

Chlamydia spp:

Aspectos generales,
ciclo de vida, tratamientos
y diagnóstico

Gabriela Arévalo Pinzón
Martha Gómez Jiménez
Compiladoras



UNIVERSIDAD COLEGIO
MAYOR DE CUNDINAMARCA
SELLO EDITORIAL

***CHLAMYDIA SPP*: ASPECTOS GENERALES, CICLO
DE VIDA, TRATAMIENTOS Y DIAGNÓSTICO**

**Gabriela Arévalo Pinzón
Martha Gómez Jiménez
Compiladoras**

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Arévalo Pinzón, Gabriela, autora, compiladora

Chlamydia SPP : aspectos generales, ciclo de vida, tratamientos y diagnóstico / autores, Gabriela Arévalo Pinzón [y otros seis] ; compiladoras, Gabriela Arévalo Pinzón, Martha Gómez Jiménez. – [Colombia]: Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, 2023. 200 páginas.

Incluye datos curriculares de los autores – Incluye referencias bibliográficas al final de cada capítulo.

ISBN 978-958-5198-14-2

1. Clamidiales - Investigaciones 2. Infección por clamidia - Tratamiento 3. Infección por clamidia - Diagnóstico 4. Enfermedades bacterianas I. Gómez Jiménez, Martha, autora, compiladora II. Sánchez Mora, Ruth Mélida, autora III. Rubio Méndez, Laura Daniela, autora IV. Galeano Sánchez, Daniel Felipe, autor V. Castellanos Hernández, Natalia, autora VI. Alcántara Cortés, Johan Steven, autor

CDD: 616.9235 ed. 23

CO-BoBN- a1121377

Primera edición, 2023

© Gabriela Arévalo Pinzón, Martha Gómez Jiménez, Laura Daniela Rubio Méndez, Daniel Felipe Galeano Sánchez, Natalia Castellanos Hernández, Johan Steven Alcántara Cortés, Ruth Mélida Sánchez Mora

Sello Editorial Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Carrera 13 No. 38- 29, Edificio San Juan, noveno piso
selloeditorial@unicolmayor.edu.co
www.unicolmayor.edu.co

Diseño de portada y diagramación: Xpress Estudio Gráfico y Digital
Corrección de Estilo: Xpress Estudio Gráfico y Digital

Bogotá, Colombia, 2023
ISBN: 978-958-5198-14-2

El contenido de esta obra está protegido por las leyes y tratados internacionales en materias del Derecho de autor. Queda prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio impreso o digital conocido o por conocer sin contar con la previa autorización de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

PREFACIO

El libro *Chlamydia spp.*: aspectos generales; ciclo de vida; tratamientos y diagnóstico, nació como un proyecto de investigación de cuatro jóvenes talento y dos docentes bastante entusiastas que se encontraban estudiando en una población colombiana la prevalencia de *Chlamydia trachomatis*, un microorganismo de desarrollo asintomático en más del 50% de la población, pero con desenlaces perjudiciales para la salud. En el curso del proyecto nació la idea de hacer una revisión sistemática del género *Chlamydia spp.* y sus distintas especies, que les permitiera a los jóvenes talento entender y enseñar a la comunidad participante la complejidad de esta bacteria y transmitir lo aprendido a la comunidad científica. La revisión fue tomando distintas formas y enfoques hasta llegar ha organizarlo como un texto de cuatro capítulos que describen las principales características del género *Chlamydia spp.*, enfocándose particularmente en *C. trachomatis*.

Con este libro, los autores pretenden mostrar a los estudiantes de ciencias médicas, biológicas y a la población en general, la epidemiología y distribución de esta bacteria a nivel mundial, así como su complejo ciclo de vida que en algunas ocasiones se desarrolla de forma asintomática en los pacientes. Sin embargo, los autores de este libro han hecho una inmersión celular y molecular para comprender los mecanismos de invasión de la bacteria a la célula hospedera. Este tema será después acompañado con un capítulo enfocado en las diferentes alternativas diagnósticas microbiológicas, celulares y moleculares actuales para la identificación de *C. trachomatis*. Finalmente, y para actualizar a la comunidad, se describen las diferentes estrategias usadas actualmente en el mundo para combatir las enfermedades producidas por el género

Chlamydia, haciendo énfasis en *C. trachomatis*, la más estudiada hasta el momento. Un sin número de tratamientos incluyendo el uso de péptidos antimicrobianos será uno de los temas que los lectores podrán leer y actualizar. Si los lectores desean profundizar mucho más en el tema, cada uno de los capítulos contienen referencias a artículos de revisión, libros y artículos de la literatura original.

Este libro es sin duda un esfuerzo al trabajo de estudiantes y graduandos con gran curiosidad por la investigación y que guiados por sus docentes han emprendido un viaje por este mundo tan complejo de los microorganismos que cada día presenta más retos para la humanidad.

CONTENIDO

PREFACIO	3
CAPÍTULO I	11
1. El agente etiológico: Chlamydia	13
2. Chlamydia felis	14
3. Chlamydia abortus	15
4. Chlamydia psittaci	16
5. Chlamydia pneumoniae	17
6. Chlamydia trachomatis	18
6.1 Tracoma	18
Tabla 1 Número de encuestas y casos reportados 2005 por regiones de la OMS	23
6.2 Enfermedad de transmisión sexual	27
6.2.1 Oculogenital	27
Figura 1 Casos reportados a la CDC desde 1986 al 2008 (Surveillance, 2008).	33
6.2.2 Linfgranuloma Venéreo	37
Figura 2 Distribución de casos reportados desde 1992 hasta 2018	42
Figura 3 Distribución de casos reportados desde 1964 hasta 2020.	43
Abreviaturas y símbolos admitidos	43
7. Referencias bibliográficas	44
CAPÍTULO II	59
1. El estilo de vida de <i>Chlamydia trachomatis</i>	60
2. Ciclo de vida	61
Figura 1. Ciclo de vida <i>C. trachomatis</i> .	61
Tabla 1. Tiempo transcurrido durante el ciclo de desarrollo de <i>C. trachomatis</i> dentro de la célula hospedera	63
3. Cuerpo elemental (CE)	63

4. Cuerpo reticulado (CR)	64
5. Interacción de los CE con las mucosas e infección de la célula hospedera	65
5.1 Adhesión Chlamydia-célula hospedera	65
Tabla 2. Diferencias entre el CE y el CR	65
5.2 Componentes importantes CMEM y adhesión	66
Figura 2. Interacciones Hospedero-Patógeno importantes para internalización de <i>Chlamydia trachomatis</i> a la célula hospedera	68
5.3 Internalización	69
5.4 Adhesinas/ligando	70
Tabla 3. Adhesinas/ligandos de <i>Chlamydia spp.</i> , con sus respectivos receptores de la célula hospedera que facilitan la entrada de la bacteria a la célula.	70
Figura 3. Estructura del sistema de secreción tipo III y las principales proteínas que lo componen	73
6. Proteínas de inclusión	74
Tabla 4. Proteínas de inclusión de <i>C. trachomatis</i>	74
7. Multiplicación y división del CR mediante fisión binaria y conversión a CE	78
7.1 Formación inclusión	78
Figura 4. Relación de las proteínas Inc con la célula.	79
8. Principales funciones de las proteínas Inc's	80
8.1 Modulación tráfico vesicular de la célula hospedera	80
8.2 Estabilidad de la membrana y control de la muerte celular	80
8.3 Modulación aparato de Golgi y citoesqueleto celular	81
9. Proteínas no Inc secretadas fuera de la inclusión	82
Tabla 5. Proteínas no asociadas a inclusión de la bacteria	82
10. Obtención de metabolitos	85
10.1 Cuerpos multivesiculares (MVB)	86
10.2 Gotas lipídicas (LD)	86
10.3 Mitocondria	87

11. Multiplicación y división del CR mediante fisión binaria y conversión a CE	87
12. Liberación de CE de la célula huésped por lisis celular o por extrusión de la inclusión	88
13. Formación de cuerpos aberrantes	85
14. Referencias bibliográficas	89
CAPÍTULO III	105
1. Introducción	106
Tabla 1. Tipo de muestra a recolectar según el método diagnóstico	106
Tabla 2. Transporte y conservación de muestras según el método para detección de <i>C. trachomatis</i>	106
2. Cultivo Celular	110
2.1 Toma, transporte y conservación de la muestra para el diagnóstico de <i>C. trachomatis</i> en cultivo celular.	111
Figura 1. Muestras de elección para detección de <i>C. trachomatis</i> mediante cultivo celular	111
2.2 Procesamiento de la muestra	112
Tabla 3. Características de algunos medios descritos para uso en cultivo celular	113
2.3 Ventajas y desventajas del método	115
3. Pruebas serológicas e inmunológicas	116
3.1 Toma, transporte y conservación de la muestra para el diagnóstico de <i>C. trachomatis</i> con pruebas serológicas e inmunológicas	118
3.2 Procesamiento de la muestra	119
3.3 Ventajas y desventajas del método	119
4. Inmunofluorescencia Directa (IFD)	121
4.1 Toma, transporte y conservación de la muestra para el diagnóstico de <i>C. trachomatis</i> con inmunofluorescencia directa	121
4.2 Procesamiento de la muestra	121
4.3 Ventajas y desventajas del método	122

5. Biología molecular	123
5.1 Prueba de hibridación de ácidos nucleicos	123
5.2 Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos	124
Tabla 4. Ensayos de amplificación de ácidos nucleicos disponibles comercialmente	130
5.2.1 Toma, transporte y conservación de la muestra para diagnóstico de <i>C. trachomatis</i> con pruebas NAAT	131
5.2.2 Ventajas y desventajas del método	132
Tabla 5. Consideraciones respecto a los diferentes métodos diagnósticos descritos para la <i>C. trachomatis</i>	133
5.3 Esquemas de tipificación multilocus de secuencias MLST	133
6. Conclusiones	136
7. Referencias bibliográficas	137
 CAPITULO IV	 145
1. Introducción	146
2. Principales mecanismos de resistencia descritos	147
Tabla 1. Principales genes que pueden sufrir alteraciones a causa de la recombinación	149
3. La pared celular y su importancia en el tratamiento de la infección por <i>Chlamydia</i>	152
4. Tratamientos convencionales frente a la infección por <i>Chlamydia spp.</i>	153
Tabla 2. Concentración mínima inhibitoria y susceptibilidad antimicrobiana de los medicamentos más comunes y desarrollados en investigación usados para el tratamiento de <i>Chlamydia</i>	155
Figura 1. Puntos de acción de los antibióticos frente a Cuerpos elementales de <i>Chlamydia trachomatis</i>	158
5. Nuevos diseños de medicamentos potenciales contra <i>Chlamydia spp.</i>	159
6. Nuevos avances en alternativas a los tratamientos convencionales	161
Figura 2. Clasificación de los metabolitos secundarios encontrados en plantas con propiedades medicinales	163

6.1	Compuestos polifenólicos	164
6.2	Flavonoides	164
6.3	Cumarina	166
6.4	Compuestos de naturaleza lipídica	166
6.5	Compuestos proteicos	166
7.	Péptidos antimicrobianos	167
7.1	Clasificación de los péptidos antimicrobianos	168
	Figura 3. Clasificación de los péptidos antimicrobianos	168
7.2	Péptidos antimicrobianos contra <i>Chlamydia spp.</i>	170
7.2.1	Las defensinas	170
7.2.2	Las protegrinas	171
7.2.3	Defensinas y protegrinas (HNP-2 y PG-1)	171
7.2.4	Melitina	172
7.2.5	Cecropina (D2A21 y D4E1)	172
7.2.6	Catelicidina	173
7.2.7	Dermaseptinas	174
8.	Desarrollo de vacunas y posibles blancos antigénicos de <i>Chlamydia</i>	175
9.	Tipos de vacunas propuestas y su aplicación en contra de <i>Chlamydia</i>	177
	Tabla 3. Estudios realizados con tecnologías usadas como candidatos para vacunación en contra de <i>Chlamydia spp.</i>	180
10.	Conclusiones y perspectivas	183
11.	Referencias bibliográficas	185

CAPÍTULO I

Explorando el contexto epidemiológico de *Chlamydia trachomatis*

Laura Daniela Rubio Méndez
Gabriela Arévalo Pinzón

El conocimiento de los microorganismos que afectan a la salud humana se ha adquirido gracias a la evolución del ser humano junto con la ciencia, permitiendo el control y prevención en cierta medida de las diferentes enfermedades; uno de estos agentes que ha tomado fuerza en salud pública debido a que, es un microorganismo asintomático de crecimiento elevado el cual conlleva al desarrollo de diferentes enfermedades y complicaciones es *Chlamydia*. Este patógeno es una bacteria Gram negativa, intracelular obligada que depende de una célula hospedera para sobrevivir, tiene un ciclo de vida bifásico, por que cuenta con dos morfologías para su desarrollo: un cuerpo elemental (CE) y un cuerpo reticulado (CR) (C. Elwell, 2016; Grieshaber, 2018; Peeling, 2009; Sam M.Murray, 2021).

Hace parte de la familia *Chlamydiaceae* del género *Chlamydia* spp; desde 1990 se han realizado actualizaciones taxonómicas, una de ellas se estableció en 1999 por Everett y cols, el cual divide la familia en dos géneros *Chlamydia* (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia suis*, *Chlamydia muridarum*), *Chlamydophila* (*Chlamydophila pneumoniae*,

Chlamydophila psittaci, *Chlamydophila abortus*, *Chlamydophila pecorum*, *Chlamydophila caviae* y *Chlamydophila felis*) (Alonso, 2012; James, 2016). Esta propuesta originó diferentes debates, siendo el Comité Internacional de Sistemática Procarionte (International Committee On Systematics of Prokaryotes ICSP) quien propuso que los dos se fusionaran en el género *Chlamydia* (Nicole Borel & Greub, 2019).

Este género se caracteriza por invadir mucosas, células pulmonares y oculares de las cuales las especies más relevantes son (James, 2016):

1. *Chlamydia suis*, su hospedero son los cerdos, no se conoce que sea causante de zoonosis (James, 2016; Peeling, 2009).
2. *Chlamydia muridarum*, su hospedero son los ratones y ha sido un modelo útil para el estudio de infecciones del tracto genital (C. Elwell, 2016; James, 2016; Peeling, 2009).
3. *Chlamydia felis*, es el agente causal de la queratoconjuntivitis en gatos, causa ocasionalmente zoonosis (James, 2016; Peeling, 2009; Travnický, Mardžinová, Cisláková, Valocký, & Weissová, 2002).
4. *Chlamydia caviae*, cuyo hospedador es el conejillo de indias, no se conoce que sea causante de zoonosis (James, 2016; Peeling, 2009).
5. *Chlamydia pecorum*, su hospedero son los bovinos, pequeños rumiantes y marsupiales, no se conoce que sea causante de zoonosis (James, 2016; Meijer, 1999; Peeling, 2009).
6. *Chlamydia trachomatis*, un agente causal de enfermedades oculares y de transmisión sexual en seres humanos (C. Elwell, 2016; James, 2016; Meijer, 1999; Peeling, 2009).
7. *Chlamydia abortus*, su hospedero son los ovinos responsable del aborto enzoótico, causa ocasionalmente zoonosis (James, 2016; Peeling, 2009).

8. *Chlamydia pneumoniae*, su hospedero son los reptiles, anfibios y marsupiales responsables de la neumonía atípica en humanos (C. Elwell, 2016; James, 2016; Meijer, 1999; Peeling, 2009).
9. *Chlamydia psittaci*, comprende el subtipo aviar, es el agente de la psitacosis en aves y es causante de zoonosis invadiendo el tracto respiratorio (C. Elwell, 2016; James, 2016; Meijer, 1999; Peeling, 2009).

Por consiguiente, la compilación de información es relevante para realizar el adecuado crecimiento de la investigación básica sobre este agente.

1. El agente etiológico: Chlamydia

Antes que nada, una observación adecuada puede ocasionar un conocimiento inimaginable, logrando con el tiempo las incógnitas necesarias que promuevan el desarrollo de la salud y la ciencia. En este capítulo hablaremos de la *Chlamydia* enfocados en las infecciones causadas en humanos.

Pero, ¿cómo se descubrió este patógeno? Desde 1550 a 1553 a.C en el antiguo Egipto, a partir de la recopilación de uno de los documentos que contenían información médica de la época llamado “papiro de Ebers” en donde se describe por primera vez la enfermedad cegadora (más adelante tracoma) (Clarke, 2011).

En la isla de Java, Ralberstaedter y von Prowazek en 1907 observaron sobre frotis de monos inoculados con muestras de niños con infección ocular (tracoma) unos pequeños puntos que cubrían el núcleo, estos fueron denominados “inclusiones”. Así mismo al agente responsable de esta enfermedad fue denominado *Chlamydozoa*, proveniente del griego χλαμυς (*Chlamys*-“capa”), ζoon (zoo- “animal”). Otras muestras de recién nacidos que tenían conjuntivitis junto con muestras del cérvix de su madre,

en donde se observaron en sus células las mismas inclusiones (Arango, 2001; Grayston & Wang, 1975; Nachamkin, 1985; Peeling, 2009).

Durante la epidemia de 1930 “psittacosis europea” generada en Alemania, “Bedson” observó las mismas inclusiones en los macrófagos de ratones previamente inoculados con muestras de pacientes diagnosticados con neumonía; denominando a este microorganismo como “Bedsonia”. En 1940 al estudiar a pacientes diagnosticados con linfogranuloma venéreo, “Rake y Jones” informaron las mismas inclusiones en las muestras analizadas (Arango, 2001). Recopilando los nombres que tuvo el agente del tracoma lo designaron como “el virus del tracoma” (Wang, Deng, & Tian, 2016).

T’ang y colegas en 1957 realizaron el primer aislamiento del agente causal del tracoma en embrión del huevo gallina, gracias a este avance en 1970 el simposio internacional sobre tracoma y enfermedades relacionadas, finalmente concluyeron que la causa del tracoma era *Chlamydia trachomatis* (Arango, 2001; Grayston & Wang, 1975).

