

# Infección por *Chlamydia trachomatis* asociado a factor tubárico de subfertilidad: aspectos inmunogenéticos.

Autor: Soto Estrada Celeste Shantal\*

Shanny\_soto0312@hotmail.com

\*Estudiante del 3er año Unidad Académica  
de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit.  
Septiembre 27, 2010.

**Palabras clave:** *Chlamydia trachomatis*, factor tubárico subfertilidad, inmunogenéticos.

## Resumen

*Chlamydia trachomatis* es el patógeno más importante de transmisión sexual bacteriano como causa principal de la subfertilidad, embarazo ectópico y enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), además constituye un aumento de riesgo para la adquisición del Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV). La mayoría de las mujeres que son diagnosticadas con infertilidad debido a daños de trompas de Falopio, o que sufren de un embarazo ectópico, nunca tuvieron síntomas de una infección del tracto genital superior, y su exposición a este microorganismo, sólo retrospectivamente, está determinada por la detección de anticuerpos anti-Chlamydiales. El objetivo de esta revisión es identificar la relación que existe entre la infección por *Chlamydia trachomatis* y el riesgo de subfertilidad como factor de patología tubárica, en cuanto a los aspectos inmunogenéticos. Con respecto a los estudios inmunogenéticos, las variaciones genéticas que llevan a cabo

la defensa inmune del huésped son suficientes para el fracaso de dicha defensa ante el agente patógeno. De la misma manera, los factores de virulencia y los ambientales, son factores de riesgo de Subfertilidad. Sin embargo, el factor más importante lo constituyen los factores de variación genética inmunológica del propio hospedero. Se demuestra entonces que la Subfertilidad como factor tubárico, se encuentra íntimamente relacionada con las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y la variación genética en la respuesta inmune del huésped.

## Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son una "epidemia oculta"<sup>1</sup> dado que su alcance y efecto son reconocidas tanto por el público como por los profesionales de la salud. Es un riesgo muy alto de infecciones de transmisión sexual debido a varios factores. Conductualmente, las mujeres jóvenes se encuentran en alto riesgo de infecciones de transmisión sexual porque tienden a tener múltiples compañeros sexuales. Psicológicamente, los adolescentes corren mayor riesgo de infecciones

de transmisión sexual debido a la incapacidad de conceptualizar las acciones de los efectos a largo plazo y a la baja percepción de vulnerabilidad. Finalmente, las mujeres jóvenes pueden experimentar un riesgo adicional para infecciones de transmisión sexual debido al menor uso de los servicios de salud causado por la vergüenza u otras razones.

*Chlamydia trachomatis* es un patógeno importante de transmisión sexual bacteriano tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados y es la causa principal de la infertilidad, embarazo ectópico y enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)<sup>2</sup>, además constituye un aumento de riesgo para la adquisición del Virus de Inmunodeficiencia Humana. Un aspecto único de una infección del tracto reproductivo por *C. trachomatis* es la ausencia de síntomas clínicos identificables en la mayoría de las mujeres afectadas. La mayoría de las mujeres que son diagnosticadas con infertilidad debido a daños de trompas de Falopio, o que sufren de un embarazo ectópico, nunca tuvieron síntomas de una infección del tracto genital superior, y su exposición a este microorganismo, sólo retrospectivamente, está determinada por la detección de anticuerpos anti-Chlamydiales.

Los factores asociados con la evasión de *Chlamydia* por los mecanismos de defensa inmune y la migración desde la parte inferior a la superior del tracto genital femenino, siguen siendo incompletamente determinados.

La capacidad para predecir qué mujeres con una infección por *C. trachomatis* corren el mayor riesgo para la migración del organismo a las trompas de Falopio

sólo se podrá si se determina en qué sitio hay persistencia microbiana que favorezca el desarrollo posterior de la patología tubárica, lo que ayudaría en la determinación de los protocolos de tratamiento óptimo que pudiesen diferir entre las mujeres.

El sistema inmunitario innato es la primera línea de defensa contra la invasión microbiana. Previa a la adquisición del anticuerpo específico para el microbio, antígenos específicos y a las respuestas inmunes mediadas por células, los componentes de inmunidad innata reconocen y responden a conservadas estructuras presentes en diferentes microorganismos<sup>2</sup>. La Lectina fijadora de manosa (MBL) es un componente vital de este sistema de protección anti-microbiano temprano. Mediante un enlace a residuos de hidratos de carbono, principalmente manosa, Fucosa y N-acetilglucosamina, presentes en las superficies de las células microbianas, los microorganismos son etiquetados para opsonización por las células fagocíticas. Además, el enlace de MBL (Lectina Aglutinante a la Manosa) a microorganismos desencadena la activación de la cascada del complemento, lo que resulta en la muerte celular, así como en la disposición de sitios adicionales para opsonización. Las deficiencias en los niveles MBL han sido asociadas con el aumento de la susceptibilidad a enfermedades infecciosas<sup>3</sup>.

Los componentes de antiglicoproteína que se encuentran en la superficie de *C. trachomatis* son ricos en manosa, galactosa, N-acetilglucosamina y Fucosa (Swanson y Kuo, 1991) y son conocidos como ligandos mediadores del apego y la infectividad del agente patógeno (Kuo et al., 1997). En la cultura de la célula HeLa,

MBL ha demostrado inhibir la infección por todas las cepas Chlamydiales. Como una molécula de reconocimiento de patrón en la defensa del huésped de primera línea, el enlace de MBL a grupos de azúcar de proteínas Chlamydiales en la membrana externa, bloquea el archivo adjunto de organismos a las células del huésped. El efecto inhibitorio es mediado por manosa.

El gen humano de MBL (MBL2) se encuentra en el cromosoma 10 (q21–24), y polimorfismos funcionales han sido identificados en el exón 1. El codón 54 es el sitio del polimorfismo MBL más común en las poblaciones blancas. El resultado de polimorfismos en la producción de una proteína polimérica de MBL inestable que es rápidamente degradada, resulta en concentraciones muy reducidas de MBL en la circulación y en el líquido vaginal<sup>4</sup>. El transporte del alelo variante B se ha asociado con infecciones respiratorias repetidas. La presencia de un genotipo variante, asociada con la reducción de las concentraciones de MBL, se relaciona con una enfermedad más grave<sup>4</sup>.

### **Desarrollo Respuesta inmune normal a las infecciones**

#### **Inmunidad innata**

El sistema inmunitario innato es un sistema general, no específico, que es la primera línea de defensa contra los patógenos que son desconocidos para el huésped. Los elementos clave del sistema inmune innato son los macrófagos, los neutrófilos, las células dendríticas y las células asesinas naturales (NK). Varios estudios han sugerido que además de las células inmunitarias antes mencionadas, las células epiteliales desempeñan un papel

importante en la respuesta inmune temprana a las infecciones<sup>5</sup>.

