–Resistant *Chlamydia trachomatis* Associated with Clinical Treatment Failure. *J. Infect. Dis.* **181**, 1421–1427 (2000).

## CAPÍTULO XI

### 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Ana Catalina Rodríguez Martínez

Candidato para el Grado de

Especialidad en Oftalmología

Tesis:

Signos y síntomas predictivos de conjuntivitis de inclusión del adulto por *Chlamydia trachomatis* en pacientes con sospecha clínica confirmada por Inmunofluorescencia directa, y respuesta terapéutica con Azitromicina oral.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 27 de julio de 1989, hija de Álvaro Rafael Rodríguez Tovar e Irene M. Martínez Hinojosa.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano Partero en 2014, obteniendo premio de excelencia en examen profesional.

Experiencia Profesional: actualmente Residente de 3er grado de Oftalmología en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".