El estudio de material genético de *Chlamydia trachomatis* en 1970 mediante la identificación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN), además la exposición de antibiótico confirmaron que este agente era una bacteria (Mohammadpour, Abrishami, Masoumi, & Hashemi, 2016).

Para conocer más de este microorganismo, a continuación se expondrán las especies que afectan al hombre.

2. *Chlamydia felis*

En el caso de la *Chlamydia felis*, patógeno caracterizado por invadir la conjuntiva del hospedero causando conjuntivitis aguda y en algunas ocasiones neumonía atípica, endocarditis con glomerulonefritis secundaria (Griffiths, 1978; Monika Halánová, 2019).

Debido a la deficiencia del reporte y la característica principal del género el ser asintomática, no se tienen datos recientes en las infecciones zoonóticas (Monika Halánová, 2019). La conjuntivitis causada por *C. felis* se ha informado en pacientes diagnosticados con VIH o con degradación hepática grave, teniendo como factor riesgo la inmunosupresión. Confirmado el día 4 de noviembre de 1978 (Griffiths, 1978) donde se analizó el caso de una ama de casa con degradación hepática que presentaba síntomas de una neumonía crónica fue diagnosticada por *C. felis* como agente oportunista.

Alrededor 6 millones de casos de conjuntivitis se reportan por año en Estados Unidos de los cuales entre 1,8-5,6% son responsables las *Chlamydias*, sin embargo; el dato exacto no se conoce (Song-Ming Wu, 2013; Travnicek et al., 2002). La detección de anticuerpos ha logrado en gran medida obtener datos relevantes; lo que ha pasado en la población de Japón, donde generalmente se presenta el 1,7% de aparición de anticuerpos en la población en general, de este el 8,8% se reportó en clínicas veterinarias, destacando la importancia de proporcionar la historia clínica del paciente y el autocuidado (J. C. Hartley, 2001).

3. *Chlamydia abortus*

Chlamydia abortus es responsable de abortos en rumiantes, cerdos, caballos, conejos, cobayas, koalas y ratones (Greub, 2011). Su zoonosis es poco común, la mayoría de los casos que se notifican han sido en mujeres embarazadas que se desempeñan en granjas (Dercksen, 2004; Greub, 2011; Walder G1, 2005), siendo la pérdida fetal inevitable, con una mortandad del 94% (Gernot Walder, 2005). “La mayoría de los niños no nacidos fueron abortados o nacidos muertos, con solo 3 de 22 sobrevivientes” (Dercksen, 2004) y la salud de la madre se complica con una mortalidad de 6,3% (Gernot Walder, 2005). El primer caso reportado fue descrito en 1967 (David Bauda, 2008; Dercksen, 2004; Walder G1, 2005).

Posterior a esto, encontramos los siguientes reportes de *C. abortus*. En el Reino Unido con 12 casos provenientes de ovejas; seguido de EE.UU. con un reporte de 2 casos provenientes de aves y 1 caso proveniente de ovejas; Francia 1 caso provenientes de aves y 2 casos provenientes de cabras; Países Bajos 1 caso provenientes de aves, 1 caso provenientes de ovejas España 1 caso proveniente de ovejas, finalizando con 1 caso provenientes de cabra en Suiza (Dercksen, 2004).

4. *Chlamydia psittaci*

Chlamydia psittaci es responsable del psitacosis humano y aviar, se encuentra presente en la conjuntiva de pacientes con tracoma. Tomó importancia entre 1890 a 1930 (Michael R. Knittler, 2015) debido a los brotes originarios en Europa, América del Norte y Sur, surgiendo por las ventas inadecuadas de animales exóticos (loros).

Aproximadamente 750 a 800 personas en todo el mundo fueron afectadas por *C. psittaci*, con una mortalidad del 15%, es decir; más de 100 defunciones (Wikies, 2020). Demostrando que el 19% de los casos se encuentran a *C. psittaci* localizados en los linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas. Su prevalencia se encuentra en un 47 % en Alemania, un 35% en EE. UU y un 29% en los países bajos (Michael R. Knittler, 2015).

Entre 2003 y 2014, se notificaron 112 casos humanos de psitacosis a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) a través del Sistema de Vigilancia de Enfermedades de Notificación Nacional (Gary Balsamo, 2017). En el 2010 el CDC en Estados Unidos recibe informes de 10 casos cada año (CDC, 2019). Durante el 2006 al 2012 se notificaron 58 casos humanos de psitacosis (media de 8,3 por año) al CDC, de estos el 44,82% (26 casos) se notificaron con exposición aviar; del 24,13% (14 de los 58 casos) no se obtuvo la información diagnóstica y de ellos, sólo 7% fueron confirmados por cultivo (Gary Balsamo 2017).

En el año 2018, se presentó un brote de 13 casos multiestatales entre los trabajadores de una planta avícola (CDC, 2019). En Colombia:

las seroprevalencias son del 78%; como en Gran Bretaña donde se reportó una seroprevalencia del 3% en veterinarios y cuidadores de aves. Otro trabajo en Brasil obtuvo una seroprevalencia del 23,9% y 4,7% diagnosticando con diferentes técnicas teniendo como población de análisis a zoólogos y veterinarios. En Sicilia (Italia) se determinó una seroprevalencia del 14,9 % en trabajadores del campo. En Estados Unidos el rango de prevalencia de infecciones zoonóticas en médicos veterinarios estuvo entre el 13,2% al 64,5%, diferencia que posiblemente se explica por la variedad de especies implicadas en el ejercicio profesional de ese país (Santiago Monsalve, 2011).

5. *Chlamydia pneumoniae*

Chlamydia pneumoniae invade vías respiratorias altas y bajas, es responsable de aproximadamente el 10% de las neumonías comunitarias y del 5% de los casos de bronquitis y sinusitis en adulto (Alonso, 2012). Esta especie fue aislada en 1986 desde infecciones respiratorias agudas de adultos jóvenes (Honeybourne, 1994).

La seroprevalencia de la infección es analizada mediante el diagnóstico serológico, encontrado el 12% de las neumonías entre niños de 2 a 5 años (con títulos de IgG de 1:16) (Honeybourne, 1994). La seroconversión alcanza su punto máximo entre los adolescentes (10% por año) aproximadamente hasta los 40 años de edad. Desde entonces, la prevalencia de la población es del 40-50% en el hemisferio norte y 60-70% en países tropicales (Honeybourne, 1994). Aproximadamente el 25% de infectados son hombres, siendo *C. pneumoniae* el responsable de la mayoría de las infecciones respiratorias por *Chlamydia* en los humanos. En los países escandinavos, es el responsable del 5 al 10% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad, ocasionalmente de forma epidémica (Myhra et al, 1990; Sundelof et al, 1990). Al ser asintomática en un 90% de los casos (Grayston, 1992) se estima que ha

causado 300.000 casos anuales en los Estados Unidos, aproximadamente 2000 veces más que *C. psittaci*, pese a que no es un reporte obligatorio en EE.UU. y la identificación de especies a menudo es incompletas, siendo estas cifras controversiales.

En Seattle, Dinamarca se ha observado un fenómeno poco común entre 1963 y 1975 donde cada 4 años sube la incidencia seguido de una baja después de un tiempo. Además de caracterizarse por no necesitar de un reservorio ni un huésped intermediario para su propagación posiblemente se transmite de hombre a hombre (Honeybourne, 1994).

6. *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis se divide en tres biovariedades y se subtipifica por serovariedades. Las serovariedades de la A-C componen la biovariedad responsable del tracoma, siendo la principal causa de ceguera no congénita; los serovares D-K compone la biovariedad causante de infecciones de transmisión sexual y finalmente el serovar L (L1-L3) que compone la biovariedad responsable del linfogranuloma venéreo (LGV) caracterizada por causar infección urogenital o anorrectal invasiva (Alonso, 2012; C. Elwell, 2016). Para la revisión de esta especie nos centraremos en la epidemiología causante de cada enfermedad.

6.1 Tracoma

El tracoma es una enfermedad ocular originaria de Asia Central desde 2600 a.C, encontrada en la guerra de Peloponeso, y descrita en el papiro de Ebers (Hu et al., 2010; Mohammadpour et al., 2016; Quinones Salazar L, 2017; Werner, Latte, y Contini, 1964; OMS, 2020b). Fue conocida en el antiguo Egipto como “oftalmia egipcia” (Quinones Salazar L, 2017, pag 25-26) renombrada como tracoma (griego τραχύς trachys-rugoso) en la antigua Grecia, gracias a Dioscorides quien asignó el nombre debido a la sintomatología presentada en el párpado. Un endurecimiento que provoca inflamación, seguido de folículos, cicatrices

en los pliegues hacia adentro del ojo causando triquiasis, generando molestias e intolerancia a la luz, lo cual conlleva con el tiempo a ceguera. Se transmite por contacto con secreciones oculares, a causa de la deficiencia sanitaria (falta de aseo, de agua y hacinamiento) (Mohammadpour et al., 2016; Quinones Salazar L, 2017; Werner et al., 1964; OMS, 2020).

El continente africano fue el más afectado en la antigüedad, en países como Egipto donde el 90% de los afectados eran los de niños. Túnez presentaba el 40% de su población diagnosticados con tracoma, del cual el 10% de ellos se caracterizaban por vivir cerca de los oasis, llegando a la ceguera (Darougar & Jones, 1983; Werner et al., 1964). Seguido del continente asiático encabezado por China donde el 50% de la población fue diagnosticada, con un estimado de 100 millones presentando una sintomatología severa y 20 millones ciegos. En Vietnam donde el 30% de la población fue diagnosticada, el 10% de ella se encontraba con ceguera. En India, el 50% de los niños contraen la infección antes de ingresar al colegio. Mientras que en el continente americano en países como Brasil, Argentina, México se presenta una prevalencia de 30% al 60% de los niños en edad escolar y en EE.UU. alrededor de mil casos por año se advierten entre los indios americanos (Darougar & Jones, 1983; Nachamkin, 1985; Werner et al., 1964).

En 1963 cuando más de la sexta parte de la población mundial fue afectada, es decir; aproximadamente 500 millones de personas diagnosticadas, los casos mas frecuentes se encontraban en Asia, África, Europa, América del Sur y los indígenas de EE.UU. (Darougar & Jones, 1983; Quinones Salazar L, 2017; Werner et al., 1964; Wright, Turner, & Taylor, 2008).

En las áreas endémicas en donde no se tenían ni tienen condiciones sanitarias adecuadas y los estándares socioeconómicos eran deficientes se estimó que del 70% al 95% de la población se encontraba expuesta, mostraban signos de una infección activa o inactiva del tracoma. De este porcentaje, aproximadamente el 30% al 50% son activos y del 10% al 20% sufren de signos severos, en comparación con aquella población que contaba con una mejores condiciones de vida. La prevalencia de la

enfermedad oscilaba entre el 10% al 30% y la severidad llegaba al 5%; debido a las temporadas de infección aproximadamente el 50% de los bebés menores de 1 año estaban infectados, alcanzando al 100% en niños de 2 años (Darougar & Jones, 1983); por la transmisión vertical donde 1/4 tienen conjuntivitis clínica y del 10% al 20% desarrollan una neumonía (Nachamkin, 1985).

Esta enfermedad ha tomado fuerza en Europa desde 1798 al 1815, por el aumento de los casos diagnosticados, debido a la conquista de Egipto y por el ejército francés (Hu et al., 2010; Mohammadpour et al., 2016). Fue hasta que en 1810 los británicos implementaron la limpieza, el aislamiento de los soldados y mejoraron las condiciones, que se pudo ir reduciendo la infección (Mohammadpour et al., 2016).

Durante la época de las colonias y las inmigraciones europeas del siglo XVIII el tracoma se dio conocer en América Latina con la deportación en Portugal. Los portugueses establecieron su domicilio en Ceará y Maranhao, provocando los primeros brotes en Brasil, propagando la enfermedad con el tiempo en diferentes departamentos de Colombia como Vaupés (MINSALUD, 2018).

A finales del siglo XIX es considerado el tracoma en EE.UU. como una de las enfermedades más peligrosas y contagiosas por ello, en 1913 se abre el primer hospital del tracoma. En 1929 fue fundada la Organización Internacional contra el tracoma y gracias a la creación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1948 se identificó al tracoma como una enfermedad de importancia en salud pública (Hu et al., 2010; Mohammadpour et al., 2016; Quinones Salazar L, 2017; Werner et al., 1964).

A mediados del siglo XX el tracoma cogió fuerza en Europa estableciendo 3 determinantes: la biología humana; las condiciones medioambientales y los factores de naturaleza socioeconómica (demográfica e higiénica) (OMS, 2016; OPS, 2019; Taylor, Burton, Haddad, West, & Wright, 2014; Wright et al., 2008).

La clasificación del tracoma se empieza a manejar gracias a lo descrito por la OMS1. Inflamación tracomatosa folicular (TF) definida como aquella lesión que cuenta con cinco o más folículos de un diámetro aproximado mayor a 0,5 mm al fondo del saco al borde libre del párpado. 2. Inflamación tracomatosa intensa (TI) que hace referencia al engrosamiento inflamatorio del saco al borde libre del párpado causado ocultamiento de los vasos. 3. Cicatrización tracomatosa (TS) presencia de cicatrices al fondo del saco al borde libre del párpado; 4. Triquiasis Tracomatosa (TT) presencia de una pestaña en el globo ocular; finalmente se tiene a la 5 Opacidad corneal (CO) que se visualiza como opacidad encima de la pupila (Hu et al., 2010; Mariotti, Pascolini, & Rose-Nussbaumer, 2009).

En 1993 la OMS implementó la estrategia de eliminación SAFE (por sus siglas en inglés –*Surgery, Antibiotic, Facial cleanliness and Environmental improvement*) (Mohammadpour et al., 2016; OPS, 2019), la cual consiste en realizar el tratamiento mediante cirugía para los casos de ceguera; la implementación de antibióticos: la higiene facial y las mejoras en las condiciones ambientales (Mohammadpour et al., 2016; OPS, 2019; OMS, 2020b). Fortaleciendo la estrategia de la OMS, se realizó el programa “Alianza para la eliminación del tracoma” para el año 2020 teniendo como objetivo principal disminuir la prevalencia de la triquiasis (Quinones Salazar L, 2017) puesto que la opacidad que presenta un tercio de las personas sin tratamiento es el causante de una discapacidad sustancial (Wright et al., 2008) al menos a 1 por cada 1000 habitantes y a su vez, disminuir la prevalencia menor al 5% en niños de 1-9 años en las zonas endémicas (OMS, 2016).

Edna McConnell Clark Foundation’s (EMCF) y Pfizer en 1998 formaron el instituto Internacional Iniciativa del Tracoma (ITI) el cual realizaba donaciones para el tratamiento con distribución de azitromicina (Quinones Salazar L, 2017). Este mismo año la asamblea mundial de la salud divulgó la resolución WHA51.11 con el objetivo principal de la eliminación del tracoma al nivel mundial (OMS, 2020a), gracias a el SAFE y el ITI, Marruecos fue el primer país en eliminar el tracoma (Mohammadpour et al., 2016).

La OMS estima en el 2002 que 1,3 millones de persas estaban ciegas por tracoma; 1,8 millones tenían baja visión, y 1,9 millones de nuevos casos estaban en zonas endémicas con una característica importante de opacidad de la córnea, la cual se le atribuía a la infección (Hu et al., 2010).

En el 2003, se estimó 84 millones de casos de tracoma activo; 7,6 millones con presencia de triquiasis y 1,3 millones sufren de ceguera (Mariotti et al., 2009; Wright et al., 2008). Esto se debía principalmente a la sobrepoblación en India y China. En China para el año 2004 se valoraron 26 millones de casos de tracoma activo, mientras que en India se tasaron 20 millones de casos activos (Mariotti et al., 2009).

Luego de la II reunión científica mundial de la OMS sobre el tracoma del 2005 se realizaron análisis estadísticos provenientes de encuestas poblacionales. Las cuales evaluaron a los continentes con mayor prevalencia de sospecha o con activo tracoma, con base a la cronología de la enfermedad, distribuidas por regiones de la OMS como se observa en la **Tabla 1**.

Se reportaron 1,3 millones de casos de ceguera, siendo endémico en 57 países. Donde la región africana predomina con el número de casos activos, el 30% son en menores de 10 años. Pese a diferentes factores, este estudio se realizó desde 1980 para la triquiasis y después 1987 para los casos activos; teniendo en cuenta que el control en algunos países ya se había implementado, esto conllevó a que los datos reflejados no fueran exactos (Polack et al., 2005).

Tabla 1 Número de encuestas y casos reportados 2005 por regiones de la OMS

Regiones de la OMS (casos) *	Número de casos con triquiasis (%) **	Número de casos con enfermedad activa (%) **
África (1.925)	193 casos (10,02%)	196 casos (10,18%)
Mediterráneo oriental (244)	22 casos (9,01%)	24 casos (9,8%)
Sureste Asiático (808)	12 casos (1,4%)	16 casos (1,98%)
Pacífico oeste (3621)	22 casos (0,71%)	26 casos (0,72%)
Américas (4145)	8 casos (0,19%)	31 casos (0,74%)

Nota: * cantidad de casos analizados. ** casos activos en porcentaje.

Fuente: Polack et al., 2005.

En el 2007 Mariotti y compañía realizaron una búsqueda respecto a la prevalencia de los países endémicos complementando las encuestas realizadas en el 2005 y a aquellos que no fueron publicados que se socializaron en la XI reunión de la OMS alianza para la eliminación global del tracoma. El problema más evidente al cual se enfrentaron fue a la no realización de encuestas en los últimos 20 años en los países como: “Benin, Botswana, Costa de Marfil, Guatemala, Iraq, Jamahiriya Árabe Libia, Namibia, Papua Nueva Guinea, Somalia, Togo y Zimbabwe” (Mariotti et al., 2009, pág 563-568), mientras en países como Argelia, República Centroafricana, Djibouti y República Democrática popular Lao, su reporte era anterior al 2000 (Mariotti et al., 2009).