Tanto las células epiteliales y la circulación de células del sistema inmunitario innato, poseen Receptores de Reconocimiento de Patrón (PRR) enlazados a la superficie celular o intracelulares. Las dos familias más importantes del PRR son la familia de receptor tipo Toll (TLR) y las proteínas de dominio (NOD) de oligomerización de enlace de nucleótido. Los PRR reconocen y enlazan al patógeno con los Patrones Moleculares Asociados, también conocidos como Patrones Asociados a Microorganismos Patógenos (PAMPs), que son componentes de los organismos extraños. El enlace de un PRR a su PAMP desencadena varias reacciones intracelulares, incluyendo una cascada de transducción de señal con el Factor Nuclear (NF)-B como el producto final. NF-B es capaz de enlazar a secuencias específicas de DNA en el núcleo, incrementando así la producción de citocinas proinflamatorias. Algunos PRR, tales como el Cúmulo de Diferenciación 14 (CD14), existen en una forma extracelular soluble y actúan como un correceptor. La iniciación de la respuesta inmune innata, a continuación, se produce mediante un enlace de un PRR transmembrana al complejo PAMP–PRR extracelular. Debido a que PRR diferentes reconocen PAMPs diferentes, el sistema PRR proporciona una iniciación flexible y compleja de la respuesta inmune innata<sup>6</sup>.

Cuando un agente patógeno entra en el cuerpo, las células epiteliales son la primera línea de defensa. El PRR epitelial enlaza con el patógeno, y las células epiteliales comienzan a secretar quimioquinas (que atraen células circulantes del sistema inmune innato al sitio

de la infección) y otras células proinflamatorias. Cuando las células circulantes del sistema inmune innato llegan en el sitio de la infección, sus PRR enlazan con el patógeno. Subsecuentemente, los macrófagos, los neutrófilos y las células dendríticas ingieren al patógeno por medio de la fagocitosis y lo destruyen dentro de la célula. Las células NK destruyen directamente al patógeno por Citólisis. Los macrófagos y las células dendríticas son capaces de expresar componentes patógenos (antígenos) enlazados a proteínas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), también conocido como Antígeno Leucocitario Humano, en su superficie y servir como células presentadoras de antígenos (APC) que puede activar al sistema inmune adquirido. Células circulantes del sistema inmunitario innato también producen citocinas proinflamatorias<sup>6</sup>.

### **Inmunidad adaptativa**

El sistema inmunitario adaptativo es un sistema específico, que se desarrolla después del primer contacto con un agente patógeno. Construye una memoria contra el patógeno, que es responsable de una rápida respuesta inmune tras la re-infección. El sistema inmune adquirido consta de un brazo humoral (con linfocitos B, principalmente dirigidas a patógenos extracelulares) y un brazo mediado por células (con linfocitos T, dirigidas principalmente a patógenos intracelulares), los cuales interactúan estrechamente<sup>6</sup>.

En el brazo humoral, los linfocitos B son activados por APC (células del sistema inmune innato o linfocitos T). Los linfocitos B activados se desarrollan a células plasmáticas y producen anticuerpos [(Inmunoglobulinas (Igs)], que neutralizan al antígeno o, directamente, destruyen al patógeno. Un complejo de antibody-antigen también puede activar el sistema del complemento. Además, los linfocitos B pueden servir como APC para linfocitos. (6)

En la respuesta humoral mediada por células, los linfocitos T son activados por APC (células del sistema inmune innato o linfocitos B). La mayoría de esos linfocitos son los linfocitos T (Th). Las células Th producen citocinas proinflamatorias. La subclase Th1 produce Interleucina (IL) -12 e IFN, que apoyan al sistema mediado por células. La subclase de Th2 produce IL-4, la IL-5, la IL-6 e IL-10, que apoyan a la inmunidad humoral.

Las contribuciones relativas de las dos subclases respectivas de linfocitos Th, determinan si la inmunidad mediada por células o la humoral es predominante.

Los linfocitos T citotóxicos (o células asesinas CD8+) atacan y destruyen directamente a un patógeno y producen citocinas proinflamatorias. Las células T de supresión de rebase proporcionan un mecanismo de retroalimentación negativa para proteger al huésped contra una excesiva inmunorespuesta (es decir, hiperrinflamación)<sup>7</sup>.

### **Sistema del complemento**

El sistema de complemento se compone de un grupo de más de 20 proteínas. La mayoría de ellas está circulando en una forma inactiva (precursores). Una vez activado el sistema del complemento, una cascada de reacciones conduce a productos activos finales, en la que mejoran la respuesta inmune o destruyen al patógeno. La activación del sistema del complemento puede ser inducida por un complejo de antibody-antigen (vía clásica) o por componentes de la membrana del agente patógeno (vía alternativa)<sup>7</sup>.

**Curso de la infección por  
*Chlamydia trachomatis*: el  
reconocimiento del agente patógeno.  
Liquidación de la infección  
por *Chlamydia trachomatis***

En la mayoría de las mujeres, se producirá una respuesta inmunitaria normal a una infección de *C. trachomatis*, resultando en la limitación de la infección. El huésped está expuesto al patógeno durante un corto período, llevando o no al daño tisular. Un elemento clave de una respuesta inmunitaria normal a una infección de *C. trachomatis* es un adecuado reconocimiento del patógeno por PRR y en las células epiteliales en el tracto genital y la iniciación de la respuesta inmune.

**Receptores Tipo Toll (TLRs)**

Los TLRs son PRR enlazados a la superficie celular, o intracelulares. Hasta ahora, se han identificado 11 TLRs diferentes. Las PAMPs de todos los TLRs, salvo TLR10, son conocidos. El enlace de un TLR a su PAMP inicia la inmunorrespuesta activando la cascada de transducción de señal del NF- $\kappa$ B<sup>8</sup>.

Es plausible que el TLR desempeñe un papel en el mecanismo de defensa de huésped contra infecciones del tracto genital por *C. trachomatis*, porque algunos TLRs son capaces de reconocer PAMPs de *C. trachomatis* y se expresan en las células epiteliales en el tracto genital del humano. TLR2 es el PRR para el componente peptidoglucano de *C. trachomatis*, y TLR4 es el PRR para los componentes lipopolisacáridos (LPS) y proteínas de choque térmico de *C. trachomatis*<sup>9</sup>.

Los TLR2 y TLR4 se expresan en el tracto genital femenino humano y en la línea de células epiteliales uterinas humanas ECC-1. El TLR2 también es expresado por un clon de murina en una línea de células epiteliales de las Trompas de Falopio. La expresión diferen-

cial a lo largo del tracto genital humano se ha observado para TLR2, principalmente expresado en los tubos y el cuello uterino, y para TLR4, principalmente expresado en los tubos y el endometrio, y débilmente expresado, o incluso ausente, en el exocervix. Estas diferencias en la expresión pueden estar relacionadas con las diferentes funciones de las distintas partes del tracto genital: protección contra patógenos de transmisión sexual sin perturbar la función de la flora vaginal comensal (perineal) y la tolerancia del esperma y la implantación embrionaria<sup>4</sup>.

El TLR9 reconoce al DNA bacteriano. Hasta ahora, la expresión de TLR9 no ha sido estudiada en el tracto genital femenino, aunque la expresión de TLR9 se ha encontrado en la línea de células epiteliales uterinas humanas ECC-1. Su papel exacto en las infecciones del tracto genital femenino por *C. trachomatis* queda por establecerse. Los TLR1, TLR3, TLR5 y TLR6 también están presentes en el tracto genital femenino, pero no reconocen PAMPs de *C. trachomatis*. Esto sugiere que estos TLRs pueden desempeñar un papel en la defensa del huésped contra infecciones de tracto genital por *C. trachomatis* o polimicrobial. Los estudios en animales son capaces de proporcionar información sobre el papel del PRR en infecciones por *C. trachomatis* que no puede obtenerse por estudios en humanos, aunque los resultados de los estudios en animales no pueden ser traducidos libremente a la situación humana in vivo<sup>9</sup>.

La tecnología de ratón de nocaout (KO) ofrece la oportunidad para eliminar todos los genes de interés desde el genoma, para comparar el curso y el resultado de enfermedades infecciosas entre ratones KO y ratones (WT) de tipo salvaje, que poseen el gen de interés. Darvill et al (2003) han diseñado un modelo de ratón de KO para estudiar el papel de TLR2 y TLR4 en el curso y el resultado de una in-

fección por *C. muridarum*, que es la variante en el ratón de *C. trachomatis*. Los ratones WT con genes normales de TLR2 y TLR4 sirvieron como controles Darvill et al (2003). La producción de citoquinas in vitro de los macrófagos fue regulada desde abajo, pero no totalmente inhibidas, en los macrófagos derivados de ratones KO TLR2, considerando que fue supra-regular en los macrófagos derivado de ratones KO TLR4. La resolución in vivo de una infección de *C. muridarum* fue igualmente eficiente en los ratones KO y WT, indicando que los mecanismos inmunes restantes o compensatorios parecen conducir a distancia suficiente. Notablemente, ratones KO TLR2 desarrollaron menos patología tubárica en comparación con los ratones WT, a pesar de una producción de citoquinas regulados desde abajo. Estos hallazgos sugieren que las variaciones genéticas del TLR2 proporcionan una respuesta inmune equilibrada que conducen a la eliminación eficiente, en lugar de hipo o hiperinflamación y servir como protección contra daños en los tejidos.

### Proteínas NOD

Las proteínas NOD son PRR intracelular. La familia de proteínas NOD contiene al menos 25 proteínas, incluyendo NOD1 y NOD2. NOD1 y NOD2 se conocen también como dominio de reclutamiento de caspasa 4 (CARD4) y CARD15, respectivamente. Postulaciones son capaces de reconocer PAMPs intracitoplasmáticas bacterianas, tales como los LPS y peptidoglicano. El enlace de un NOD a su PAMP activa la cascada de transducción de señal de NF- $\kappa$ B, **que inicia la respuesta inmune**. Debido a que *C. trachomatis* es un patógeno intracelular que contiene LPS y peptidoglicano, ha sugerido un papel de postulaciones de reconocimiento intracelular de *C. trachomatis*. Esto es apoyado por los resultados de tres estudios recientes (Derbigny et al., 2005; Opitz et al., 2005; Welter-Stahl et al., 2006). Otra especie de Chlamydia, *C. pneumoniae*, se ha de-

mostrado para inducir una respuesta inmune pro-inflamatoria mediada por NOD in vitro de células endoteliales. *C. trachomatis* produce, al menos, el motivo de proteoglicano rudimentario reconocido por NOD1. El tercer estudio ha demostrado que NOD1 y NOD2 se expresan en una línea de células epiteliales de clonado de tifus murina de las trompas de Falopio.

### Aspectos clínicos de la eliminación de *Chlamydia trachomatis*

Hasta el 96% de las infecciones por *C. trachomatis*, en mujeres, son asintomáticas y, por lo tanto, no son reconocidas y ni tratadas. Una respuesta inmunitaria normal (en lugar de tratamiento antibiótico) es esencial para limitar el agente patógeno y proteger a las mujeres del ascenso de la infección al tracto genital superior y/o la transmisión a alguna pareja sexual.

Estudios sobre el curso natural de infecciones no tratadas por *C. trachomatis* del tracto genital en las tasas de eliminación espontánea van del 30% de las mujeres en las primeras semanas a meses, en el 50% en 1 año, el 80% en dos años y hasta el 94% en 4 años. Aunque estos estudios indican que más de las mujeres infectadas parecen tener una adecuada respuesta inmune local, un subconjunto de las mujeres infectadas tendrá una infección de larga duración por *C. trachomatis* y, por lo tanto, un mayor riesgo de secuelas finales<sup>10</sup>. Los estudios mencionados de eliminación espontánea de las infecciones del tracto genital inferior por *C. trachomatis* pueden subestimar el porcentaje de mujeres en riesgo de complicaciones, porque la distancia desde el tracto genital inferior no significa necesariamente que la infección no haya ascendido al tracto genital superior.

Dada una prevalencia en todo el mundo de los 50 millones de nuevas infecciones por *C. trachomatis* en mujeres cada año, un grupo

clínicamente significativo de las mujeres infectadas puede estar en riesgo de secuelas<sup>10</sup>.

### **Persistencia de una infección por *C. trachomatis***

En algunas mujeres, una infección por *C. trachomatis* no se elimina adecuadamente, y puede resultar en una infección persistente. No hay ninguna definición generalmente aceptada de persistencia. Desde un punto de vista clínico, la persistencia implica exposición del huésped al patógeno durante un período prolongado, aumentando el riesgo de ascenso al tracto genital, daño a los tejidos endocervical y Subfertilidad como factor tubárico. Sin embargo, no existe un consenso sobre la duración de este período. Desde un punto de vista científico, la persistencia se supone que se caracteriza por una inmunorrespuesta de baja graduación crónica o la presencia de partículas aberrantes de *C. trachomatis*<sup>11</sup>.

El curso de una infección de *C. trachomatis* (es decir, si la infección se eliminará o persistirá) puede determinarse por factores de virulencia del patógeno, factores ambientales o factores inmunológicos de hospedero.

### **Factores de virulencia del agente patógeno**

Varios estudios han evaluado si serovars diferentes están asociados con las diferencias en el curso clínico de infecciones por *C. trachomatis*, es decir, sintomáticas frente a la infección asintomática menor frente a la infección del tracto genital superior y el juego frente a la persistencia. Los serovars D, E y F se cuentan para la mayoría de las infecciones por *C. trachomatis*. Dos estudios informaron una relación significativa entre serovars y síntomas: serotipo F y el serotipo de lesscommon K se asociaron con un curso sintomático, mientras que el serotipo la se encontró sólo en mujeres asintomáticas<sup>11</sup>.