Al realizarse el consenso estipuló que a nivel mundial para 2007 que 40,6 millones de personas padecían tracoma activo y 8,2 millones sufrieron de triquiasis de un total de 1200 millones de personas que se encontraban viviendo en las zonas endémicas. La mayor prevalencia de tracoma activo se encuentra en Etiopía, India, Nigeria, Sudán y Guinea con un 48,5%, mientras el 50% de los cuales presentaron triquiasis se encontraban en China, Etiopía y Sudán. Se notificaron en Sudán a menores de 15 años los cuales presentaban de 2 al 3%

triquiasis llegando a una prevalencia poblacional del 80% (Solomon & Mabey, 2007).

En el 2009, se diagnosticaron alrededor de 21 millones de personas con infecciones activas, de los cuales 2,2 millones presentaban ceguera y 7,3 millones tenían triquiasis. Los signos inflamatorios severos son prevalentes en niños menores de 5 años alcanzando el 60% de la prevalencia. Desde los 25 años el 90% presentan cicatrices oculares, siendo la triquiasis más comunes en mujeres con el 75% de los casos que en hombres con el 50% de los casos (Solomon & Mabey, 2007). Debido al contacto más prolongado con los menores infectados; en los adultos mayores la sintomatología se presentaba a causa de secuelas por infecciones que presentaron años atrás (Solomon & Mabey, 2007; Taylor et al., 2014).

La implementación del Plan Integral e Interprogramático para la Prevención, el Control y la Eliminación de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas 2013-2017 se enfocó en enfermedades transmisibles y en este caso, en la eliminación del tracoma, el cual ha afectado a 50 millones de personas que viven en zona de alto riesgo en América Latina para el año 2010. Por otro lado, en México se reportaron 7.000 casos anuales teniendo como prioridad el mantener en vigilancia constante las fronteras (ACDI/CIDA, 2011; Minsalud, 2018).

En Colombia en el año 2010 se conocieron los primeros casos reportados de la posible ceguera causada por el tracoma en comunidades indígenas en el departamento del Vaupés. Debido a los procesos de delimitación de territorios, esta enfermedad llega por la migración de esclavos provenientes de Brasil, al tener un contacto estrecho entre la frontera de Amazonas (ACDI/CIDA, 2011; Minsalud, 2018). Fue considerada en el país como enfermedad endémica en 2013 a causa del análisis de la OMS y mediante el Programa Nacional y Departamental de EID, los cuales visualizaron los factores socioeconómicos del departamento de Vaupés, han sugerido como vector a las moscas, requiriéndose mayor investigación por parte del Ministerio de Salud y Protección Social. Entre el 2012 y 2013 se realizó el censo en la

región oriental y occidental del país encontrando el 20% de TF más TI en niños de 1 a 9 años; en la región oriental se identificó 6 por cada 1000 habitantes de TT; y en la región occidental de 1.5 por cada 1000 habitantes de TT lo que lleva a la conclusión que cerca de 17.000 habitantes sufrirán de ceguera (Social, 2016).

Al priorizar la prevención y promoción de la enfermedad en 1980 se logró una reducción de la incidencia de 500 millones de casos bajaron a 84 millones de casos para el 2003 y posteriormente en el 2012 con 21,4 millones de casos (Quinones Salazar L, 2017; Wright et al., 2008).

Para considerar que un país tenga el tracoma como problema de salud pública se estimó que este debe presentar en una población de 1 a 9 años el 10% del FT y al menos en población de 15 años o más presentar el 1% de TT, además de implementar un tamizaje por conglomerados (Hu et al., 2010).

En el 2016, Yemen reportó 204.000 casos encabezando la lista, seguido de Argelia e Irak con un aproximado de 140.000 casos. Mientras que Irán, Marruecos y Omán han logrado eliminar en cierta medida la propagación pasando a una fase de vigilancia (Mohammadpour et al., 2016).

A pesar de tener las medidas preventivas se sigue considerando como la principal causa de enfermedad ocular, generando la ceguera a 6 millones de personas y estando presente en más de 400 millones de personas. Los países donde se ha encontrado mayor prevalencia recientemente “África Subsahariana, Oriente Medio y África del Norte, en menor medida, Asia, América Central y del Sur y Australia” (Potroz & Cho, 2015).

En Estados Unidos, la CDC notificó 1.422.976 casos de infecciones de *Chlamydia* presente en 50 estados. En Washington D.C se reportaron 456,7 casos por cada 100.00 habitantes. En mujeres se ha notificado 643,3 casos por cada 100.000 mujeres doblando las infecciones en hombres, donde 262,6 casos por 100.000 hombres fueron reportados (Marrazzo & Suchland, 2014).

Las notificaciones realizadas por la OMS en el 2017 estimaron que 231.000 personas diagnosticadas con triquiasis fueron mejoradas mediante cirugía y 83,5 millones de las personas fueron tratadas con antibióticos (OMS, 2020a). Ese mismo año, la OMS ratificó a México como el primer país en la eliminación del tracoma dentro de los países que hacían parte de zonas endémicas del continente americano (PAHO, 2020).

En un rango de 2017 al 2018 se notificaron en Colombia según el Instituto Nacional de Salud (INS) 9 casos de los cuales 7 presentaban TT y 2 casos TS; 5 fueron hombres y 4 mujeres. Todos hacen parte de muestras indígenas distribuidos en: 7 encontrados en el Amazonas y 2 en el departamento de Guaviare, la prevalencia fue de 24,6 casos del tracoma por cada 100 habitantes para el año 2017 y 12 casos de tracoma por cada 100.000 habitantes en el año 2018 (Chivatá, 2018).

Para el año 2018 se realizó una campaña para verificar el tracoma en niños de un rango de edad de 1 a 9 años en las poblaciones indígenas de La Primavera, Cimarrón, Platanillal, Caño Vitina y El Paujil. De los 300 niños revisados, el 21% fueron diagnosticados con tracoma folicular. Esta campaña sirvió para estandarizar el diagnóstico de esta enfermedad mediante la capacitación a la población (MINSALUD, 2018). Según la OMS las 1146.112 personas diagnosticadas con sintomatología crónica recibieron tratamiento mediante cirugía y 89,1 millones de personas fueron resueltas mediante el uso de antibiótico el cual ha recopilado un 52% en la población (OMS, 2020a).

Según lo reportado del 2019 al 2020 por la OMS el tracoma sigue siendo un problema de salud pública, el cual es responsable de la ceguera de 1.9 millones de personas en 37 países, un estimando del 1,4% de los casos de ceguera al nivel mundial, donde 142 millones de personas siguen en riesgo por contraerla debido a que residen en zonas con una prevalencia en niños del 60 al 90%. Se encuentran 44 países que presentan una alta tasa de infección a causa de las condiciones socioeconómicas en África, Asia, América Central y del Sur, Australia y el Oriente Medio. Gracias al control de la enfermedad el 29 de enero del 2020 Camboya; China, Gambia; Ghana; Marruecos; México;

Marruecos; Myanmar; Nepal; la República Democrática Popular Lao; la República Islámica de Irán; Irak y Omán lograron la erradicación de esta enfermedad como un problema de salud pública (OMS, 2020a). Ese mismo año la Organización Panamericana de la salud (PAHO) notificaron 5 millones de personas que requerían intervención en países como Brasil, Colombia, Guatemala y Perú (PAHO, 2020).

En el año 2021 la PAHO realizó una reunión virtual para revisar el panorama de esta enfermedad encontrando que la población afectada en Colombia se encuentra en el Amazonas, Guainía, Guaviare, Vaupés y Vichada (OPS, 2021).

6.2 Enfermedad de transmisión sexual

En cuanto a los biovares responsables de las infecciones de transmisión sexual (ETS), ¿realmente son de igual importancia? Durante 2008 al 2012 la tasa de infección aumentó en un 25% pese a que el 60% de las infecciones en hombres son asintomáticas. Se ha evidenciado que gracias a la implementación de nuevas herramientas diagnósticas, se logró un acercamiento al tamizaje promoviendo la detección temprana de la enfermedad (Marrazzo & Suchland, 2014). Tomando mayor fuerza debido a las complicaciones en recién nacidos, los cuales provocan infecciones oculares o pulmonares, llegando a una conjuntivitis en el 15% de las infecciones diagnosticadas por *Chlamydia trachomatis* o a una neumonía en el 7% de las infecciones (Gallo Vaulet, Entrocassi, Corominas, & Rodríguez Fermepin, 2010).

6.2.1 Oculogenital

Mediante el uso de la inmunotipificación se ha logrado identificar el serovar de aproximadamente 1000 casos aislados (Kuo, Wang, Holmes, & Grayston, 1983); se han buscado los serovares con mayor prevalencia del 85% en infecciones urogenitales (Batteiger, 1996) de los cuales se encontraron el D, E y F en un 60% al 70% (Singh, Salhan,

Das, & Mittal, 2003). A su vez estos se encuentran en la población de manera combinada: el serovar D a nivel mundial se detectó en un 5% a 48%, mientras que la combinación de los serovares D y E se detectó en un 22% a 44%. El serovar F se detectó entre el 8 y 20% y con menor prevalencia se detectó el serovar G con un 4% a 7% de las infecciones, seguido con el serovar H menor al 5%, el serovar I con el 6%. Entre el 5% al 13% encontramos los serovares J y finalmente el serovar K con presencia del 5% al 10% en la población (de Jesus De Haro-Cruz et al., 2011). Por otro lado, encontramos los serovares D junto al E y el F junto al G con un porcentaje del 75% en los EE. UU y algunos países escandinavos (Batteiger, 1996; Ito, Lyons, & Airo-Brown, 1990; Kuo et al., 1983).

En estudios realizados en holandeses, el 47% de pacientes diagnosticados con *Chlamydia trachomatis* se identificó a los serovares combinados el D junto al E en un 42%; 21% del serovar F; 25% del serovar G; 14% al serovar K; 11,1% al serovar H; 3,2% al serovar I; 3,9% al serovar B y finalmente 6,3% para el serovar J (Wagenvoort, Suchland, & Stamm, 1988).

En el año 1960 *Chlamydia trachomatis* se vuelve el patógeno oculogenital de mayor importancia debido a la conjuntivitis en bebés, reportados por infecciones en mujeres embarazadas. En Estados Unidos se reportó una prevalencia del 2% al 37%, en Europa el 33%, en África del 1,3% al 37% reportadas en clínicas de enfermedades de transmisión sexual. Por otro lado, en Suecia disminuyó del 19% al 4% en mujeres embarazadas en un rango 1984 a 1988 (Goh & Forster, 1993).

En la universidad de Oxford en 1980 se detectaron en hombres con uretritis gonocócica entre el 20% al 30%, mientras que en Johannesburgo el 25% de los varones blancos diagnosticados con gonorrea presentaban una coinfección con *Chlamydia trachomatis* (Meheus et al., 1980).

En un estudio realizado en un rango entre 1981 a 1991 se analizaron 767 muestras rectales de los cuales se identificó al 41% al serovar D, 21% al serovar G, 19% al serovar J, 10% al serovar F, 5% al serovar E de *Chlamydia trachomatis* (Bauwens, Lampe, Suchland, Wong, & Stamm, 1995).

En datos recolectados desde 1988 a 1996 se estimaba que la infección ocurre 3 millones de casos urogenital en Estados Unidos. En 1999 se reportaron más de 500.000 casos, notificándose que los factores de riesgo más prevalentes eran la edad temprana y la raza o etnia, según el estudio realizado por Suchland el cual recolectó alrededor de 11.454 pacientes con primera infección de los cuales el 62% eran mujeres y el 38% fueron hombre, el serovar más prevalente fue el E con el 32%, seguido del F con el 18%, el D con el 13% y por último el I con el 0,3%. Además, el 2,6% de la población contaba con una infección combinada con más de un serovar presente, a su vez detectó que el serovar D se presenta en raza afroamericana. Por otro lado, en los asiáticos se detectaron los serovares G, H y K y en los hispanos se detectó el serovar E finalmente los serovares D, F y J se encuentran en los blancos (Suchland, Eckert, Hawes, & Stamm, 2003).

En estudios recopilados en 1993, el nivel de infecciones oftalmológicas en bebés Kenia cuenta con 81 niños nacidos vivos por cada 1000, en comparación con Estados Unidos donde el reporte es por cada 4 niños nacidos vivos por cada 1000 (Goh & Forster, 1993).

Para el año 1995 se analizaron muestras cervicales en mujeres, encontrando una prevalencia del 9,2% de mujeres asintomáticas y en un rango de edad de menor o igual a 30 años, por otro lado, el 47% de las mujeres presentaban síntomas tales como flujo vaginal, irregularidad menstrual, dolor pélvico y enfermedad inflamatoria pélvica, de este el 20% se encontraban en un rango de edad menor o igual a 20 años (Lan et al., 1995).

De 1996 a 1999 según la OMS reportó una tasa de asintomáticos de 70-75% de las infecciones causadas por *Chlamydia* en mujeres una prevalencia de 24,1% al 27% en adolescentes, anualmente en Estados Unidos se reportaron 3 millones de casos de infección genital. Anualmente se reportaron 92 millones de casos mundiales distribuidos de la siguiente manera: 43 millones de casos en el sur y sureste de Asia; 16 millones en África Subsahariana; 9,5 millones en América latina y el caribe; 6 millones en Europa del Este y Asia Central; 5,3 millones en

Asia Oriental y el Pacífico; 5 millones en Europa Oriental; 4 millones en América del Norte; 3 millones en África del Norte y el Oriente Medio; finalmente 340.000 en Australia y Nueva Zelanda. A partir de estos datos, la población de estudio se centró en mujeres embarazadas en el Pacífico Occidental con una tasa de infección de 5,7% en Tailandia y el 17% en India; 26% Papúa Nueva Guinea. En Europa la prevalencia en esta población es de 2,7% en Italia, 8% en Islandia; en América Latina y el Caribe reportaron un 1,9% en Chile, 2,1% en Brasil, finalmente en África se reportó el 6% en Tanzania y 13% en Cabo Verde (Geneva, 2001).

En Colombia la notificación epidemiológica de las ETS se realiza solo en el subregistro desde 1997 ya que, hubo un cambio del sistema nacional de salud y sistema de información del SGSSS, el cual pasa del Seguro Integral de Salud (SIS) al Registro Individual de Prestación de Servicios (RIPS) (Bogotá, 1999).

Durante 1990 al 2013 se han realizado análisis para la identificación de factores de riesgo para el cáncer cervical, siendo *Chlamydia trachomatis* uno de los agentes que encabezan la lista, junto con la con el virus del papiloma humano (VPH). Donde se ha sugerido la coinfección de estos dos agentes, los cuales pueden llegar a causar el cáncer cervical (Kumari & Bhor, 2022), siendo *Chlamydia trachomatis* el cofactor principal, por su forma de transmisión, la persistencia y la característica de ser asintomática, siendo esta posiblemente la entrada del VPH. Así han detectado a mujeres de 14 y 30 años siendo las más afectadas con 1.108 casos diagnosticados es decir; el 4,6%. En una investigación relacionado con el carcinoma de células escamosas de cuello uterino se encontró 1139 casos de *Chlamydia trachomatis* las cuales han aumentado su prevalencia en la primera etapa de la enfermedad. Donde a su vez estaban diagnosticadas con VPH, lo que refuerza esta teoría, estos estudios avalados por la comparación de mujeres que presentaban su citología normal (Silva, Cerqueira & Medeiros, 2014).

Para el 2000 se reportaron el 50% de los casos con serovar D y E en Estados Unidos y Europa, mientras del 1-3% de los casos reportaron el serovar H (Lyons, Ito, Pena, & Morre, 2005). La OMS en el año 2001

reportó 92 millones de infecciones anuales, detectando el 70% de la población de mujeres asintomáticas que conllevarán a la enfermedad pélvica inflamatoria; embarazos ectópicos; infertilidad; dolor crónico finalizando con la cicatrización del tubo de Falopio. En América Latina no se conoce los genotipos prevalentes, en México por ejemplo no es considerado como de reporte obligatorio por consiguiente, no se cuentan con datos relevantes, se tienen son tasas de infección que son del 4% al 28% de las infecciones, en mujeres de 21 y 35 años diagnosticadas con infertilidad de las cuales 15,8% fueron diagnosticadas con *Chlamydia trachomatis* con mayor prevaencia se detectó el serovar F con el 54,2% seguido de los serovares E, G, K en un 8,7% (de Jesus De Haro-Cruz et al., 2011) y finalmente con el serovar D, H con un 4,4% (de Jesus De Haro-Cruz et al., 2011).

Se reportaron en India para el 2003 en 280 hisopados endocervicales la prevalencia del serovar D en el 48% de las muestras, seguido del E detectando el 34% de los hisopados con un 12% del serovar F y finalmente el serovar I presente en el 6% de los hisopados (Singh et al., 2003).

En Buenos Aires Argentina el 2001 y 2006 se analizaron 199 muestras detectando la prevalencia de los serovares de las diferentes muestras, manifestándose con mayor prevalencia en 76 muestras oculares de neonatos donde el serovar E con el 72,4%, G con el 9,2%, D con el 7,9%, F con el 5,3%, K con el 2,6%, I y H con el 1,3%. Comparadas con 42 uretrales detectaron el serovar E con el 45,2%, D con el 16,8%, F con el 11,9%, I y G con el 9,5% y K con el 7,1%- Finalmente, 81 hisopados endocervicales con un 46,9% del serovar E; 21% del serovar D; 16,1% del serovar F; 4,9% de los serovares I y K; el 2,5% del serovar G y J; y por último el 1,2% de serovar H . Ese trabajo confirma lo visto con el paso del tiempo, confirmando los serovares más prevalentes el E, D y F independientemente del tipo de la muestra analizada (Gallo Vaulet et al., 2010).