En los pacientes asintomáticos sin tratamiento, el aclaramiento espontáneo del cuello uterino ocurrió más a menudo en mujeres infectadas con los serovars comunes, F y G, considerando que las infecciones persistentes por *C. trachomatis* se observaron con más frecuencia entre serovars D y E, y los serovars menos comunes B, H, I, J y K. Curiosamente, a pesar del tratamiento con antibióticos, los serovars H, I y J pudieron persistir durante 2 o 3 años en el tracto genital inferior de las mujeres. En un modelo de ratón, la duración de la infección de tracto genital inferior fue más larga con serovars D y E, y el ascenso para el tracto genital superior ocurrió más a menudo en ratones infectados con el serotipo D, en comparación con ratones infectados con el serotipo H<sup>11</sup>.

Estudios sobre la asociación entre diferentes serovars de *C. trachomatis*, curso clínico y el resultado de la enfermedad, son relevantes no sólo en el campo de fertilidad sino también en el campo de la oncología. Ya se ha demostrado que las infecciones cervicales de *C. trachomatis* están asociadas con Cáncer Cervical incrementando el riesgo de la persistencia de los tipos de alto riesgo de los Virus del Papiloma Humano (VPH) oncogénico<sup>10</sup>.

Estudios de serotipo han revelado que la exposición a ciertos serovars únicos de *C. trachomatis* (G, I y D) o a múltiples serovars de *C. trachomatis* está asociada con el desarrollo de carcinoma de células escamosas del cuello del útero<sup>10</sup>.

En resumen, estudios sobre la asociación entre la virulencia de los serovars más comunes y el curso de las infecciones por *C. trachomatis* no han resultado consistentes y clínicamente aplicables. Una hipótesis que se está investigando es que las variaciones genéticas en la zona de plasticidad (es decir, una región de virulencia en el genoma bacteriano) pueden

tomarse en cuenta para el intra-serotipo o colar las diferencias en el curso y el resultado de las infecciones por *C. trachomatis*.

### Factores ambientales

Se ha descrito que *C. trachomatis* incrementa el riesgo de patología tubérica después de la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), la cual, depende del número de episodios y la gravedad de la enfermedad. En un estudio de seguimiento en mujeres con Enfermedad Pélvica Inflamatoria Moderada (PID), laparoscópicamente diagnosticadas entre 1960 y 1984, se verificó que la relación entre el riesgo de presentar Factor Tubérico de Subfertilidad (Infertilidad) y el padecimiento de Enfermedad Pélvica Inflamatoria Moderada es del 10%, aproximadamente, después de cursar con un episodio de PID, del 20% después de dos episodios, y del 40% después de tres episodios.

*C. trachomatis* representó el 40% de todos los PID en este estudio, aunque cabe señalar que las pruebas de rutina para *C. trachomatis* se introdujeron en clínica sólo en 1977 y, por lo tanto, no se aplicó en todos los casos de PID. La incidencia del Factor Tubérico de Subfertilidad ha aumentado significativamente con la severidad de PID en laparoscopia y fue de 0,6% después de un episodio leve, el 6% después de un episodio moderadamente severo y el 21% después de un episodio grave de PID. Un estudio de seguimiento (más de 13 000 participantes) ha evaluado el riesgo de Subfertilidad tras una prueba positiva de *C. trachomatis* en muestras obtenidas desde el cuello uterino o de la uretra. Las tasas de natalidad y tiempo de nacimiento eran comparables entre las mujeres estudiadas positivas y negativas<sup>4</sup>.

Cabe señalar que casi todos los casos positivos recibieron tratamiento con antibióticos. Por lo tanto, el riesgo de Subfertilidad después de las infecciones del tracto genital inferior no tratadas de *C. trachomatis* se asume que es

mayor. Aunque no existen datos precisos, se sugiere que la presencia de varios microorganismos en el tracto genital aumenta el riesgo de patología tubérica.

### Factores inmunes del huésped

Porque en este momento ni factores de virulencia del agente patógeno ni factores ambientales parecen desempeñar un papel importante en la diferencia del curso clínico de infecciones por *C. trachomatis*, los factores inmunológicos del huésped son considerados como los determinantes más importantes de la variabilidad entre pacientes en el curso y el resultado<sup>12</sup>.

Estudios inmunogenéticos evalúan la función de las variaciones genéticas en los genes del huésped de origen inmunológico importante en el curso y el resultado de enfermedades infecciosas. Entre estas variaciones genéticas se encuentran los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), en los cuales, un nucleótido ha sido sustituido, insertado o eliminado, y las variaciones en el número de secuencias de DNA repetitivas (se repite el número variable de tándem). Llevar a cabo una variación genética puede tener consecuencias biológicas, directas o indirectas. Posibles consecuencias biológicas directas de llevar a una variación genética son la traducción de una proteína aberrante o un up or down-regulation de la traducción de una proteína normal. Si una variación genética no es funcional, es decir, que no cambia la función del gen estudiado, puede tener consecuencias biológicas indirectas cuando se hereda junto con otro, a veces no identificado, un gen funcional cercano.

Durante los últimos años, estudios inmunogenéticos disponen de más información sobre la variabilidad, entre pacientes, del curso y el resultado de enfermedades infecciosas. Varios estudios han encontrado una asociación

entre el transporte de las variaciones genéticas y enfermedades infecciosas, tales como la hepatitis, enfermedades inflamatorias intestinales, infecciones meningocócicas y Ureoplasma de infecciones inferiores del tracto genital. Con respecto a las infecciones oculares por *C. trachomatis*, se observó una predisposición genética del 40% en un estudio de doble ciego en Gambia, apoyando la pertinencia de la genética en infecciones por *C. trachomatis*.

Como hemos comentado anteriormente, una respuesta inmunitaria normal a una infección por *C. trachomatis* se basa en un adecuado reconocimiento del agente patógeno, por mencionar algunos, TLRs y postulaciones de las células epiteliales en el tracto genital.

#### Variaciones en los genes del TLR

Es probable que los TLR2, TLR4 y TLR9 desempeñan un papel en el reconocimiento de *C. trachomatis* en el tracto genital, porque son capaces de reconocer PAMPs de *C. trachomatis* y porque se expresan en el tracto genital femenino humano. Se supone que las variaciones genéticas en genes TLR pueden resultar en la densidad de receptores aberrantes o en las células o en receptores disfuncionales, llevando a un reconocimiento insuficiente de *C. trachomatis* y un mayor riesgo de persistencia. Sin embargo, sólo unos pocos estudios en seres humanos han probado esta hipótesis. Con respecto al TLR4, se sabe que sólo el transporte homocigoto del TLR4 +896 A > G (también denominados Asp299Gly) y Thr399Ile, Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNPs) afectan a la función de receptor de LPS, considerando que el transporte heterocigoto no tiene ningún efecto sobre la función de receptor de LPS. Debido a que casi todas los tipos comunes de TLR4 +896 A > G SNP no son heterocigotos, no se ha encontrado ninguna asociación significativa entre este SNP y patología de trompas uterinas asociados con *C. trachomatis*

en una cohorte de mujeres subfértiles. En una cohorte de mayor tamaño, los mismos resultados se encontraron para TLR4 +896 A > G, así como para TLR9 -1237 T > C y TLR9 +2848 G > A, aunque se observó una tendencia hacia un mayor riesgo de patología tubárica entre portadores de estos SNPs. También para la variación -260 C > T en el gen CD14, el receptor de detección LPS- TLR4, se encontró que no hay participación en el desarrollo de patología de trompas uterinas asociados a *C. trachomatis*<sup>13</sup>.

#### Variaciones en los genes NOD

No se ha establecido el papel exacto de las proteínas NOD en el reconocimiento intracelular de *C. trachomatis* en el tracto genital, aunque varios estudios sugieren que las postulaciones están involucradas en la respuesta inmune a infecciones de tracto genital por *C. trachomatis*. Si esta asociación pudiera ser confirmada, las variaciones genéticas de NOD pueden ser factores de riesgo de reconocimiento insuficiente y la persistencia en las infecciones por *C. trachomatis*. El NOD1 también es un receptor citosólico ubicuo de peptidoglicano de bacterias Gram-negativas, y estudios recientes han sugerido que *C. trachomatis* y *C. muridarum* producen menos el proteoglicano rudimentario reconocido por NOD1. Sin embargo, la deficiencia de NOD1 no tiene ningún efecto sobre la duración de la infección, la intensidad de la secreción de citocinas o el alcance de la patología en los ratones infectados por vía vaginal, en comparación con controles WT (Welter-Stahl et al., 2006). Así, la clamidia puede no producir suficientes peptidoglicanos para estimular a los itinerarios de NOD1-dependiente eficientemente en animales infectados, u otros receptores del sistema inmune innato pueden compensar la ausencia de NOD1 durante la infección por *Chlamydia* *in vivo* como ha sido demostrado por Netea et al (2005). Los estudios mencionados fomentan la

investigación de postulaciones al desempeñar un papel como PRR para *C. trachomatis* y, si es así, las variaciones genéticas aumentan el riesgo de una inmunorrespuesta aberrante y de persistencia<sup>14</sup>.

### **Observaciones concluyentes sobre inmunogenética**

El transporte de una única variación en un gen único del huésped no conduce necesariamente a secuelas finales de enfermedades infecciosas, especialmente en el caso de una infección poligénica multivariante, tales como *C. trachomatis*. El sistema inmunológico es un sistema complejo y flexible, y proporcionará rutas compensatorias, en cierta medida, vías alternativas para desencadenar la respuesta inmune. Por ejemplo, la obstrucción de la vía de NOD1 puede ser parcialmente superada por TLRs funcionales (Netea et al.), y no sólo PRR, sino también el sistema del complemento está implicado en el reconocimiento del patógeno. Además, el transporte heterocigoto de algunas variaciones genéticas no puede tener un gran efecto sobre la función del gen (Erridge et al., 2003). También lo es la hipótesis de que el riesgo de secuelas finales aumenta con el número de las variaciones genéticas, como variaciones NOD encontradas en la enfermedad de Crohn (Hugot et al., 2001) y las variaciones de la TLR en infecciones meningocócicas (Smirnova et al., 2003). Se ha estudiado si llevar a cabo múltiples variaciones genéticas en cuatro genes PRR desempeña un papel en el desarrollo de patología de trompas uterinas asociada a *C. trachomatis*, en los que resultó un mayor riesgo de patología tubárica en portadores de, al menos, dos de las variaciones genéticas (73%) en comparación con los portadores de menos de dos variaciones (33%). Es tentador sugerir que la realización de múltiples variaciones genéticas, en lugar de una variación genética única, es un factor determinante del riesgo de secuelas finales tales como patología tubárica después de una infección por *C. trachomatis*.

En general, el principal objetivo de los estudios inmunogenéticos es proporcionar más información en la inmunopatogénesis de enfermedades infecciosas. Con respecto a las infecciones del tracto genital femenino por *C. trachomatis*, sigue siendo el papel exacto del PRR y sus variaciones genéticas para ser elucidado.

La capacidad de *C. trachomatis* para invadir y multiplicarse dentro de las células del huésped es esencial para la patogénesis, pero los mecanismos precisos subyacentes en el proceso de la enfermedad siguen siendo desconocidos. Un patógeno intracelular obligado, *C. trachomatis*, sufre morfológica transición entre un cuerpo elemental (EB), que es la forma pequeña, metabólicamente inactiva, infecciosa, y un cuerpo reticulado (RB), que es la forma de grande, metabólicamente activa pero no infecciosa. Por lo tanto, el crecimiento de *C. trachomatis* puede ser dividido en fases que se caracterizan por perfiles de expresión del gen específico: etapa temprana (EB-a-RB diferenciación), etapa media (RB crecimiento y división) y la etapa tardía (RB-a-EB diferenciación y preparación para un ciclo de infección posterior). Dilucidar los mecanismos por los cuales está reglamentada la etapa específica de la expresión génica es fundamental para entender el parasitismo intracelular de *C. trachomatis*.

La transcripción es el primer paso en la expresión génica y un punto clave de la regulación. La RNA polimerasa (RNAP) bacteriana se compone de una enzima de núcleo ( $\alpha 2\text{bb}9\text{v}$ ) y un factor S que confiere a la enzima la habilidad para dirigir la transcripción de promotores específicos<sup>15</sup>

La RNAP en *C. trachomatis* se asemeja a otras RNAPs bacterianas, excepto porque carece de una subunidad V identificable. El genoma de *C. trachomatis* codifica tres factores de

S: el factor principal de S (s66) y dos factores S alternativos (s54 y s28); s66 tanto s28 son miembros de la llamada familia s70 (el factor principal de s en *Escherichia coli*), que incluye a la preponderancia de los factores S bacterianos. Todos los factores primarios S comparten cuatro regiones de secuencia conservadas (regiones 1-4), mientras que las regiones 2 y 4 se conservan entre todos los factores de S alternativos en la familia de s70. Regiones de 2 y 4 de S contienen dominios de ADN que reconocen los elementos 10 y 35 promotores, respectivamente. Además, las regiones 2 y 4 contienen factores determinantes de enlace de núcleo que median la interacción con el dominio de bobinas enrolladas de la subunidad de b9 (b9cc) y el dominio de colgajo flexible de la subunidad de b (b-colgajo), respectivamente<sup>15</sup>.

La interacción entre la región de s2 y la b9cc es esencial para la formación de la RNAP. Es considerable que la interacción entre la región de s4 y b-colgajo se requiere para la posición correcta de la región s4 con respecto a la región de s2, permitiendo que las regiones de s2 y 4 hagan contacto simultáneo con los elementos promotores 10 y 35<sup>15</sup>.

Así como servir como un punto de anclaje para la región de s4 durante el inicio de la transcripción, el b-colgajo ayuda a delinear el canal de salida de RNA; por lo tanto, durante la transcripción, la elongación del RNA naciente se desprende por debajo de la solapab. En consecuencia, el b-colgajo puede influir en una pausa de la transcripción y terminación mediante la interacción con el RNA naciente. Como el punto focal de eventos importantes durante todas las etapas del ciclo de la transcripción, el b-colgajo es un objetivo plausible para la reglamentación de los factores que influyen en la transcripción en etapa de uno u otro<sup>15</sup>.