Una de las principales preocupaciones en salud de la infección por *Chlamydia trachomatis* son los signos y síntomas severo en mujeres:

como enfermedad inflamatoria pélvica (EIP); la infertilidad y los embarazos ectópicos. Un estudio que abarco a 43.515 mujeres suecas diagnosticadas previamente desde los diez a quince años encontró que el 5,6% presentaron EPI, el 2,7% con embarazo ectópico y el 6,7% con infertilidad. Para ello, se realizan avances a nivel de la bioinformática para identificar epítomos antigénicos más específicos y complementar la prueba de titulación de anticuerpos siendo un estándar de oro para su diagnóstico (Stansfield, S et al ,2013).

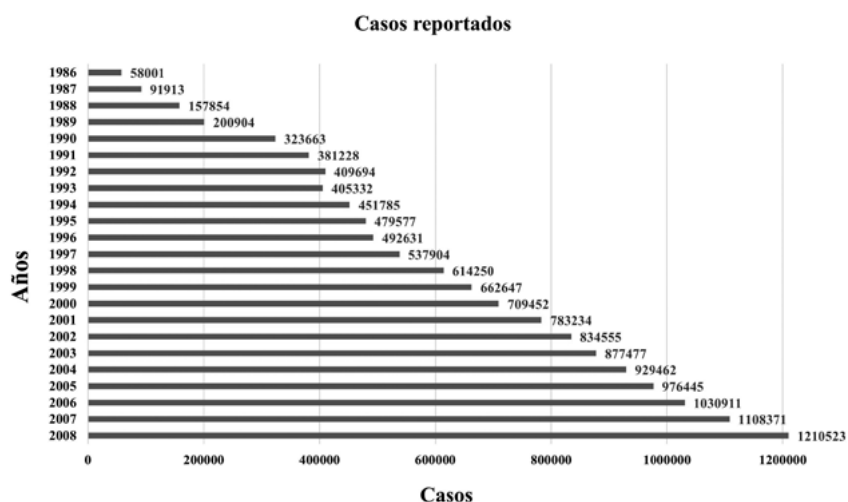
En un estudio realizado en Colombia en el año 2006 detectaron una prevalencia de 5,35% en jóvenes sintomáticas y asintomáticas, del cual 2,86% presentaban leucorrea y el 7,8% no presentaba ningún síntoma (Minisalud, 2011).

Para el 2007, un estudio en Lima de enfermedades endocervicales se encontró que los serovares D, E con un 33%; el 16,7% con los serovares F, K. Mientras en Argentina se obtuvo una mayor prevalencia en el serovar E con un 46,9%; seguido del serovar D con un 21% y un 16,1% (de Jesus De Haro-Cruz et al., 2011), localizando a nivel general en uretritis y cervicitis la presencia de dos o más serovares al mismo tiempo del 2% al 15%. La preocupación radica en que se ha detectado un 50% de hombres asintomáticos y un 80% de mujeres asintomáticas. En Brasil, donde su tasa de infección se halla entre el 1,8% al 20% en mujeres detectadas, el estudio Brasil reportó el 68% en mujeres infectadas con *Chlamydia trachomatis* en edades de 15 y 25 años. En América del Sur, en el caso del Perú con una prevalencia de 22%; Argentina reportó una prevalencia de 11,5% (Lima et al., 2007). Este mismo año se reportó al serovar E con mayor prevalencia en el 71% de los casos de recién nacidos diagnosticados con conjuntivitis neonatal en Argentina (Gallo Vaulet et al., 2010).

Los informes realizados por la CDC en el 2008 reportaron 1'210.523 casos, siendo el año con mayores casos reportados subiendo el 9,2%. Lo cual quiere decir que por cada 100.000 habitantes diagnosticaron 401,3 casos; entre mujeres por cada 100.000 mujeres se reportaron 583,8 casos, lo que es tres veces mayor que en hombres, de los cuales de cada 100.000 hombres se reportan 211,1 casos. Aunque la tasa en

hombres es menor, ha aumentado el 45% en comparación al año 2004, en un rango de 20 años la tasa infectiva aumenta de 102,5 casos a 401,3 casos por cada 100.000 hombres. Las edades más relevantes está en un rango de 15 a 19 años con un reporte de 3275 casos por cada 100.000 mujeres; seguido de un rango de 20 a 24 años con un reporte de 3179,9 casos por cada 100.000 mujeres en comparación de 1056,1 casos de 100.000 hombres reportado entre el 20 a 24 años, se visualizan los reportes desde 1986 a 2008 en la Figura 1 (Surveillance, 2008).

Figura 1 Casos reportados a la CDC desde 1986 al 2008 (Surveillance, 2008)



En Colombia para el 2009 según la RIPS se reportó 1.538 personas infectadas por *Chlamydia trachomatis* distribuidos en el 51,4% (789 casos) encontrado en el tracto genitourinario inferior; con un 5,14% (79 casos) en infecciones pelviperitoneo, el 25,36% (390 casos) en el tracto genitourinario; el 0,91% (14 casos) en infecciones anorrectales, el 1,63% (25 casos) en infecciones faríngeas; el 15,67% (241 casos) en infecciones de otros sitios. En el año 2010 se reportaron 1.525 personas infectadas por *Chlamydia trachomatis* distribuidos en el 53,6% (817 casos) encontrado en el tracto genitourinario inferior; con un 4,52%

(69 casos) en infecciones pelviperitoneo; el 27,34% (417 casos) en el tracto genitourinario; el 1,11% (17 casos) en infecciones anorrectales; el 1,57% (24 casos) en infecciones faríngeas; el 11,87% (181 casos) en infecciones de otros sitios. Finalmente, en el 2011 se notificaron 1.313 casos infectados por Chlamydia distribuidos en el 54,53% (716 casos) encontrado en el tracto genitourinario inferior; con un 3,50% (46 casos) en infecciones pelviperitoneo; el 23,69% (311 casos) en el tracto genitourinario; 2,28% (30 casos) en infecciones anorrectales; 2,28% (30 casos) en infecciones faríngeas; 13,72% (180 casos) en infecciones de otros sitios, estos casos en un grupo de población de 15 a 49 años (Minisalud, 2011).

Para el año 2012 la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (UE/EEE) se visualizan con mayor prevalencia notificando 384.105 casos, distribuidos en 25 países que hacen parte de UE/EEE en donde la incidencia reportada en jóvenes de 15 y 24 años notificó el 68% en esta población. Por otro lado, en mujeres entre 20 a 24 años donde reportaron 1683 casos por cada 100.000 mujeres (Europe, 2012).

La OMS reportó una incidencia de 131 millones de afectados entre los 15 a 49 años, es decir; 38 casos por cada 1000 mujeres y 33 casos por cada 1000 hombres con una prevalencia de 128 millones de casos donde el 4,2% se presentaron en mujeres y un 2,7% en hombres, los cuales provenían de las Américas y en el Pacífico Occidental (OMS, 2016).

Entre los años 2010 y 2014 se dio un aumento del 5% de los casos reportados por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), se han notificado 396.000 casos con el 63% entre edades de 15 a 24 años ((ECDC), 2014), con una tasa de infección de 187 casos por 100.000 habitantes. La distribución entre países se encuentra de la siguiente manera: en Islandia la incidencia supera a 529 casos por 100.000 habitantes; Dinamarca 549 casos por 100.000 habitantes; Noruega 486 casos por 100.000 habitantes; Reino Unido 368 casos por 100.000 habitantes; Suecia 375 casos por 100.000 habitantes y Finlandia 243 casos por 100.000 habitantes. Evidenciando la tasa de infección en hombres con 162.345 casos y en mujeres con

231.540 casos, se presenta una incidencia de 156 hombres infectados por cada 100.000 hombres sanos y 240 mujeres infectadas por cada 100.000 mujeres (ECDC, 2014).

En el 2015 se notificaron 394.163 casos con una incidencia de 173 casos por cada 100.000 habitantes, donde el 81% de los casos se encuentran en Dinamarca, Noruega, Suecia y Reino Unido, de ellos el 58% corresponde al Reino Unido. Las incidencias se incrementaron en comparación al año 2014 en Islandia se presentaron 604 casos por 100.000 habitantes; Dinamarca 562 casos por 100.000 habitantes; Noruega 488 casos por 100.000 habitantes; Reino Unido 350 casos por 100.000 habitantes; Suecia 379 casos por 100.000 habitantes y Finlandia 248 casos por 100.000 habitantes. La tasa de infección en hombres es de 173.347 casos y en mujeres es de 233.718 casos, con una incidencia de 126 hombres infectados por cada 100.000 hombres sanos y 164 mujeres infectadas por cada 100.000 mujeres. La tasa de infección en hombres es de 163.738 casos, es decir; de cada 147 hombres infectados por cada 100.000 hombres y en mujeres es de 228.079 casos de los cuales 197 infectadas por cada 100.000 mujeres (ECDC, 2015b).

Para el 2016 la OMS estima que anualmente se notifican 131 millones de casos. La ECDC reportaron 403.807 casos con una tasa de infección de 185 casos por 100.000 habitantes, el Reino Unido representa el 57% de los casos, la tasa de infección en hombres es de 169.312 casos y en mujeres es de 231.766 casos, con una incidencia de 180 hombres infectados por cada 100.000 hombres sanos y 240 mujeres infectadas por cada 100.000 mujeres. La tasa de infección en hombres es de 163.738 casos, es decir; de cada 147 hombres infectados por cada 100.000 hombres y en mujeres es de 228.079 casos de los cuales hay 197 infectadas por cada 100.000 mujeres. En Islandia la incidencia fue de 662 casos por 100.000 habitantes; Dinamarca 594 casos por 100.000 habitantes; Noruega 501 casos por 100.000 habitantes; Reino Unido 351 casos por 100.000 habitantes; Suecia 359 casos por 100.000 habitantes y Finlandia 261 casos por 100.000 habitantes. La tasa de infección en hombres es de 173.347 casos y en mujeres es de 233.718 casos, con una incidencia de 126 hombres infectados por cada 100.000

hombres sanos y 164 mujeres infectadas por cada 100.000 mujeres (ECDC, 2016b).

El ECDC en 2017 de los 26 países de la UE/EEE notificaron 409.646 casos, el 39,8% de los casos encontrados en un rango de edad de los 20 a 24 años. En la población en general la incidencia de 146 casos por 100.000 habitantes, es en el Reino Unido donde se encuentra el 56% de los casos; en Islandia la incidencia supera a 650 casos por 100.000 habitantes; Dinamarca 573 casos por 100.000 habitantes; Noruega 478 casos por 100.000 habitantes; Reino Unido 350 casos por 100.000 habitantes; Suecia 337 casos por 100.000 habitantes y Finlandia 263 casos por 100.000 habitantes. La tasa de infección en hombres es de 173.347 casos y en mujeres es de 233.718 casos, con una incidencia de 126 hombres infectados por cada 100.000 hombres sanos y de 164 mujeres infectadas por cada 100.000 mujeres (ECDC, 2017a).

Para el año 2018 la CDC reportó una prevalencia de 2,4 millones de contagiados y una incidencia de 4 millones (CDC, 2018). Ese mismo año la ECDC registró 406.406 casos, la tasa de infección es de 146 casos por cada 100.000 habitantes el Reino Unido representa el 60% de los casos, en hombres es de 176.096 casos y en mujeres es de 228.306 casos. La tasa de infección en hombres es de 163.738 casos, es decir; de cada 128 hombres infectados por cada 100.000 hombres y en mujeres es de 228.079 casos, de los cuales 161 infectadas por cada 100.000 mujeres. En Islandia la incidencia supera a 527 casos por 100.000 habitantes; Dinamarca 578 casos por 100.000 habitantes; Noruega 501 casos por 100.000 habitantes; Reino Unido 366 casos por 100.000 habitantes; Suecia 310 casos por 100.000 habitantes y Finlandia 269 casos por 100.000 habitantes. La tasa de infección en hombres es de 173.347 casos y en mujeres es de 233.718 casos, con una incidencia de 126 hombres infectados por cada 100.000 hombres sanos y 164 mujeres infectadas por cada 100.000 mujeres (ECDC, 2018).

La CDC reportó para el 2019, 1'808.703 casos con una tasa de infección de 552,8 casos por 100.000 habitantes, con un incremento del 2.8% en comparación al 2018. La incidencia en hombres aumento

un 5,5% de 378, 9 casos de hombres infectados por cada 100.000 hombres sanos y en el caso de las mujeres aumento 1,3% de 689,6 casos de mujeres infectadas por cada 100.000 mujeres distribuidas en Estados Unidos de la siguiente manera: al sur con 573,9 casos por cada 100.000 habitantes; al oeste con 561,6 casos por 100.000 habitantes; medio oeste con 540,1 casos por 100.000 habitantes y noreste con 509,4 casos por 100.000 habitantes (CDC, 2019d). Una de las poblaciones que ha sido analizada mediante muestras rectales identifico 3,0 al 10,5% de Hombres que tiene sexo con Hombres HSH y por otro lado, en muestras faríngeas se encuentran en un 0,5% y el 2,3%; otra parte en pacientes con conjuntivitis neonatales de 18% al 44%, y en bebés diagnosticados con neumonía se encontraron del 3% al 16%, en mujeres el 40% no tratadas manifestaron enfermedad pélvica inflamatoria y del 40% el 20% sufrieron de infertilidad; 18% sufrían dolor crónico pélvico; 9% sufrían de embarazo ectópico (CDC, 2019a; Orozco-Hoyos, Baena, Montoya-Ruiz, Sanchez, & Restrepo, 2020).

En un estudio realizado por Cannoni en el 2021 en mujeres de alto nivel socioeconómico en Chile informaron una prevalencia de 5,5% al 11,2%, analizadas en dos muestras encontrando un 11,5% en muestras endocervical y 18,4% en orina (Casacuberta, 2021).

6.2.2 Linfogranuloma Venéreo

El Linfogranuloma Venéreo (LGV) fue catalogado como infección de transmisión sexual en 1913 denominando a la enfermedad como linfogranuloma inguinal, en 1925 se diagnosticó como LGV (Goh & Forster, 1993). En 1939 con el auge de la relaciones sexuales y abuso sexual se reportaron 15 casos, en edades de 3 a 14 años; en 1953 de 197 muestras positivas encontraron 2 niños menores de 10 años y 31 en un rango de 11 y 20 años. En Jamaica se reportaron 16 casos en niño en menores de 16 años donde 7 de ellos presentaban bubones y una niña manifestaba proctitis, estos casos pueden relacionarse por compartir fómites contaminados, y con abuso sexual (Goh & Forster, 1993).

Hace 200 años se observaron los primeros bubones inguinales, que fueron conocidos como Síndrome del Bubón. Para los años 30 y 40 se reconoce el agente causante de las inclusiones que genera el LGV, lo que permitió que en Estados Unidos antes de la Guerra de Vietnam se registraron 1000 casos anuales, donde el 50% de los casos se encontraron en Washington asociados a marineros y militares, identificados en gran medida en la población homosexual (Bauwens et al., 1995; Grayston & Wang, 1975).

Se estima que 5000 por cada 100.000 habitantes presentan úlceras genitales y bubones donde el 18% son causadas por el LGV reportada en 1980 (Meheus et al., 1980). En un estudio se ha identificado el L2 en seis hombres, cinco infectados con serovar L1 los cuales presentaban secreción mucopurulenta diagnosticados con *Chlamydia trachomatis*, aunque el estudio se enfocó en identificar el serovar L1 y L2. Aunque se encontró un brote no se logró identificar los contactos de la cadena de infección (Bauwens et al., 1995). En 1991 a nivel nacional en Canadá fue notificada con casos confirmados (confirmación que integra serovares LGV) (Choudhri, Miller, Sandhu, Leon, & Aho, 2018).

Para 1993, entre los países endémicos encontramos sudeste de Asia, India, África Este y Oeste, el Caribe, Estados Unidos y Sudamérica (Bauwens et al., 1995; Goh & Forster, 1993; Nieuwenhuis et al., 2004). Tan solo siete casos se han reportado en Estados Unidos durante los 10 años anteriores (Bauwens et al., 1995).

En Países Bajos de abril a diciembre se registraron 10 casos confirmados (aquellos que presentaban proctitis, identificación de PCR positiva y serología positiva o desconocido con genotipo identificado L1, L2, L3) diagnosticados con LGV, 2 casos probables (los cuales presentaban proctitis, identificación de PCR positiva y serología positiva con genotipo negativo o desconocido) de LGV. Un caso posible (aquellos que presentaban proctitis, identificación de PCR negativo y serología positiva con genotipo negativo o desconocido) del LGV L2, un caso posible del LGV L1, en una población de 26 a 48 años, además algunos presentaban coinfección con hepatitis C o VIH para el año 2003 (H Götz 2004).

En la Clínica de las ETS en San Francisco se detectó un aumento del 26% de la población de HSH de los cuales fueron diagnosticados con proctitis con un reporte de 200 casos. De 101 hombres estudiados, 55 pacientes presentaron infección con *Chlamydia trachomatis*, es decir; el 19% de las muestras (Klausner, Kohn, & Kent, 2004).

En el 2003 se analiza una red sexual de la población de HSH con 54 hombres de los cuales se detectaron a 12 hombres diagnosticados con *Chlamydia trachomatis* y se lograron identificar 9 serovares distribuidos en 8 hombres con el serovar L2 y un hombre con serovar L1. En el transcurso de 17 meses se reportaron 92 casos en este año lo que generó un reporte red europea de vigilancia de ETS informando un posible brote del LGV (Pineiro, Galan, & Vall-Mayans, 2019), debido a sus actos sexuales de alto riesgo podía llegar a ser un riesgo de propagación en Europa Occidental (Nieuwenhuis et al., 2004). Ese año la Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC) reportaron 104 casos confirmados distribuidas en Quebec, Ontario, Columbia, británica y Alberta y 66 casos probables en las anteriores provincias como en Nueva Escocia (PHAC, 2012), donde se han reportado en los últimos dos años 30 casos en HSH (PHAC, 2013).