Hipotetizando, reguladores globales de la transcripción que desempeñan un papel im-

portante en el ciclo de desarrollo de *C. trachomatis*, buscaron identificar proteínas de *C. trachomatis* que interactúan con RNAP, mediante el colgajo de b como el de cebo. Se identificó CT663, como un componente hipotético de la maquinaria de secreción de tipo III, que interactúa con los b-colgajo y región 4 de s66.

### Aspectos clínicos de la persistencia

Si una infección cervical por *C. trachomatis* no se erradica de forma adecuada, la infección puede ascender desde la parte inferior del tracto genital al superior o puede ser transmitida a un compañero sexual. El ascenso al endometrio, Trompas de Falopio y pelvis puede resultar en una PID y un aumento del riesgo de factor tubárico como causa de subfertilidad. Se han encontrado pruebas histológicas de la endometritis en el 30-40% de las mujeres con cervicitis (Paavonen et al., 1985a; Wiesenfeld et al., 2002) y en el 70% de las mujeres con sospechosa PID (Paavonen et al., 1985b). El microorganismo sí ha sido aislado desde el endometrio en la tercera parte de las mujeres con una cervicitis por *C. trachomatis* o uretritis (Jones et al., 1986). La Salpingitis se ha demostrado en el 10% de las mujeres con endometritis (Cates y Wasserheit, 1991). La Patología tubárica en un 20-25% de los casos de Subfertilidad en los países desarrollados (Collins et al., 1995; Collins y Van Steirteghem, 2004) y hasta un 80% en los países en desarrollo (Collet et al., 1988).

La patogénesis de la patología de trompas uterinas asociada a *C. trachomatis* no es aún plenamente entendida. Son dos los mecanismos que asumen las responsabilidad del desarrollo de daños tubáricos después de una infección persistente por *C. trachomatis*. El primer mecanismo y, probablemente, el más importante es el causado por una infección persistente, causando una baja respuesta inmune crónica, que ataca y destruye a las células del hospedero (LaVerda et al., 1999). En segundo lugar, *C. trachomatis* sí puede dañar las células epiteliales de las trompas del huésped cuando ha terminado su ciclo de replicación y los órganos elementales son

liberados por Citólisis de la célula huésped. El mecanismo de este último no parece desempeñar un papel importante en infecciones persistentes, debido a que la persistencia se caracteriza por la reducción de replicación del patógeno latente (AbdelRahman y Belland, 2005; Mpiga y Ravaoarinoro, 2006). Las partículas de *Chlamydia* aberrantes han sido identificadas en el tracto genital, considerando que, previamente, estas formas aberrantes sólo se visualizan en cultivo celular bajo condiciones especiales. Se necesitan más estudios para aclarar la inmunopatogénesis precisa de las infecciones por *C. trachomatis*<sup>13</sup>.

La hipótesis de que la persistencia y la inflamación de bajo grado, están asociados con patología tubárica es, actualmente, un objeto de investigación.

Debido a que la mayoría de las infecciones por *C. trachomatis* permanecen asintomáticas, la historia de un paciente, generalmente, no será útil para evaluar el riesgo de una infección anterior por *C. trachomatis*. Existen varios métodos de prueba para evaluar este riesgo. El estándar de referencia para el diagnóstico de patología de trompas en mujeres subfértiles es la laparoscopia con pruebas tubáricas, por el cual pueden evaluarse la permeabilidad tubárica y la presencia de adherencias peri-anexal. Sin embargo, una laparoscopia tiene varias desventajas. En primer lugar, es un procedimiento invasivo y costoso, que requiere de anestesia general. El funcionamiento de instalaciones puede no estar fácilmente disponible en cada clínica. Además, alberga un 1,5% de riesgo de complicaciones quirúrgicas (por ejemplo, sangrado e infección). Debido a estas desventajas, la laparoscopia como prueba tubárica es inadecuada para aplicarse como un procedimiento de detección en mujeres subfértiles a gran escala.

Dos métodos de detección utilizados con frecuencia para evaluar el riesgo de patología tubárica son histerosalpingografía (HSG) y las pruebas serológicas.

### Histerosalpingografía (HSG)

En la actualidad, se utilizan varios métodos para evaluar la permeabilidad tubárica en mujeres subfértiles, por ejemplo, HSG, histerosalpingo (mediante contraste), sonografía e hidrolaparoscopia transvaginal, de los cuales la HSG se utiliza más ampliamente y ha sido evaluada más extensamente. En comparación con la laparoscopia como pruebas tubáricas, la HSG es menos costosa, pero también menos precisa en el diagnóstico de patología tubárica. La HSG tiene una sensibilidad de 58% y una especificidad del 77% para diagnosticar anomalías tuboperitoneales en comparación con la laparoscopia<sup>16</sup>.

Un metanálisis se ha realizado para determinar la exactitud de la HSG en el diagnóstico de la permeabilidad tubárica (Swart et al., 1995). En comparación con la laparoscopia como pruebas tubáricas, la HSG tiene una sensibilidad de 65% y una especificidad del 85% para el diagnóstico de permeabilidad tubárica, considerando que la HSG es poco confiable para el diagnóstico peri-anexal de adherencias. La baja sensibilidad de HSG puede ser causa por adherencias peri-anexales no visualizadas durante el procedimiento en sí mismo o en la radiografía abdominal después de 24 horas o de interpretación incorrecta de los resultados de la HSG. La especificidad de la HSG es mayor, pero todavía el 20 % de las mujeres sin patología tubárica en laparoscopia tienen los hallazgos anormales de HSG. Estos resultados falsos positivos de HSG pueden ser debido a espasmos tubáricos, presión de llenado tubárico, alta viscosidad del medio de contraste utilizado o el fracaso de la técnica<sup>16</sup>.

Otra desventaja de HSG es el riesgo de infección, que se da hasta en un 10% de pacientes con patología tubárica. Además, la HSG es considerada por los pacientes como una prueba dolorosa.

Porque la HSG tiene un valor predictivo limitado para la enfermedad tubárica y tiene un riesgo de morbilidad febril, se preguntó si la HSG es la mejor prueba en pacientes de alto riesgo de detección. Debido a las desventajas tanto de la laparoscopia como de la HSG, los médicos han intentado encontrar una prueba barata y no invasiva, lo que podría discernir con precisión de alto riesgo de los pacientes de bajo riesgo de subfertilidad como factor tubárico. Para ello, se han desarrollado pruebas de detección serológica.

### **Pruebas de anticuerpos para *Chlamydia trachomatis***

La asociación entre anticuerpos IgG de *C. trachomatis* en el suero y patología tubárica ha sido notable; pruebas de suero de anticuerpos IgG de *Chlamydia* (CAT) han sido introducidas como una prueba de detección para patología tubárica en el desarrollo de infertilidad. Después de infecciones consecutivas por *C. trachomatis*, que afectan principalmente a los adolescentes, puede pasar una década o más hasta que las mujeres presenten subfertilidad. Anticuerpos IgG de suero son conocidos por permanecer detectables por muchos años, incluso después del tratamiento con antibióticos<sup>17</sup>. Por lo tanto, CAT son considerados una herramienta útil en mujeres subfértiles para reflejar una infección anterior por *C. trachomatis* que principalmente se produjo hace más de una década. Los costos de la Convención son bajos y el malestar de los pacientes es insignificante. El valor predictivo negativo (NPV) de la Convención en mujeres subfértiles es 85–90% (Mouton et al., 2002; Veenemans y van der Linden, 2002; Akande et al., 2003; tierra et al., 2003; Logan et al., 2003), aunque se han reportado NPVs alrededor del 75% (Eggert - Kruse et al., 1997; Tiitinen et al., en prensa). Debido al alto NPV, la presencia de patología tubárica en pacientes con CAT negativos es improbable.

El valor positivo predictivo (PPV) de la Convención en mujeres subfértiles es menor que el valor actual neto y oscila entre 30 y 65% (Eggert-Kruse et al., 1997; Mouton et al., 2002; Veenemans y van der Linden, 2002; Akande et al., 2003; tierra et al., 2003; Logan et al., 2003). Los resultados que se informaron sobre la precisión del diagnóstico de la Convención son heterogéneos debido a diferencias en las pruebas de CAT, niveles de umbral para una prueba positiva, la norma de referencia y la definición de la patología tubárica utilizada (tierra et al., 1998; tierra et al., 2003). Sin embargo, la principal limitación de la Convención es el número de resultados falsos positivos, CAT positiva, es decir, en ausencia de patología tubárica, como se refleja en el PPV bajo. Una preocupación importante de esta alta tasa de falsos positivos es que la laparoscopia se llevará cabo en las mujeres sin patología tubárica<sup>17</sup>.

La reactividad cruzada no deseada con anticuerpos IgG de alta prevalencia de *C. pneumoniae* se ha sugerido para dar cuenta de los resultados de la prueba de falsos positivos en algunas pruebas de CAT (Gijzen et al., 2001; tierra et al., 2003). Probablemente una causa más importante de resultados de CAT de falsos positivos es que un positivo CAT es un marcador de una infección anterior por *C. trachomatis*, pero que no refleja el curso de la infección y ni el grado de daño tubárico. Por lo tanto, CAT no es útil en discriminar entre la eliminación y la persistencia de una infección de *C. trachomatis*, tomando en cuenta que la persistencia es un importante factor de riesgo para la pantalla de patología tubárica para las infecciones persistentes por *C. trachomatis*, el valor de marcadores serológicos de la persistencia en la identificación de las mujeres subfértiles en alto riesgo de la enfermedad tubárica ha sido evaluado en los últimos años<sup>17</sup>.

### Perspectivas futuras

Más estudios inmunogenéticos pueden proporcionar más información sobre la inmunopatogénesis de infecciones por *C. trachomatis* del tracto genital femenino en general y en el papel del PRR y sus variaciones genéticas en particular. Debido a la esperada baja prevalencia de mujeres subfértiles que han contraído una infección por *C. trachomatis* han tenido la evaluación de la función tubárica que llevan una única o múltiples variaciones genéticas, los análisis inmunogenéticos no se esperan que sean clínicamente pertinentes como métodos para la detección de factor tubárico como subfertilidad. Es más probable que los marcadores de suero de la persistencia del microorganismo se agregara a la prueba de CAT en el trabajo de fertilidad, porque no existe un método no invasivo para obtener muestras del tracto genital superior para la detección persistente de *C. trachomatis* mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.

El papel de IgG chsp60 es un marcador adicional de inflamación crónica. Desde un punto de vista teórico, el objetivo de la investigación de fertilidad sería tener un método de cribaje (screening) disponible con el 100% de precisión en la sentencia y descartar a *C. trachomatis* asociada a patología tubárica. Este último método de detección no está disponible.

Hasta ahora, muchos estudios han medido anticuerpos en el suero, que son productos de la respuesta inmune humoral, para estimar el riesgo de una infección anterior de *C. trachomatis*. Sin embargo, la eliminación de patógenos intracelulares, como *C. trachomatis*, se sabe que dependen también de la respuesta Th1 del brazo mediada por células (Bailey et al., 1995; Holanda et al., 1996; Hawkins et al., 2002). Un reciente estudio ha evaluado el papel de la medición de la inmunorrespuesta mediada por células en predecir el riesgo de

factor tubárico como causa de subfertilidad y ha demostrado que una respuesta de linfocitos in vitro a *C. trachomatis*, significativamente, se ha detectado con más frecuencia en mujeres con factor tubárico de subfertilidad en comparación con controles subfértiles (Tiitinen et al., 2006). En la predicción de patología tubárica, agregar marcadores del sistema inmunitario mediado por células a pruebas de anticuerpos, mejora el valor de medición de marcadores de la respuesta humoral (Tiitinen et al., 2006). Si estudios adicionales pueden confirmar estos hallazgos y probar métodos para evaluar la inmunorrespuesta mediada por células, disponibles comercialmente, medir esta inmunorrespuesta podrá aplicarse en el desarrollo de fertilidad como un método de cribaje (screening) para el factor tubárico de subfertilidad.

### Conclusión

Está claro que la mayoría de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* en mujeres, son asintomáticas, pero pueden dar lugar a Enfermedad Pélvica Inflamatoria (EPI) y a Infertilidad Tubárica. Por esta razón decidí tomar en cuenta los aspectos inmunogenéticos, toda vez que son los determinantes más importantes de la variabilidad en el curso clínico de la enfermedad. Los estudios inmunogenéticos evalúan el papel de las variaciones genéticas en los genes de la defensa de huésped, de origen inmunológico importante, como factores determinantes de la susceptibilidad, evolución y consecuencias de las infecciones genitales por *Chlamydia sp*, se necesitan estudios para proporcionar una visión más completa de los mecanismos fisiopatológicos que conllevan al daño tubárico uterino definitivo. Este tipo de investigación podría contribuir a un enfoque más individualizado en el estudio de estas infecciones.