A partir del 2005, la CDC confirmó 4 casos de LGV en New York en muestras anorrectales en la población de HSH y 3 de ellos con coinfección con VIH siendo estos los primeros casos confirmados con el serovar L2, al no ser de reporte obligatorio se notifican menores de 10 casos (Blank, Schillinger, & Harbatkin, 2005). En Canadá se registran como casos probables aquel caso con cultivo o NAAT o serológico positivo más la presencia de proctitis o linfadenopatía inguinal o femoral y casos confirmados aquel que es diagnosticado con *Chlamydia trachomatis* serotipos L1 o L2 o L3 realizada por secuenciación o restricción de fragmentos largos polimórficos. Así fue que en PHAC notificó 22 casos de LGV 6 casos probables y 16 casos confirmados con serovar L2b, de los cuales 19 fueron hombres, 8 de ellos tenían coinfección con VIH y tres de ellos Hepatitis C (Kropp, Wong, & Canadian, 2005).

En Alemania del 2006 al 2008 se reportaron 78 hombres diagnosticados con LGV se confirmaron 61 casos con serovar L2 (Schaeffer & Henrich, 2008), con el paso del tiempo los análisis de muestreos grandes son más limitados en el diagnóstico. Un ejemplo de este es el estudio de 50 muestras distribuidas en secreciones oculares, hisopados rectales y urogenitales, de los cuales detectaron siete muestras con presencia del LGV en la población de hombres que tienen sexo con hombres, los cuales tienen como base el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las muestras se agrupan en seis muestras identificadas con el serovar L2, específicamente el subtipo L2b y una muestra para L2 y L3 (Schaeffer & Henrich, 2008). Un estudio en Europa en el rango de 2003 al 2008 notificaron un total de 1693 casos de infección distribuidos en el Reino Unido con 648 casos; Francia, 556 casos, Países Bajos, 255; Alemania, 159; Bélgica, 45 casos; Dinamarca, 18 casos; Portugal con 8 casos y España con 4 casos siendo los HSH la población con mayores informes en un 80% al 100% y una edad promedio de 25 años (Savage et al., 2009).

En Colombia el RIPS en el año 2009 notificaron 155 casos diagnosticados con el LGV, para el año 2010 notificaron 125 casos diagnosticados con el LGV, para el 2011 se registraron 1.723 casos diagnosticados con el LGV (Minisalud, 2011).

Del 2010 al 2015 en Canadá realizaron un estudio de casos confirmados para LGV reportando una prevalencia de 11,6% en indígenas nunavut y el 8,6% en la población en general. Se han reportado 94.719 casos en el 2010, aumentando un 16,7% en el 2015 con 116.499 casos donde su tasa de infección fue de 325 casos por 100.000 habitantes, observamos 190,4 casos de infección por cada 100.000 hombres en el 2010 aumentando un 30,8% en comparación al 2015 con 249,1 casos de infección por cada 100.000 hombres.

Por otro lado, se detectan 364,6 casos de infección por cada 100.000 mujeres aumentando un 9,3% casos de infección por cada mujer (Choudhri et al., 2018). La ECDC en el año 2015 notificó 1787 casos en 23 países donde el 86% se distribuyó en Francia, Reino Unido y Países bajo, con una coinfección con VIH del 39%, es decir; 696 casos (ECDC, 2015a).

En España con un recorrido de 3 años (2013-2015) en el suroeste de España con la recolección de 13 casos del LGV el 7,8% pertenecen a HSH con serovariedad L2b con una coinfección del 85% con VIH además de un tercio de los casos asintomáticos (Parra-Sanchez et al., 2016).

Según la notificación de la ECDC en el 2016 se diagnosticaron 2.043 casos de LGV en 26 países donde el 86% se distribuyó en Francia, Reino Unido y Países Bajos en la población de HSH en un rango de edad de 25 a 45 años; entre el 2004 a 2016 se reportaron 10105 distribuidos en un 52% en el Reino Unido (5234 casos); 23% en Francia (2317 casos); 14% en Países Bajos (1449 casos) (ECDC, 2016a).

En el 2017 se diagnosticaron 1989 casos de LGV en 26 países donde el 86% se distribuyó en Francia, Reino Unido, España y Países Bajos en la población de HSH con un rango de edad de 25 a 45 años: se reportaron 641 casos en el Reino Unido; 457 casos en Francia; 273 casos en Países Bajos y 330 casos en España, presentando una coinfección del 64% de los casos con VIH (ECDC, 2017b).

Para el 2018 notificaron 2389 casos el 85% se distribuyó en Francia, Reino Unido, España y Países Bajos en la población de HSH en un rango de edad de 25 a 45 años se registraron 805 casos en el Reino Unido; 694 casos en Francia; 235 casos en Países Bajos y 288 casos en España, presentando una coinfección del 59% de los casos con VIH (ECDC, 2018).

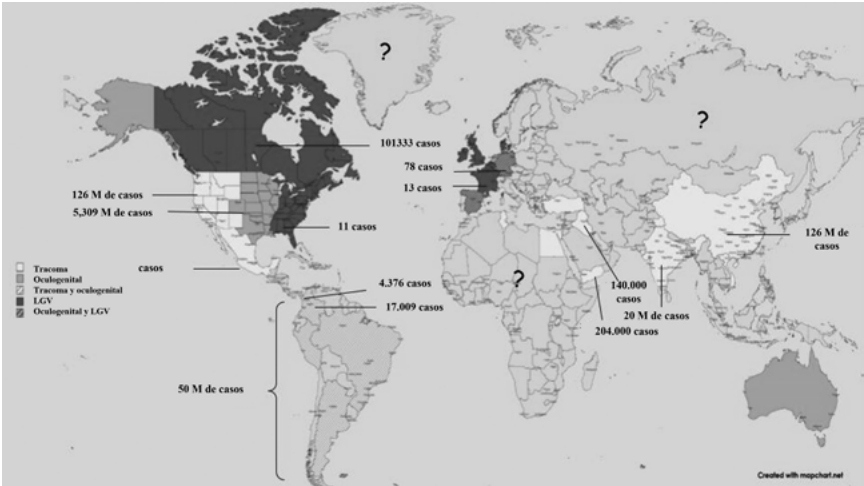
Gracias al uso de diferentes herramientas estadísticas se han llegado a conocer en cierta medida el estado global de las infecciones causadas por *Chlamydia*; pero aún falta darle importancia a nivel mundial, exigiendo un reporte obligatorio de cada una de las afecciones causada por este agente. Finalmente revisaremos a grandes rasgos los números de casos notificados en el mundo en la Figura 2 y 3.

Figura 2 Distribución de casos reportados desde 1992 hasta 2018



La distribución de casos de *Chlamydia felis*, *Chlamydia abortus*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*. Los casos de *Chlamydia felis* los observamos de color verde claro, *Chlamydia abortus* de color azul pastel, *Chlamydia psittaci* color amarillo, *Chlamydia pneumoniae* color lila y la presencia de 2 especies de color verde con líneas amarillas; el "?" son los países donde no se ha notificado casos de ninguna de estas especies; la distribución del agente no corresponde a los casos por estados que se ha generalizado los casos en todo EE. UU de las especies encontradas. La falta de notificación ha dificultado el conocimiento real de las enfermedades causadas por este agente (referencias en el cuerpo del documento, mapa de autoría propia realizado en mapchart.net).

Figura 3 Distribución de casos reportados desde 1964 hasta 2020.



La distribución casos por los biovars de *Chlamydia trachomatis*. Casos reportados para el tracoma los visualizamos de color verde claro, las oculogenitales las identificamos de verde oscuro, el LGV lo observamos de azul rey, la presencia de infecciones oculogenitales y LGV de color verde con rayas azules; el "?" son los países donde no se ha notificado casos de ninguna de estas especies, la distribución del agente no corresponde a los casos por estados se ha generalizado los casos en todo EE.UU. de las especies encontradas. (referencias en el cuerpo del documento, mapa de autoría propia realizado en mapchart.net).

Abreviaturas y símbolos admitidos

Término	Abreviatura
Opacidad corneal	CO
Comité Internacional de Sistemática Procariota (<i>International Committee on Systematics of Prokaryotes</i>)	CSP
Cuerpo reticulado	CR
El cuerpo elemental	CE
Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades	CDC
Estados Unidos de América	EE.UU.
European Centre for Disease Prevention and Control	ECDC

Término	Abreviatura
Enfermedad de transmisión sexual	ETS
Organización Mundial de la Salud	OMS-WHO
Organización Panamericana de la salud	PAHO
Agencia de Salud Pública de Canadá	PHAC
Registro Individual de Prestación de Servicios	RIPS
Seguro Integral de Salud	SIS
<i>Urgery, Antibiotic, Facial Cleanliness and Environmental improvement</i>	SAFE
“Inflamación tracomatosa folicular”	TF
“Inflamación tracomatosa intensa”	TI
“Cicatrización tracomatosa	TS
“Triquiasis tracomatosa”	TT
Unión Europea y el Espacio Económico Europeo	UE / EEE
Virus de la Inmunodeficiencia Humana	VIH

7. Referencias bibliográficas

(ECDC), C. e. p. l. p. y. e. c. d. e. (2014). How to control chlamydia – an ECDC guidance for Europe. Retrieved from <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/how-control-chlamydia-ecdc-guidance-europe>.

ACDI/CIDA, O. O. (2011). Planes de Acción Integrados para la Prevención, Control y Eliminación de las Enfermedades Infecciosas Desatendidas. Taller de Formación de Facilitadores Lima, 24 – 26 de octubre 2011. Retrieved from <https://www.paho.org › file › download>.

Alonso, R. (2012). Procedimientos en Microbiología Clínica In E. C. y. R. Cantón (Ed.), Diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Chlamydia spp.* y especies relacionadas (pp.

43). Retrieved from <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia44.pdf>.

- Arango, Á. I. (2001). *Chlamydia trachomatis: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS*. MVZ-CÓRDOBA, 6(2), pp. 87-96.
- Balsamo G, Maxted AM, Midla JW, Murphy JM, Wohrle R, Edling TM, Fish PH, Flammer K, Hyde D, Kutty PK, Kobayashi M, Helm B, Ojulfstad B, Ritchie BW, Stobierski MG, Ehnert K, Tully TN Jr. (2017). *Compendium of Measures to Control Chlamydia psittaci Infection Among Humans (Psittacosis) and Pet Birds (Avian Chlamydiosis)*, 2017. J. de Medicina y Cirugía Aviar,, 31(3), pp. 262-282. doi: <https://doi.org/10.1647/217-265>.
- Batteiger, B. E. (1996). *The Major Outer Membrane Protein of a Single Chlamydia Trachomatis Serovar Can Possess more than One Serovar-Specific Epitope*. Infect Immun, 64(2), 542-547. doi:10.1128/iai.64.2.542-547.1996.
- Bauwens, J. E., Lampe, M. F., Suchland, R. J., Wong, K., & Stamm, W. E. (1995). Infection with Chlamydia Trachomatis Lymphogranuloma Venereum Serovar L1 in Homosexual Men with Proctitis: Molecular Analysis of an Unusual Case Cluster. Clin Infect Dis, 20(3), 576-581. doi:10.1093/clinids/20.3.576.
- Borel N, Greub G. (2019). International Committee on Systematics of Prokaryotes (ICSP) Subcommittee on the taxonomy of *Chlamydiae*. Minutes of the closed meeting, 20 March 2019, Seattle, WA, USA. Syst Evol Microbiol(69:3654-3656), 3654-3656. doi:DOI 10.1099/ijsem.0.003738.

- Blank, S., Schillinger, J. A., & Harbatkin, D. (2005). *Lymphogranuloma venereum in the Industrialised World*. *Lancet*, 365(9471), 1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(05)66490-2
- BOGOTÁ, S. D. D. S. D. (1999). Síndrome de enfermedades de transmisión sexual. Revisado en <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Protocolos%20de%20Vigilancia%20en%20Salud%20Publica/Sindrome%20de%20Enfermedades%20de%20Transmision%20Sexual.pdf>
- Silva, J., Cerqueira, F., & Medeiros, R. (2014). Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 289(4), pp. 715-723. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3122-3>
- Kumari, S., & Bhor, V. M. (2022). *A Literature Review on Correlation Between HPV Coinfection with C. Trachomatis and Cervical Neoplasia-Coinfection mediated Cellular Transformation*. *Microbial Pathogenesis*, 168(105587), 105587. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105587>
- C. Elwell, K. M., J. Engel. (2016). *Chlamydia Cell Biology and Pathogenesis*. *Nat Rev. Microbiol*, 14, 385-400. doi:10.1038 / nrmicro.2016.30.
- Casacuberta, G. C. R. H. J. (2021). Actualización de la infección por Chlamydia trachomatis en mujeres. *Journals elsevier. rev.med. clin.condes*, 32(2), 231-239. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.09.003>.
- CDC. (2018). *Sexually Transmitted Infections Prevalence, Incidence, and Cost Estimates in the United States*. Sacado de <https://www.cdc.gov/std/statistics/prevalence-2020-at-a-glance.htm>.

- CDC. (2019a). *Chlamydia—CDC Fact Sheet (Detailed)*. Sacado de <https://www.cdc.gov/std/chlamydia/stdfact-chlamydia-detailed.htm>.
- CDC. (2019b). *National Overview-Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2019*. Sacado de <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/overview.htm#Chlamydia>.
- CDC.(2019c). Psitacosis. 22/08/2019. Sacado de <https://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/psittacosis/surveillance-reporting/index.html>.
- CDC. (2019d). *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019 Chlamydia* Sacado de www.cdc.gov/std/statistics/2019/data.zip.
- Chivatá, I.-N. J. A. (2018). INFORME DE EVENTO TRACOMA, COLOMBIA,2017- 2018. Sacado de https://www.ins.gov.co/buscar-eventos/Informesdeevento/TRACOMA_2018.pdf#search=chlamydia%20trachomatis
- Choudhri, Y., Miller, J., Sandhu, J., Leon, A., & Aho, J. (2018). *Chlamydia in Canada, 2010-2015*. *Can Commun Dis Rep*, 44(2), pp. 49-54. doi:10.14745/ccdr.v44i02a03.
- Clarke, I. N. (2011). *Evolution of Chlamydia trachomatis*. *ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*, 1230(*The Evolution of Infectious Agents in Relation to Sex*), E11-E18. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06194.x.
- Darougar, S., & Jones, B. R. (1983). Trachoma. *Br Med Bull*, 39(2), pp.117-122. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a071801.
- David Bauda, L. R. a. G. G. (2008). Emerging Role of Chlamydia and Chlamydia-Like Organisms in *Adverse Pregnancy Outcomes*. *Curr Opin Infect Dis*, 21(1), pp.70-76. doi:10.1097/QCO.0b013e3282f3e6a5.

de Jesus De Haro-Cruz, M., Deleon-Rodriguez, I., Escobedo-Guerra, M. R., Lopez-Hurtado, M., Arteaga-Troncoso, G., Ortiz-Ibarra, F. J., & Guerra-Infante, F. M. (2011). *Genotyping of Chlamydia Trachomatis from Endocervical Specimens of Infertile Mexican Women*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29(2), pp.102-108. doi:10.1016/j.eimc.2010.08.014.

Dercksen, D., Roholl, P., Beentjes, J., De Vries, J., Brandenburg, A., Meijer, A. (2004). *Chlamydia Abortus Infection in a Pregnant Woman Associated with Indirect Contact with Infected Goats*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 23, pp. 487-490. doi:10.1007/s10096-004-1139-z.

ECDC. (2014). *Annual Epidemiological Report 2014—Chlamydia*. Sacado de <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/annual-epidemiological-report-2014-chlamydia>.

ECDC. (2015a). *Annual Epidemiological Report for 2015 Lymphogranuloma Venereum*. Sacado de https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2015-Lymphogranuloma-venereum.pdf

ECDC. (2015b). *Chlamydia Annual Epidemiological Report for 2015*. Sacado de https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2015-chlamydia.pdf.

ECDC. (2016a). *Annual Epidemiological Report for 2016 Lymphogranuloma venereum*. Sacado de: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-lymphogranuloma-venereum.pdf

ECDC. (2016b). *Chlamydia infection Annual Epidemiological Report for 2016*. Sacado de: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-chlamydia.pdf.

- ECDC. (2017a). *Chlamydia Infection Annual Epidemiological Report for 2017*. Sacado de: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-chlamydia-infection.pdf.
- ECDC. (2017b). *Lymphogranuloma Venereum Annual Epidemiological Report for 2017*. Sacado de: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-lymphogranuloma-venereum%20%281%29.pdf.
- ECDC. (2018). *Chlamydia infection Annual Epidemiological Report for 2018*. Sacado de: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-for-2018-STI-chlamydia.pdf>.
- Europe, A. E. R. o. C. D. i. (2012). *Sexually transmitted infections, including HIV and blood-borne viruses-Annual epidemiological report 2014*. Sacado de: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sexually-transmitted-infections-including-hiv-and-blood-borne-viruses-annual>.
- Gallo Vaulet, L., Entrocassi, C., Corominas, A. I., & Rodriguez Fermepin, M. (2010). *Distribution Study of Chlamydia Trachomatis Genotypes in Symptomatic Patients in Buenos Aires, Argentina: Association Between Genotype E and Neonatal Conjunctivitis*. BMC Res Notes, 3, p. 34. doi:10.1186/1756-0500-3-34.
- Geneva, W. H. O. (2001). *Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections Overview and Estimates*. Sacado de: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66818/?sequence=1>.
- Gernot Walder, H. H., Christoph Brezinka, Walter Gritsch, Robert Tauber, Reinhard Wu" rzner, and Franz Ploner. (2005). *An Unusual Cause of Sepsis During Pregnancy Recognizing Infection with Chlamydophila Abortus*. OBSTETRICS & GYNECOLOGY, 106(5), pp. 1215-1216.

- Goh, B. T., & Forster, G. E. (1993). *Sexually Transmitted Diseases in Children: Chlamydial Oculo-Genital Infection*. *Genitourin Med*, 69(3), pp. 213-221. doi:10.1136/sti.69.3.213
- Grayston, J. T., & Wang, S. (1975). *New knowledge of Chlamydiae and the Diseases They Cause*. *J Infect Dis*, 132(1), 87-105. doi:10.1093/infdis/132.1.87
- Greub, D. B. G. (2011). *Intracellular Bacteria and Adverse Pregnancy Outcomes*. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(9), pp. 1312-1322. doi:https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03604.x
- Grieshaber, S. (2018). Impact of Active Metabolism on Chlamydia trachomatis Elementary Body Transcript Profile and Infectivity. *J Bacteriol*, 200(14), 1-19. doi:10.1128 / JB.00065-18
- Griffiths, P. D. (1978). Unusual chlamydial infection in a human renal allograft recipient. *Br Med J.*, 6147(2), 1264-1265. doi:10.1136/bmj.2.6147.1264
- Halánová M, Petrová L, Halán M, Trbolová A, Babinská I, Weissová T. (2019). *Impact of Way of Life and Environment on the Prevalence of Chlamydia Felisin Cats as Potential Sources of Infection for Humans*. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 26, pp. 222-226. doi: 10.26444/aaem/100655.
- H Götz , R. N., Tjaco Ossewaarde , B Thio , W van der Meijden , J Dees , O de Zwart. (2004). *Preliminary Report of an Outbreak of Lymphogranuloma Venereum in Homosexual Men in the Netherlands, with Implications for Other Countries in Western Europe* *Weekly Releases*, 8(4). doi:10.2807/esw.08.04.02367-en.

- Honeybourne, P. J. C. a. D. (1994). *Chlamydia Pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 34(6), 859-873. doi:10.1093/jac/34.6.859.
- Hu, V. H., Harding-Esch, E. M., Burton, M. J., Bailey, R. L., Kadimpeul, J., & Mabey, D. C. (2010). *Epidemiology and Control of Trachoma: Systematic Review*. *Trop Med Int Health*, 15(6), pp. 673-691. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02521.x.
- Ito, J. I., Jr., Lyons, J. M., & Airo-Brown, L. P. (1990). *Variation in Virulence Among Oculogenital Serovars of Chlamydia Trachomatis in Experimental Genital Tract Infection*. *Infect Immun*, 58(6), pp. 2021-2023. doi:10.1128/iai.58.6.2021-2023.1990.
- J. C. Hartley, S. S., A. J. Robinson, J. D. Littlewood, C. Carder, J. Cartledge, C. Clark and G. L. Ridgway. (2001). Conjunctivitis Due to *Chlamydia felis* (*Chlamydia psittaci* Feline Pneumonitis Agent) Acquired from a Cat:
- Case Report with Molecular Characterization of Isolates from the Patient and Cat. *Journal of Infection*, 43, 7-11. doi:10.1053/j.jinf.2001.0845
- James, W. (2016). Chapter2 - *Infectious Disease*. In Vol. 1. *Current Therapy in Avian Medicine and Surgery*. pp. 22-106. Sacado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455746712000112> doi:<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4671-2.00011-2>.
- Klausner, J. D., Kohn, R., & Kent, C. (2004). *Etiology of Clinical Proctitis Among Men who Have Sex with Men*. *Clin Infect Dis*, 38(2), pp. 300-302. doi:10.1086/380838.

- Kropp, R. Y., Wong, T., & Canadian, L. G. V. W. G. (2005). *Emergence of Lymphogranuloma Venereum in Canada*. CMAJ, 172(13), pp. 1674-1676. doi:10.1503/cmaj.050621.
- Kuo, C. C., Wang, S. P., Holmes, K. K., & Grayston, J. T. (1983). *Immotypes of Chlamydia Trachomatis Isolates in Seattle, Washington*. Infect Immun, 41(2), pp. 865-868. doi:10.1128/iai.41.2.865-868.1983.
- Lan, J., Melgers, I., Meijer, C. J., Walboomers, J. M., Roosendaal, R., Burger, C., van den Brule, A. J. (1995). *Prevalence and Serovar Distribution of Asymptomatic Cervical Chlamydia Trachomatis Infections as Determined by Highly Sensitive PCR*. J Clin Microbiol, 33(12), pp. 3194-3197. doi:10.1128/jcm.33.12.3194-3197.1995.
- Lima, H. E., Oliveira, M. B., Valente, B. G., Afonso, D. A., Darocha, W. D., Souza, M. C., Noronha, F. S. (2007). *Genotyping of Chlamydia Trachomatis from Endocervical Specimens in Brazil*. Sex Transm Dis, 34(9), pp. 709-717. doi:10.1097/01.olq.0000258399.27873.d9.
- Lyons, J. M., Ito, J. I., Jr., Pena, A. S., & Morre, S. A. (2005). *Differences in Growth Characteristics and Elementary Body Associated Cytotoxicity Between Chlamydia Trachomatis Oculogenital Serovars D and H and Chlamydia Muridarum*. J Clin Pathol, 58(4), pp. 397-401. doi:10.1136/jcp.2004.021543.
- Mariotti, S. P., Pascolini, D., & Rose-Nussbaumer, J. (2009). *Trachoma: Global Magnitude of a Preventable Cause of Blindness*. Br J Ophthalmol, 93(5), pp. 563-568. doi:10.1136/bjo.2008.148494.

- Marrazzo, J., & Suchland, R. (2014). *Recent Advances in Understanding and Managing Chlamydia Trachomatis Infections*. F1000Prime Rep, 6, p. 120. doi:10.12703/P6-120.
- Meheus, A., Ballard, R., Dlamini, M., Ursi, J. P., Van Dyck, E., & Piot, P. (1980). *Epidemiology and Aetiology of Urethritis in Swaziland*. Int J Epidemiol, 9(3), 239-245. doi:10.1093/ije/9.3.239.
- Meijer, J. M. O. a. A. (1999). *Molecular Evidence for the Existence of Additional Members of the Order Chlamydiales*. Microbiology, 145, pp. 411-417. doi:0002-2861.
- Michael R. Knittler, K. S. (2015). *Chlamydia Psittaci: Update on an Underestimated Zoonotic Agent*. Pathogens and Disease, 73(1), pp. 1-15. doi: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftu007>.
- Minisalud. (2011). Situación de las infecciones de transmisión sexual diferentes al VIH.Colombia 2009 - 2011. pdf.
- Minsalud. (2018). Colombia, Brasil, Paraguay, Mozambique y Venezuela se capacitan en tracoma. Sacado de: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-Br,asil-Paraguay-Mozambique-y-Venezuela-se-capacitan-en-tracoma.aspx>.
- Mohammadpour, M., Abrishami, M., Masoumi, A., & Hashemi, H. (2016). *Trachoma: Past, Present and Future*. J Curr Ophthalmol, 28(4), pp. 165-169. doi:10.1016/j.joco.2016.08.011.
- Nachamkin, L. a. (1985). Chlamydial infection. American Journal of INFECTION CONTROL, 13(6), pp. 259-267.
- Nieuwenhuis, R. F., Ossewaarde, J. M., Gotz, H. M., Dees, J., Thio, H. B., Thomeer, M. G., van der Meijden, W. I. (2004). Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western

Europe: an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar I2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*, 39(7), 996-1003. doi:10.1086/423966.

OMS. (2016). Eliminación del tracoma: Acelerando hacia 2020 Alianza de la OMS para la eliminación mundial del tracoma para 2020. p. 26.

OPS. (2019). TRACOMA. Sacado de: <https://www.paho.org/es/temas/tracoma>.

OPS. (2021). *Misión virtual tracoma Colombia*. Sacado de: <https://www.paho.org/es/noticias/29-1-2021-mision-virtual-tracoma-colombia>.

Orozco-Hoyos, N., Baena, A., Montoya-Ruiz, C., Sanchez, G. I., & Restrepo, E. (2020). *Prevalence of Chlamydia trachomatis in an Asymptomatic Female Population Attending Cervical Cytology Services of Three Healthcare Centers in Medellin, Colombia*. *Biomedica*, 40(3), 534-545. doi:10.7705/biomedica.5225.

PAHO. (2020). Tracoma. Sacado de: <https://www.paho.org/es/temas/tracoma>

Parra-Sanchez, M., Garcia-Rey, S., Pueyo Rodriguez, I., Viciano Fernandez, P., Torres Sanchez, M. J., & Palomares Folia, J. C. (2016). *Clinical and Epidemiological Characterisation of Lymphogranuloma Venereum in Southwest Spain, 2013-2015*. *Sex Transm Infect*, 92(8), pp. 629-631. doi:10.1136/sextrans-2015-052453.

Peeling, D. M. a. R. W. (2009). Chlamydia. In 3 (Series Ed.), *Genital and Ocular Infections; Infertility; Atypical Pneumonia*. pp. 74-86. Sacado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123739445001796> doi:<https://doi.org/10.1016/B978-012373944-5.00179-6>.

- PHAC. (2012). *Chlamydia and LGV: Etiology and Epidemiology*. Sacado de: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/chlamydia-lgv/etiology-epidemiology.html>.
- PHAC. (2013). *Lymphogranuloma Venereum (LGV)*. Sacado de: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/lymphogranuloma-venereum-lgv.html>.
- Pineiro, L., Galan, J. C., & Vall-Mayans, M. (2019). *Infections Caused by Chlamydia Trachomatis (Including Lymphogranuloma Venereum) and Mycoplasma Genitalium*. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 37(8), pp. 525-534. doi:10.1016/j.eimc.2019.01.014.
- Polack, S., Brooker, S., Kuper, H., Mariotti, S., Mabey, D., & Foster, A. (2005). Mapping the global distribution of trachoma. *Bull World Health Organ*, 83(12), 913-919. doi:S0042-96862005001200013.
- Potroz, M. G., & Cho, N. J. (2015). Natural products for the treatment of trachoma and *Chlamydia trachomatis*. *Molecules*, 20(3), 4180-4203. doi:10.3390/molecules20034180.
- Quinones Salazar L, M. Nieves-Moreno a , A. Asorey-Garcíaa , D. Díaz-Valle b,E. Santos-Bueso a y J. García Sanchez. (2017). Historia del tracoma. *Science Direct la Sociedad Española de Oftalmología* 92(5), e25-e26. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2016.10.015.
- Sam M.Murray, P. F. M. (2021). *Chlamydia trachomatis: Cell Biology, Immunology, and Vaccination*. *Vaccine*, 39(22), pp. 2965-2975. doi:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.043.

- Santiago Monsalve, J. M. y. S. M. (2011). Primera evidencia de circulación de *Chlamydophila psittaci* en Colombia: posible riesgo de salud pública. *Rev. salud pública*, 13(2).
- Savage, E. J., van de Laar, M. J., Gallay, A., van der Sande, M., Hamouda, O., Sasse, A. *European Surveillance of Sexually Transmitted Infections*, n. (2009). *Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003-2008*. *Euro Surveill*, 14(48). doi:10.2807/ese.14.48.19428-en.
- Schaeffer, A., & Henrich, B. (2008). *Rapid Detection of Chlamydia Trachomatis and Typing of the Lymphogranuloma Venereum Associated L-Serovars by TaqMan PCR*. *BMC Infect Dis*, 8, 56. doi:10.1186/1471-2334-8-56.
- Singh, V., Salhan, S., Das, B. C., & Mittal, A. (2003). *Predominance of Chlamydia Trachomatis Serovars Associated with Urogenital Infections in Females in New Delhi, India*. *J Clin Microbiol*, 41(6), pp. 2700-2702. doi:10.1128/JCM.41.6.2700-2702.2003
- Social, M. d. S. y. P. (2016). Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública protocolo de vigilancia en salud publica ceguera por tracoma. 1. 1. Consultado en: http://www.saludpereira.gov.co/medios/PRO_ceguera_por_tracoma2016.pdf.
- Solomon, A., & Mabey, D. (2007). *Trachoma*. *BMJ Clin Evid*, 2007.
- Song-Ming Wu, S.-Y. H., Min-Jun Xu, Dong-Hui Zhou, Hui-Qun Song & Xing-Quan Zhu (2013). *Chlamydia Felis Exposure in Companion Dogs and Cats in Lanzhou, China: a Public Health Concern*. *BMC Veterinary Research*, 9(104). doi:https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-104.
- Stansfield, S. H., Patel, P., Debattista, J., Armitage, C. W., Cunningham, K., Timms, P., Allan, J., Mittal, A., & Huston, W. M.

- (2013). *Proof of Concept: A Bioinformatic and Serological Screening Method for Identifying New Peptide Antigens for Chlamydia Trachomatis Related Sequelae in Women*. *Results in Immunology*, 3, pp. 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.rinim.2013.05.001>.
- Suchland, R. J., Eckert, L. O., Hawes, S. E., & Stamm, W. E. (2003). *Longitudinal Assessment of Infecting Serovars of Chlamydia Trachomatis in Seattle Public Health Clinics: 1988-1996*. *Sex Transm Dis*, 30(4), pp. 357-361. doi:10.1097/00007435-200304000-00016.
- Surveillance, C. S. (2008). *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2008*. Sacado de: <https://www.cdc.gov/std/stats/archive/surv2008-Complete.pdf>.
- Taylor, H. R., Burton, M. J., Haddad, D., West, S., & Wright, H. (2014). *Trachoma*. *Lancet*, 384(9960), pp. 2142-2152. doi:10.1016/S0140-6736(13)62182-0.
- Travnicek, M., Mardzinova, S., Cislakova, L., Valocky, I., & Weissova, T. (2002). *Chlamydial Infection of Cats and Human Health*. *Folia Microbiol (Praha)*, 47(4), 441-444. doi:10.1007/BF02818705.
- Wagenvoort, J. H., Suchland, R. J., & Stamm, W. E. (1988). *Serovar Distribution of Urogenital Chlamydia Trachomatis Strains in The Netherlands*. *Genitourin Med*, 64(3), pp. 159-161. doi:10.1136/sti.64.3.159.
- Walder G1, H. H., Brezinka C, Gritsch W, Tauber R, Würzner R, Ploner F. (2005). *An Unusual Cause of Sepsis During Pregnancy: Recognizing Infection with Chlamydomphila Abortus*. *Obstetrics and Gynecology*, 106(5), pp. 1215-1217. doi: 10.1097/01.aog.0000161060.69470.9c.

- Wang, N., Deng, S., & Tian, L. (2016). *A Review of Trachoma History in China: Research, Prevention, and Control*. *Sci China Life Sci*, 59(6), pp. 541-547. doi:10.1007/s11427-016-5056-z.
- Werner, G. H., Latte, B., & Contini, A. (1964). *Trachoma*. *Sci Am*, 210, pp. 79-86. doi:10.1038/scientificamerican0164-79.
- WHO. (2016). *WHO Guidelines for the Treatment of Chlamydia Trachomatis*. Consultado en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246165/9789241549714-eng.pdfhttps://www.atcc.org/products/all/CCL-23.aspx?sessionid=CE25F31A094B032C92D4BC9E6534AD8E?sequence=1#characteristics>.
- WHO. (2020a). *Trachoma*. Consultado en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/trachoma>.
- WHO. (2020b). *Trachoma*. Consultado en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/trachoma>.
- Wikies. (2020). 1929–1930 *Psittacosis Pandemic*.
- Wright, H. R., Turner, A., & Taylor, H. R. (2008). *Trachoma*. *Lancet*, 371(9628), pp. 1945-1954. doi:10.1016/S0140-6736(08)60836-3.

CAPÍTULO II

Conociendo el ciclo de vida de *chlamydia trachomatis*

Daniel Felipe Galeano Sánchez
Gabriela Arévalo Pinzón

Los miembros del género *Chlamydia* spp. son un grupo de bacterias patógenas que en la actualidad cuentan con 16 especies representativas. Estas especies logran tener impacto tanto en humanos como en animales, entre ellas destacan principalmente *C. psittaci* como patógeno aviar, el *C. abortus*; *C. caviae*; *C. felis* y *C. suis*, estas pueden llegar a tener potencial zoonótico (Phillips, Quigley, y Timms, 2019). También se encuentra el *C. muridarum* que afecta a roedores, *C. pneumoniae* asociado a infecciones del tracto respiratorio en humanos y *C. trachomatis*, siendo la responsable de una amplia gama de enfermedades en el humano (Bayramova, Jacquier y Greub, 2018), lo cual será el tema central de este capítulo (Capítulo 2).

Las especies correspondientes al género en mencionado comparten características similares, tales como: ser microorganismos Gram negativos, dado que carecen de ácido N-acetil murámico, componente importante del peptidoglicano, además poseen una membrana externa rica en lipopolisacáridos (LPS), son bacterias intracelulares obligadas, inmóviles, de un tamaño variable aproximadamente de entre 0.3 a 1 μm dependiendo de su estadio y tienen una forma cocoide (Bayramova,

Jacquier y Greub, 2018). Estas presentan un ciclo de vida particular para una bacteria Gram-negativa, a causa de que alterna entre dos distintas formas morfológicas: el cuerpo elemental (CE/EB) como estadio infeccioso y el cuerpo reticulado (CR/RB) como estadio replicativo y metabólicamente activo. En este capítulo, se explorará en detalle los componentes moleculares y celulares que han sido descritos en el ciclo de invasión de *C. trachomatis*.

1. El estilo de vida de *Chlamydia trachomatis*

C. trachomatis es el patógeno responsable de una amplia gama de enfermedades en el ser humano de importancia clínica y pública a nivel mundial, entre ellas se pueden describir: el tracoma ocular (serovares A-C); infecciones del tracto urogenital tales como uretritis; cervicitis y proctitis (serovar D-K); y la enfermedad de linfogranuloma venéreo (LGV) sistémico (L1-L3) (Phillips et al., 2019; Bayramova et al., 2018; López-Castro et al., 2021). Asimismo, cuando la bacteria asciende por el tracto urinario puede ocasionar enfermedad inflamatoria pélvica, embarazos ectópicos e infertilidad (Alonso et al., 2012; Elwell et al., 2021; Saka et al., 2011). A parte del gran número de enfermedades que produce, *C. trachomatis* posee un ciclo de vida complejo (**Figura 1 y Tabla 1**) para ser una bacteria Gram-negativa. Dado que posee un ciclo de vida bifásico, donde inicia como una forma denominada cuerpo elemental y termina en una forma conocida como cuerpo reticulado.