En esta revisión se aclara la elevada prevalencia de anticuerpos IgG de *C. trachomatis*

en la población infértil, en comparación con la población fértil. Las infecciones genitales por *Chlamydia trachomatis* en mujeres, generalmente permanecen asintomáticas. Por lo tanto, una respuesta inmunitaria normal, en lugar del tratamiento con antibióticos, es esencial para eliminar al agente patógeno. En la mayoría de las mujeres infectadas por *Chlamydia trachomatis*, la respuesta inmune adecuada eliminará al patógeno. Sin embargo, esta respuesta no siempre es adecuada o suficiente. En algunas mujeres, las infecciones por este agente patógeno serán persistentes y tenderán a ascender a través del tracto genital superior, de esta manera, aumentará el riesgo de las secuelas de subfertilidad como factor tubárico. Como ya lo mencioné anteriormente, PRR, TLR y NOD, desempeñan un papel muy importante en el reconocimiento de *Chlamydia trachomatis* e inician la respuesta inmune. Los factores de virulencia del agente patógeno y los factores

ambientales constituyen factores de riesgo de subfertilidad como patología tubárica, sin embargo, el papel más importante como factor de riesgo está determinado por los factores inmunes del propio huésped. Tan solo una variación genética de los genes de TLR y NOD, es suficiente para la afección del receptor, con la consiguiente ineficacia de reconocimiento de *Chlamydia trachomatis*, una respuesta inmune inadecuada y, posteriormente, una mayor riesgo de persistencia de la infección, lo que llevará a la aparición de las secuelas de subfertilidad como patología tubárica. Por esta razón, los estudios inmunogenéticos contribuyen a un enfoque más individualizado en el manejo de las infecciones genitales cuyo agente causal es *Chlamydia trachomatis*. Y para finalizar, queda claro que la infección por dicho agente etiológico constituye un factor de riesgo de patología tubárica que puede desencadenar la aparición de Subfertilidad/Infertilidad en pacientes infectadas por *Chlamydia trachomatis*.

## Referencias

1. Linda M. Niccolai, Abby L. Hochberg, Kathleen A. Ethier, Jessica B. Lewis, and Jeannette R. Ickovics Burden of Recurrent *Chlamydia trachomatis* Infections in Young Women: Further Uncovering the "Hidden Epidemic" Arch Pediatr Adolesc Med, Mar 2007; 161: 246 - 251.
2. J.A. Land, J.E.A.M. Van Bergen, S.A. Morré, and M.J. Postma Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* infection in women and the cost-effectiveness of screening Hum. Reprod. Update, Mar 2010; 16: 189 - 204.
3. Xiancai Rao, Padraig Deighan, Ziyu Hua, Xiaomei Hu, Jin Wang, Miao Luo, Jie Wang, Yanmei Liang, Guangming Zhong, Ann Hochschild, and Li Shen A regulator from *Chlamydia trachomatis* modulates the activity of RNA polymerase through direct interaction with the  $\beta$  subunit and the primary  $\sigma$  subunit

- Genes & Dev., Aug 2009; 23: 1818 - 1829.
4. J.E. den Hartog, S.A. Morré, and J.A. Land Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility: immunogenetic aspects and serological screening Hum. Reprod. Update, Nov 2006; 12: 719 - 730.
  5. Sebastian Kalwij, Mary Macintosh, and Paula Baraitser Screening and treatment of Chlamydia trachomatis infections BMJ, Apr 2010; 340: c1915.
  6. Zengwei Huang, Mukai Chen, Kunpeng Li, Xiaoduo Dong, Jiande Han, and Qinfen Zhang Cryo-electron tomography of Chlamydia trachomatis gives a clue to the mechanism of outer membrane changes J. Electron Microsc. (Tokyo), Jun 2010; 59: 237 - 241.
  7. ARRAIZ, Nailet, MARCUCCI, Rafael, URDANETA, Baldimiro et al. Diagnóstico molecular en la evaluación de infecciones urogenitales por Chlamydia trachomatis. Rev Obstet Ginecol Venez. [online]. sep. 2008, vol.68, no.3 [citado 26 Noviembre 2010], p.195-201. Disponible en la World Wide Web: <[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322008000300010&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322008000300010&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0048-7732.
  8. DE SOUSA, Andrea, MATA, Gloria y CAMEJO, María Isabel. Citología cervical de trabajadoras sexuales y mujeres del servicio de planificación familiar de la Unidad Sanitaria de Los Teques. Rev Obstet Ginecol Venez. [online]. dic. 2007, vol.67, no.4 [citado 18 Enero 2011], p.238-245. Disponible en la World Wide Web: <[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322007000400005&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322007000400005&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0048-7732.
  9. JIMENEZ-MARTINEZ, M.C. et al . Expresión de moléculas B7 y TLR:9 en células epiteliales corneales infectadas con adenovirus: implicaciones clínico-patológicas en la queratoconjuntivitis viral. Arch Soc Esp Oftalmol, Madrid, v. 81, n. 7, jul. 2006 . Disponible en <[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912006000700007&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912006000700007&lng=es&nrm=iso)>. accedido en 18 enero 2011. doi: 10.4321/S0365-66912006000700007.
  10. I. Sziller, O. Babula, A. Ujházy, B. Nagy, P. Hupuczi, Z. Papp, I.M. Linhares, W.J. Ledger, and S.S. Witkin Chlamydia trachomatis infection, Fallopian tube damage and a mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism Hum. Reprod., Jul 2007; 22: 1861 - 1865.
  11. Jolande A. Land, Anna P. Gijzen, Johannes L.H. Evers, and Cathrien A. Bruggeman Chlamydia trachomatis in subfertile women undergoing uterine instrumentation: Screen or treat? Hum. Reprod., Mar 2002; 17: 525 - 527.
  12. A. Idahl, J. Boman, U. Kumlin, and J.I. Olofsson Demonstration of Chlamydia trachomatis IgG antibodies in the male partner of the infertile couple is correlated with a reduced likelihood of achieving pregnancy Hum. Reprod., May 2004; 19: 1121 - 1126.
  13. A. Tiitinen, H.-M. Surcel, M. Halttunen, S. Birkelund, A. Bloigu, G. Chistiansen, P. Kos-

- kela, S.G. Morrison, R.P. Morrison, and J. PaavonenChlamydia trachomatis and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertilityHum. Reprod., Jun 2006; 21: 1533 - 1538.
14. Siobhan Sutcliffe, Edward Giovannucci, Charlotte A. Gaydos, Raphael P. Viscidi, Frank J. Jenkins, Jonathan M. Zenilman, Lisa P. Jacobson, Angelo M. De Marzo, Walter C. Willett, and Elizabeth A. PlatzPlasma Antibodies against Chlamydia trachomatis, Human Papillomavirus, and Human Herpesvirus Type 8 in Relation to Prostate Cancer: A Prospective StudyCancer Epidemiol. Biomarkers Prev., Aug 2007; 16: 1573 - 1580.
  15. DNA Sequencing Validation of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Nucleic Acid TestsSin Hang Lee, Veronica S. Vigliotti, and Suri PappuAm J Clin Pathol, Jun 2008; 129: 852 - 859.
  16. Stoisa Daniela, Lucena M.E., Villavicencio R.L.. Utilidad de la histerosalpingografía como método diagnóstico en la infertilidad. Rev. argent. radiol. [revista en la Internet]. 2008 Jun [citado 2011 Ene 18] ; 72(2): 169-176. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-99922008000200008&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922008000200008&lng=es).
  17. ALFIERI, Ana, RAMIREZ, Luis Guillermo, ARCILA, Noemí et al. Determinación de anticuerpos contra Chlamydia trachomatis en pacientes del Servicio de Infertilidad del Centro Médico "Dr. Rafael Guerra Méndez", Valencia, Venezuela. Rev. Soc. Ven. Microbiol., Jan. 2005, vol.25, no.1, p.47-49. ISSN 1315-2556.