Estas dos formas bacterianas establecen el ciclo de vida de *C. trachomatis*, el cual puede dividirse conceptualmente en tres fases:

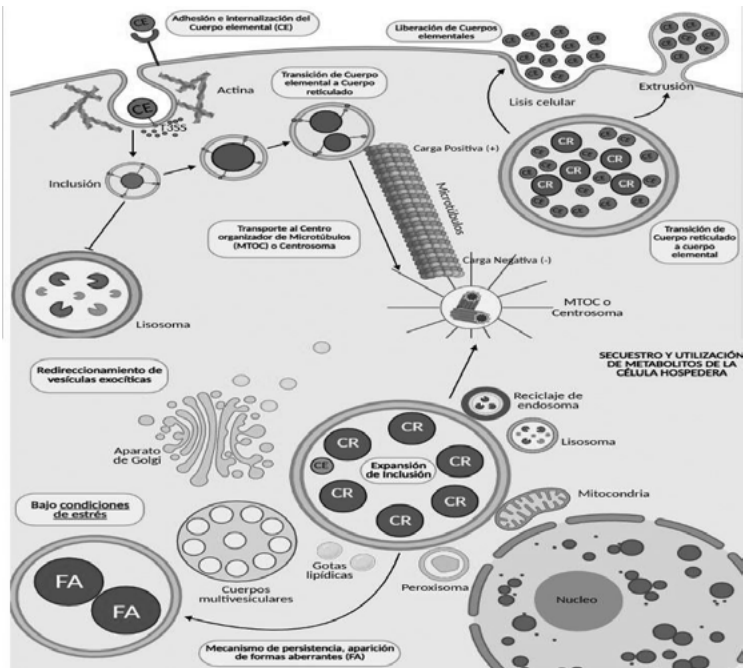
1. Interacción de los CE con las mucosas e infección de la célula hospedera.
2. Multiplicación y división del CR mediante fisión binaria y conversión a CE.

3. Liberación de los CE de la célula hospedera mediante lisis celular o por extrusión de la inclusión.

2. Ciclo de vida

Tal como mencionó previamente, el estilo de vida de *C. trachomatis* puede llegar a confundirse con el ciclo de vida de un parásito protozoario, a causa de que se observan como mínimo dos formas bacterianas durante su ciclo de vida (Figura 1).

Figura 1. Ciclo de vida *C. trachomatis*



Las clamidias se distinguen por tener un comportamiento bifásico, donde se encuentran inicialmente en dos estadios, el cuerpo elemental (CE) y el cuerpo reticulado (CR). 1. Los CE extracelulares utilizan adhesinas y ligandos, para unirse a receptores presentes en la membrana de la

célula a infectar. Lograda la adherencia 2., eventualmente se produce la internalización de la bacteria por endocitosis, donde esta se inyecta a partir de un sistema de secreción tipo III pre-sintetizados (T3SS) de proteínas efectoras encargadas de modular varios procesos celulares y moleculares. 3. Se genera una vesícula dentro de la célula hospedera conocida como inclusión, donde participan más proteínas sintetizadas por el microorganismo. Junto con las proteínas efectoras logran estabilizar la inclusión, inhiben la actividad del lisosoma y hacen un reordenamiento del citoesqueleto; la entrada generada puede depender de la actina. 4. Los CE presentes en la inclusión hacen su transición a CR, los CR se dividen por fisión binaria y liberan efectores tempranos para modificar la membrana de inclusión. La inclusión empieza a migrar a través de los microtúbulos desde la carga positiva, hasta la carga negativa con el fin de llegar al centro organizador de microtúbulos (MTOC) o centrosoma. 5. Una vez la inclusión llega a la región peri-Golgi rica en nutrientes, la bacteria recluta los metabolitos de la célula para apoyar su división. Así como el crecimiento de la inclusión con el fin de tener más espacio para los nuevos CR. 6. Los nutrientes son obtenidos a través de interacciones con organelos de la célula como los lisosomas, peroxisomas, mitocondrias y los cuerpos multivesiculares. 7. En condiciones de estrés, los cuerpos reticulados entran en un estado persistente y pasan a cuerpos aberrantes agrandados, no obstante; se pueden reactivar al eliminar el estrés. 8. Finalmente, la inclusión logra abarcar gran parte del citoplasma de la célula infectada y los CR se transitan a su forma de CE y salen de la célula para infectar nuevas células, la salida de los nuevos CE se puede dar bajo dos mecanismos, generando lisis en la célula o cortando una pequeña sección de esta por extrusión. Fuente: autoría propia realizado en Biorender.

Tabla 1. Tiempo transcurrido durante el ciclo de desarrollo de *C. trachomatis* dentro de la célula hospedera

Tiempo hpi (horas posteriores infección)	Etapas ciclo de desarrollo
2	Adhesión, internalización y los CE se unen a una inclusión naciente.
2-6	CE se diferencian a CR.
12	CR se dividen por fisión binaria.
18-24	Punto máximo de división, CR transiciona nuevamente a CE.
48-72	Lisis y liberación de nuevos CE.

A diferencia de otras especies del género de *Chlamydia* spp., el *C. trachomatis* se caracteriza por cumplir su ciclo hasta las 72 horas posteriores a la infección donde realiza diferentes procesos en cada etapa del ciclo. Fuente: autoría propia.

3. Cuerpo elemental (CE)

Los CE están adaptados para sobrevivir en medio extracelular, puesto que están envueltos por el complejo de membrana externo *Chlamydial* (CMEC) constituido por una capa externa de proteínas entrecruzadas, a través de puentes disulfuro intra e intermoleculares que ayudan a que los CE resistan al estrés osmótico y físico. Aunque el CMEC está constituido por un amplio número de proteínas, la más abundante (alrededor del 60% del peso de la membrana) es la proteína de membrana externa MOMP (por sus siglas en inglés *Major Outer Membrane Protein*). Seguido de las proteínas ricas en cisteína denominadas OmcA y OmcB y de las proteínas de membrana polimórfica PMP's que fabrican numerosos puentes disulfuro dándole mayor rigidez, resistencia al estrés físico y escasa permeabilidad al estadio infectivo (López, Rojas, Rojas, Díaz, y Muñoz, 2021). De ese modo, los CE entran a mucosas (dependiendo del tropismo que tenga el serovar, en el caso de *C. trachomatis*, los serovares L tienen mayor afinidad por células fagocíticas, mientras que los otros serovares A-K tienen más afinidad a células epiteliales) (Alonso et al., 2012).

4. Cuerpo reticulado (CR)

La función de los CR básicamente se centra en la adquisición de nutrientes y su replicación dentro de la célula hospedera. Este estadio tiene una alta capacidad de expresar proteínas que están involucradas en la producción de ATP, el transporte de electrones y nutrientes (Elwell, Mirrashidi, y Engel, 2016). Se analizaron las propiedades metabólicas y patogénicas a partir de estudios proteómicos de los estadios de *C. trachomatis* (Saka et al., 2011), encontrando que los CR expresaban proteínas relacionadas a:

- » La biogénesis de ATP, como las ATP sintasas de tipo V (genes *AtpA*, *AtpB*, *AtbC* y *AtpI*).
- » El transporte de electrones, como la Citocromo oxidasa subunidad I (*CydA*).
- » Glucolisis y gluconeogénesis, como la Enolasa.

Además, informaron que los CR acumulan proteínas involucradas en la generación de ATP. Sin embargo; su proporción era menor en contraste con CE, ya que ese grupo de proteínas en CR sólo representaba el 3.8%, mientras que en CE era del 11%. De la misma forma, se ha descrito que los CR sintetizan pequeñas cantidades de peptidoglicano las cuales desempeñan un papel en la división celular bacteriana (AbdelRahman et al., 2005), en comparación con el citoplasma de los CE donde su contenido de ácidos nucleicos es altamente condensado, el citoplasma de CR parece granular con ácidos nucleicos fibrilares difusos.

5. Interacción de los CE con las mucosas e infección de la célula hospedera

5.1 Adhesión *Chlamydia*-célula hospedera

El primer paso del proceso infeccioso de la bacteria comprende la interacción directa entre la bacteria y la célula, por ende, la adhesión es un prerrequisito para continuar con el ciclo infeccioso. En este proceso es indispensable la participación de varios componentes, tanto del patógeno como de la célula. A pesar de que en la actualidad, sólo se han descubierto unas pocas de las múltiples moléculas de adhesión y sus respectivos receptores, aún se difieren los mecanismos en los que se da la unión (Figura 2 y Tabla 2). Sin embargo, estas moléculas son suficientes para generar la adhesión y facilitar la entrada del microorganismo en múltiples líneas celulares.

Se describió (Hegemann et al., 2012) que en casi todos los tipos de células que se han probado *in vitro* son susceptibles a la infección de *Chlamydia* con muy poca variación en la eficiencia y especificidad de adhesión o internalización.

Tabla 2. Diferencias entre el CE y el CR

Los dos estadios de *Chlamydia* son muy distintos entre sí y estas disimilitudes se relacionan con la etapa del ciclo de desarrollo. Fuente: autoría propia.

Característica	Cuerpo elemental	Cuerpo reticulado
Tamaño	300 nm	500-1000 nm o incluso más
Proporción DNA/RNA	1/1	3/1
Proporción Membrana Externa	2/1	1/1
Residuos cisteína	Aumentados	Disminuidos
División celular	Inactivo	Activo (Fisión binaria)

Característica	Cuerpo elemental	Cuerpo reticulado
Metabólicamente	Inactivo	Activo
Espacio donde puede sobrevivir	Medio extracelular	Medio intracelular
Endocitosis celular	Induce	No induce
Síntesis ATP	Producen ATP, dependientes de la Glucosa-6-fosfato (G6P)	Dependen ATP exógeno
Etapas de Infección	Infectante	Replicación intracelular

5.2 Componentes importantes CMEM y adhesión

El complejo de la membrana externa de CE garantiza la supervivencia de CE en el medio extracelular. Este complejo está conformado por distintos componentes estructurales que también pueden cumplir funciones como adhesinas, en los que destacan principalmente: MOMP, OmcB, LPS/LOS y PMP's.

Proteína principal de membrana externa/CT681

La proteína principal de membrana externa está codificada por el gen OmpA, como se mencionó anteriormente. Esta proteína está en mayor proporción en CMEM y cumple un papel fundamental en *C. trachomatis*, dado que está involucrada en la unión, la internalización y la prevención de la fusión fagolisosómica. Por otra parte cuenta con una composición antigénica-inmunomoduladora (Wyllie et al, 2020) y la secuencia de aminoácidos que la compone es variable en cada serovar de *C. trachomatis*. Asimismo, la cantidad de ellos puede aumentar o disminuir las funciones que ejerce (Guerra et al, 201). Se puede encontrar en dos estructuras diferentes las cuales se relacionan con una función específica: como estructura trimérica su función en CE es de adhesión con el respectivo receptor celular (Tabla 2); y estructura monomérica tiene función de porina en CR, que facilita la

entrada de ATP exógeno y la permeabilidad de nutrientes. El tamaño de los poros que se pueden formar es de aproximadamente 2 nm de diámetro (Sun, Pal, Sarcon, Kim, Sugawara, Nikaido, Cocco, Peterson y de la Maza, 2020).

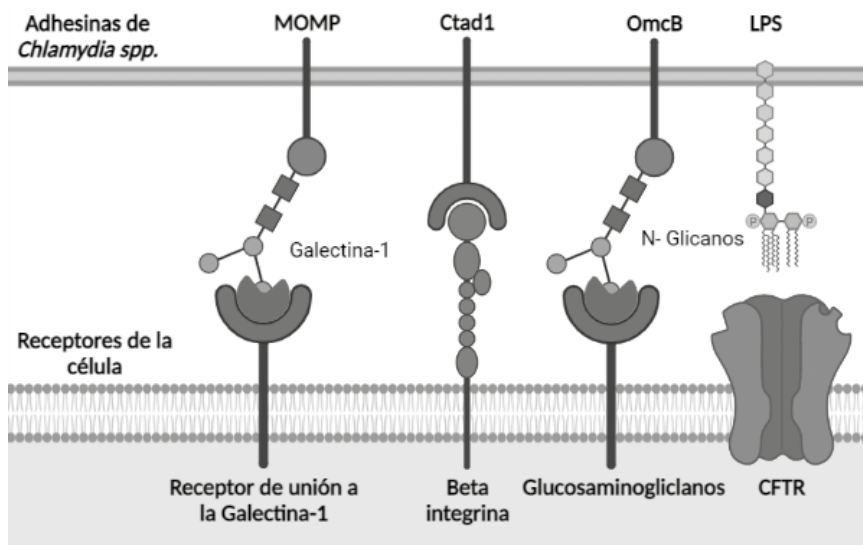
OmcB

La proteína OmcB de *C.trachomatis* es un polipéptido de membrana externa rico en cisteína, se considera como la segunda proteína con más abundancia en CMEC (Alonso et al., 2021) y tiene importantes propiedades funcionales: como proteína estructural; está involucrada en la conversión de CR en replicación a CR y como función antigénica; se le atribuye la inducción de respuesta humoral, específicamente de anticuerpos tanto en humanos como en animales (Fadel y Eley, 2007).

LOS (lipooligosacáridos) y LPS (lipopolisacáridos)

Los lipooligosacáridos (LOS) y los lipopolisacáridos (LPS) hacen parte de la membrana externa de la bacteria (Figura 2) y junto con la proteína MOMP son los componentes con mayor actividad antigénica. Los LPS se considera un antígeno termoestable presente en toda la familia de la bacteria y tiene relación con la viabilidad. Paralelamente, a diferencia de LPS los LOS tiene carencia del antígeno O, perdiendo así su componente inmunogénico. En la *Chlamydia spp* se demostró que es esencial para que el CR logre su transición a CE y puede generar estabilidad en la membrana externa, además que la inhibición de LPS y LOS no induce la formación de formas aberrantes (FA) (Nguyen et al., 2011; Rund, 1999).

Figura 2. Interacciones Hospedero-Patógeno importantes para internalización de *Chlamydia trachomatis* a la célula hospedera



Los LPS (lipopolisacáridos), MOMP (proteína principal de membrana externa), CFTR (regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística-un canal aniónico epitelial apical). Fuente: autoría propia realizado en Biorender.

PMP'S (proteínas de membrana polimórfica)

Las PMPs son una familia de proteínas auto transportadoras secretadas de tipo V, tienden a tener un alto grado de diversidad entre ellas mismas (>50%) y están presentes en todas las especies de *Chlamydia spp.* Su número es variable entre especies, puesto que *C. pneumoniae* y *C. psittaci* tienen 21 de estas proteínas, mientras que *C. trachomatis* cuenta con tan solo 9 proteínas, (Alonso et al., 2021; Liu et al., 2020). Su síntesis se lleva a cabo en las últimas fases del ciclo de desarrollo y consideradas tanto proteínas auto transportadoras como adhesinas (Tabla 2).

Cuando los CE se han adherido a la célula hospedera inyectan unas proteínas conocidas como proteínas efectoras, a través de un sistema de secreción conocido como sistema de secreción de tipo III pre-sintetizados (T3SS) (Figura 1.). Favoreciendo de esta forma la interacción CE-célula, por una parte de los efectores inician reordenamientos citoesqueléticos para facilitar la internalización, se inhibe la fusión del endosoma con el lisosoma y/o se inicia la señalización mitogénica para establecer un estado anti apoptótico.

5.3 Internalización

La entrada de *Chlamydia* en células está mediada por la reorganización del citoesqueleto de actina, el cuál es dependiente de GTPasas (Cossé et al., 2016), según Carabeo (Carabeo et al., 2007). La entrada es sostenida por una polimerización de actina discreta y transitoria, logrando impulsar la absorción de la partícula en una vesícula delimitada por una membrana apretada, desconectada del medio extracelular. Rac1 activado (miembro de la familia de GTPasas) recluta factores promotores de nucleación, como WAVE2, Abi-1, Arp 2 y 3 (Carabeo et al., 2007), indispensables para lograr la reorganización de actina inducida por *C. trachomatis*.

Cuando se generó la interacción entre CE y la célula, CE se inyectó un sistema de secreción de tipo III (T3SS) (Figura 3) liberando rápidamente un grupo de proteínas efectoras que entran en contacto con los compartimientos celulares. Una de las principales proteínas secretadas es la proteína TarP (fosfoproteína de reclutamiento de actina translocada) (Jewett et al., 2006), sometida a fosforilación por una quinasa de la célula hospedera y está asociada espacial y temporalmente con el secuestro de actina en el sitio de invasión de CE. También puede llegar a nuclear directamente la polimerización de actina a través de un imitador del dominio de unión a actina WH2, esto lleva a la participación de factores de intercambio de nucleótidos de guanina Rac1 y, a su vez, sigue promoviendo la activación de Rac1 (Carabeo et al., 2007).

De este modo, la entrada de la bacteria se compone de procesos complejos y se necesita la activación de cascadas de proteínas adaptadoras presentes en el citoplasma de la célula, como proteínas tirosina quinasas, la familia de las GTPasas (Rho A-C, Rac1, Cdc4, Familia Rho) y proteínas efectoras sintetizadas por la bacteria como lo son la TarP fomentando la remodelación sinérgica del citoesqueleto de actina para facilitar la absorción del patógeno.

5.4 Adhesinas/ligando

Diferentes adhesinas han sido encontradas a causa de que son claves en el proceso de invasión de *Chlamydia*, mencionadas en la Tabla 3, con cada uno de los ligandos encontrados hasta la fecha (Tabla 3).

Tabla 3. Adhesinas/ligandos de *Chlamydia spp.*, con sus respectivos receptores de la célula hospedera que facilitan la entrada de la bacteria a la célula.

Componente/ligando de adhesión o infección de <i>Chlamydia</i>	Receptor de la célula hospedera	Referencias
MOMP unido a Oligosacáridos	Receptor IGF2/ Receptor de unión a la galectina beta	(Lujan et al., 2018; Bugalhao et al., 2019).
GroEL-1	Desconocido	(Hegemann et al., 2012).
LPS	CFTR	(Ajonuma et al., 2014).
OmcB	GAG	(Ajonuma et al., 2014; Becker et al., 2014; Stallman et al., 2015).
Pmps	EGFR	(Elwell et al., 2008).
Ctd-1	Beta integrina	(Yang et al., 2019).
Desconocido	PDGFR	(Bugalhao et al., 2019; Igietseme et al., 2020; Moelleken et al., 2007).

Componente/ligando de adhesión o infección de <i>Chlamydia</i>	Receptor de la célula hospedera	Referencias
Desconocido	FGFR	(Hegemann et al., 2012; Elwell et al., 2016).
ArtJ	Desconocido	(Hegemann et al., 2012).

CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), GAG (glucosaminoglicanos), EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), PDGFR (factor de crecimiento derivado de plaquetas). Fuente: elaboración propia.

NF-T₃SS (el sistema de secreción de tipo III no flagelar)

Una estructura compleja que comparten varias bacterias Gram-negativas incluida *C. trachomatis* es el sistema de secreción de tipo III NF, que es un factor de virulencia compuesto por más de 20 proteínas (la estructura formada se conoce como inyectisoma). Tiene como función principal ser puente entre el CE y la célula para que la bacteria pueda secretar y translocar proteínas directamente al citoplasma de la célula sin pasar por medio extracelular (Coburn et al., 2007). Las proteínas secretadas tienen diferentes funciones que facilitan el progreso de la infección. En la *C. trachomatis* las funciones se centran en la interferencia y reestructuración del citoesqueleto de la célula hospedera para promover la adhesión y la invasión, interferencia con los mecanismos de tráfico de nutrientes y metabolitos, la citotoxicidad, el mimetismo molecular, la disfunción celular y la evasión de la respuesta inmune (Nans et al., 2015; Dai et al., 2014).

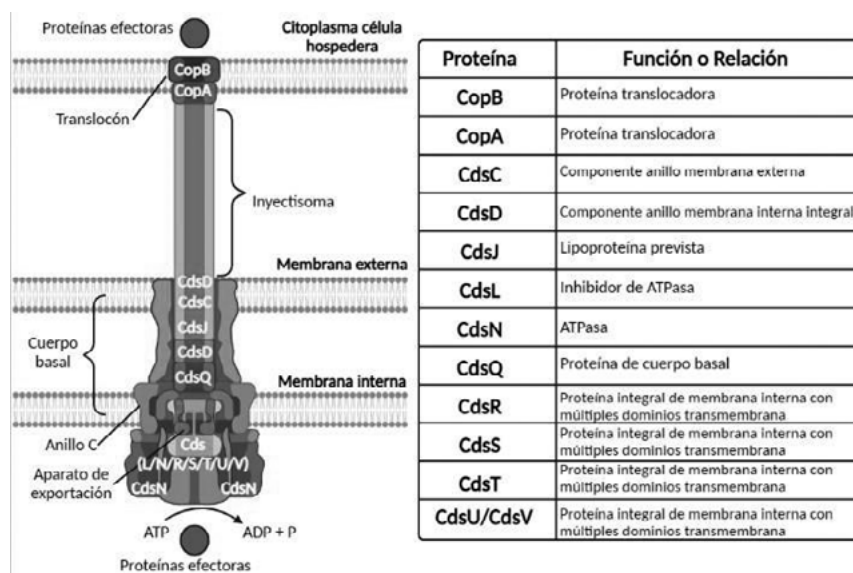
Aunque en la actualidad se desconocen varios conceptos y características del sistema T₃SS de la *C. trachomatis*, a causa de su rasgo como microorganismo intracelular se han propuesto mecanismos moleculares en los que el T₃SS secreta proteínas efectoras (Mueller, Plano y Fields, 2014). Moulder James sugirió la posibilidad de que el sistema esté

regulado por enlaces disulfuro, como se ha hablado anteriormente, el CE está envuelto por una gran cantidad de enlaces disulfuro que se van reduciendo a medida que CE hace la transición a CR. En el caso del T3SS, los enlaces disulfuro permiten una mayor estabilidad y rigidez estructural del injectisoma para establecer el contacto con la célula (Moulder, 1991).

En resumen, el T3SS funciona como una jeringa molecular la cual permite a la bacteria liberar proteínas de invasión. La jeringa esta compuesta de varias proteínas (Figura 3) que operan bajo la interacción de las mismas macromoléculas generada por interrelaciones específicas de la membrana interna y externa de la bacteria con la membrana de la célula.

La *C. trachomatis* tiene una alta capacidad de expresar y secretar proteínas que le permiten seguir con su ciclo infectivo dentro de la célula hospedera, el grupo más prominente de estas proteínas secretadas se encargan de mediar la interacción entre la bacteria con la célula hospedera. A este grupo se conoce como las proteínas de membrana de inclusión (Inc's) (Tabla 4), las cuales se distinguen por estar localizadas en la membrana de inclusión y cada una tiene un dominio hidrofóbico bilobulado único con un rango aproximado de 50 a 80 aminoácidos (Rocket et al., 2002). En la actualidad, se han identificado entre 36 a 107 proteínas Incs y su variación se asocia a la especie del género; para *C. trachomatis* se han descubierto 36. (Elwell et al., 2016; Bugalhao et al., 2019).

Figura 3. Estructura del sistema de secreción tipo III y las principales proteínas que lo componen



El sistema T3SS NF de *C. trachomatis* inicialmente interactúa con la membrana interna y externa de la bacteria y consta de estructuras anulares las cuales están presumiblemente unidas por una estructura periplásmica. El cuerpo basal se asocia a través de una aguja extracelular con dos proteínas translocadoras (CopA y CopB) en forma de canal ensamblada con la membrana plasmática de la célula hospedera. La energía requerida para el acoplamiento y la traslocación de los sustratos (proteínas liberadas) es proporcionada por una proteína ATPasa (CsdN/Flil) y la encargada de inhibir la acción de CsdN, es CdsL que junto con CdsR, CdsS, CdsT, CdsU y CdsV generan un complejo relacionado a la membrana interna de la bacteria. En la actualidad existen otros sistemas de secreción de Tipo III relacionadas con el movimiento de la bacteria, a diferencia de ese sistema el T3SS NF es asociado sólo a traslocación cuenta con un anillo C citoplasmático (complejo de proteínas en las que se encuentran FlhA, FlhB, FlhC, FlhD, FlhE, FlhF, FlhG, FlhH, FlhI, FlhJ, FlhK, FlhL, FlhM, FlhN, FlhO, FlhP, FlhQ, FlhR, FlhS, FlhT, FlhU, FlhV, FlhW, FlhX, FlhY, FlhZ, FlhAA, FlhAB, FlhAC, FlhAD, FlhAE, FlhAF, FlhAG, FlhAH, FlhAI, FlhAJ, FlhAK, FlhAL, FlhAM, FlhAN, FlhAO, FlhAP, FlhAQ, FlhAR, FlhAS, FlhAT, FlhAU, FlhAV, FlhAW, FlhAX, FlhAY, FlhAZ, FlhBA, FlhBB, FlhBC, FlhBD, FlhBE, FlhBF, FlhBG, FlhBH, FlhBI, FlhBJ, FlhBK, FlhBL, FlhBM, FlhBN, FlhBO, FlhBP, FlhBQ, FlhBR, FlhBS, FlhBT, FlhBU, FlhBV, FlhBW, FlhBX, FlhBY, FlhBZ, FlhCA, FlhCB, FlhCC, FlhCD, FlhCE, FlhCF, FlhCG, FlhCH, FlhCI, FlhCJ, FlhCK, FlhCL, FlhCM, FlhCN, FlhCO, FlhCP, FlhCQ, FlhCR, FlhCS, FlhCT, FlhCU, FlhCV, FlhCW, FlhCX, FlhCY, FlhCZ, FlhDA, FlhDB, FlhDC, FlhDD, FlhDE, FlhDF, FlhDG, FlhDH, FlhDI, FlhDJ, FlhDK, FlhDL, FlhDM, FlhDN, FlhDO, FlhDP, FlhDQ, FlhDR, FlhDS, FlhDT, FlhDU, FlhDV, FlhDW, FlhDX, FlhDY, FlhDZ, FlhEA, FlhEB, FlhEC, FlhED, FlhEE, FlhEF, FlhEG, FlhEH, FlhEI, FlhEJ, FlhEK, FlhEL, FlhEM, FlhEN, FlhEO, FlhEP, FlhEQ, FlhER, FlhES, FlhET, FlhEU, FlhEV, FlhEW, FlhEX, FlhEY, FlhEZ, FlhFA, FlhFB, FlhFC, FlhFD, FlhFE, FlhFF, FlhFG, FlhFH, FlhFI, FlhFJ, FlhFK, FlhFL, FlhFM, FlhFN, FlhFO, FlhFP, FlhFQ, FlhFR, FlhFS, FlhFT, FlhFU, FlhFV, FlhFW, FlhFX, FlhFY, FlhFZ, FlhGA, FlhGB, FlhGC, FlhGD, FlhGE, FlhGF, FlhGG, FlhGH, FlhGI, FlhGJ, FlhGK, FlhGL, FlhGM, FlhGN, FlhGO, FlhGP, FlhGQ, FlhGR, FlhGS, FlhGT, FlhGU, FlhGV, FlhGW, FlhGX, FlhGY, FlhGZ, FlhHA, FlhHB, FlhHC, FlhHD, FlhHE, FlhHF, FlhHG, FlhHH, FlhHI, FlhHJ, FlhHK, FlhHL, FlhHM, FlhHN, FlhHO, FlhHP, FlhHQ, FlhHR, FlhHS, FlhHT, FlhHU, FlhHV, FlhHW, FlhHX, FlhHY, FlhHZ, FlhIA, FlhIB, FlhIC, FlhID, FlhIE, FlhIF, FlhIG, FlhIH, FlhII, FlhIJ, FlhIK, FlhIL, FlhIM, FlhIN, FlhIO, FlhIP, FlhIQ, FlhIR, FlhIS, FlhIT, FlhIU, FlhIV, FlhIW, FlhIX, FlhIY, FlhIZ, FlhJA, FlhJB, FlhJC, FlhJD, FlhJE, FlhJF, FlhJG, FlhJH, FlhJI, FlhJJ, FlhJK, FlhJL, FlhJM, FlhJN, FlhJO, FlhJP, FlhJQ, FlhJR, FlhJS, FlhJT, FlhJU, FlhJV, FlhJW, FlhJX, FlhJY, FlhJZ, FlhKA, FlhKB, FlhKC, FlhKD, FlhKE, FlhKF, FlhKG, FlhKH, FlhKI, FlhKJ, FlhKK, FlhKL, FlhKM, FlhKN, FlhKO, FlhKP, FlhKQ, FlhKR, FlhKS, FlhKT, FlhKU, FlhKV, FlhKW, FlhKX, FlhKY, FlhKZ, FlhLA, FlhLB, FlhLC, FlhLD, FlhLE, FlhLF, FlhLG, FlhLH, FlhLI, FlhLJ, FlhLK, FlhLL, FlhLM, FlhLN, FlhLO, FlhLP, FlhLQ, FlhLR, FlhLS, FlhLT, FlhLU, FlhLV, FlhLW, FlhLX, FlhLY, FlhLZ, FlhMA, FlhMB, FlhMC, FlhMD, FlhME, FlhMF, FlhMG, FlhMH, FlhMI, FlhMJ, FlhMK, FlhML, FlhMM, FlhMN, FlhMO, FlhMP, FlhMQ, FlhMR, FlhMS, FlhMT, FlhMU, FlhMV, FlhMW, FlhMX, FlhMY, FlhMZ, FlhNA, FlhNB, FlhNC, FlhND, FlhNE, FlhNF, FlhNG, FlhNH, FlhNI, FlhNJ, FlhNK, FlhNL, FlhNM, FlhNN, FlhNO, FlhNP, FlhNQ, FlhNR, FlhNS, FlhNT, FlhNU, FlhNV, FlhNW, FlhNX, FlhNY, FlhNZ, FlhOA, FlhOB, FlhOC, FlhOD, FlhOE, FlhOF, FlhOG, FlhOH, FlhOI, FlhOJ, FlhOK, FlhOL, FlhOM, FlhON, FlhOO, FlhOP, FlhOQ, FlhOR, FlhOS, FlhOT, FlhOU, FlhOV, FlhOW, FlhOX, FlhOY, FlhOZ, FlhPA, FlhPB, FlhPC, FlhPD, FlhPE, FlhPF, FlhPG, FlhPH, FlhPI, FlhPJ, FlhPK, FlhPL, FlhPM, FlhPN, FlhPO, FlhPP, FlhPQ, FlhPR, FlhPS, FlhPT, FlhPU, FlhPV, FlhPW, FlhPX, FlhPY, FlhPZ, FlhQA, FlhQB, FlhQC, FlhQD, FlhQE, FlhQF, FlhQG, FlhQH, FlhQI, FlhQJ, FlhQK, FlhQL, FlhQM, FlhQN, FlhQO, FlhQP, FlhQQ, FlhQR, FlhQS, FlhQT, FlhQU, FlhQV, FlhQW, FlhQX, FlhQY, FlhQZ, FlhRA, FlhRB, FlhRC, FlhRD, FlhRE, FlhRF, FlhRG, FlhRH, FlhRI, FlhRJ, FlhRK, FlhRL, FlhRM, FlhRN, FlhRO, FlhRP, FlhRQ, FlhRR, FlhRS, FlhRT, FlhRU, FlhRV, FlhRW, FlhRX, FlhRY, FlhRZ, FlhSA, FlhSB, FlhSC, FlhSD, FlhSE, FlhSF, FlhSG, FlhSH, FlhSI, FlhSJ, FlhSK, FlhSL, FlhSM, FlhSN, FlhSO, FlhSP, FlhSQ, FlhSR, FlhSS, FlhST, FlhSU, FlhSV, FlhSW, FlhSX, FlhSY, FlhSZ, FlhTA, FlhTB, FlhTC, FlhTD, FlhTE, FlhTF, FlhTG, FlhTH, FlhTI, FlhTJ, FlhTK, FlhTL, FlhTM, FlhTN, FlhTO, FlhTP, FlhTQ, FlhTR, FlhTS, FlhTT, FlhTU, FlhTV, FlhTW, FlhTX, FlhTY, FlhTZ, FlhUA, FlhUB, FlhUC, FlhUD, FlhUE, FlhUF, FlhUG, FlhUH, FlhUI, FlhUJ, FlhUK, FlhUL, FlhUM, FlhUN, FlhUO, FlhUP, FlhUQ, FlhUR, FlhUS, FlhUT, FlhUU, FlhUV, FlhUW, FlhUX, FlhUY, FlhUZ, FlhVA, FlhVB, FlhVC, FlhVD, FlhVE, FlhVF, FlhVG, FlhVH, FlhVI, FlhVJ, FlhVK, FlhVL, FlhVM, FlhVN, FlhVO, FlhVP, FlhVQ, FlhVR, FlhVS, FlhVT, FlhVU, FlhVV, FlhVW, FlhVX, FlhVY, FlhVZ, FlhWA, FlhWB, FlhWC, FlhWD, FlhWE, FlhWF, FlhWG, FlhWH, FlhWI, FlhWJ, FlhWK, FlhWL, FlhWM, FlhWN, FlhWO, FlhWP, FlhWQ, FlhWR, FlhWS, FlhWT, FlhWU, FlhWV, FlhWW, FlhWX, FlhWY, FlhWZ, FlhXA, FlhXB, FlhXC, FlhXD, FlhXE, FlhXF, FlhXG, FlhXH, FlhXI, FlhXJ, FlhXK, FlhXL, FlhXM, FlhXN, FlhXO, FlhXP, FlhXQ, FlhXR, FlhXS, FlhXT, FlhXU, FlhXV, FlhXW, FlhXX, FlhXY, FlhXZ, FlhYA, FlhYB, FlhYC, FlhYD, FlhYE, FlhYF, FlhYG, FlhYH, FlhYI, FlhYJ, FlhYK, FlhYL, FlhYM, FlhYN, FlhYO, FlhYP, FlhYQ, FlhYR, FlhYS, FlhYT, FlhYU, FlhYV, FlhYW, FlhYX, FlhYY, FlhYZ, FlhZA, FlhZB, FlhZC, FlhZD, FlhZE, FlhZF, FlhZG, FlhZH, FlhZI, FlhZJ, FlhZK, FlhZL, FlhZM, FlhZN, FlhZO, FlhZP, FlhZQ, FlhZR, FlhZS, FlhZT, FlhZU, FlhZV, FlhZW, FlhZX, FlhZY, FlhZZ).

6. Proteínas de inclusión

Las proteínas de inclusión de *C. trachomatis* se clasifican en tres grupos y su agrupación depende de los respectivos niveles de ARN mensajero (ARNm) durante el ciclo de desarrollo de la bacteria. Donde las proteínas Inc's de ciclo temprano cuentan con niveles más altos de ARNm entre 2-6h hpi, Inc's de ciclo intermedio niveles más altos de ARNm entre 6-20 hpi y los Inc's de ciclo tardío niveles más altos de ARNm después de 20 hpi (Bugalhao et al., 2019).

Tabla 4. Proteínas de inclusión de *C. trachomatis*

Proteína Inc (Cepa D/UW-3 / CX)	Nivel de expresión	Función	Referencias
CT005/IncV	Temprano	Enlaza la inclusión para facilitar el transporte al retículo endoplasmático.	(Almeida et al., 2018).
CT006	Temprano	Interacciona con la proteína tirosina quinasa 7 (PTK7), manipula las gotas lipídicas y facilita su internalización a la inclusión.	(Almeida et al., 2020).
CT101/MrcA	Medio	Regula formación de extrusión, interactúa con el receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 3 (ITPR3).	(Nguyen et al., 2018).
CT115/IncD	Temprano	Facilita el transporte de lípidos de la célula hospedera y mejora el metabolismo de la bacteria.	(Derré et al., 2011).
CT116/IncE	Temprano	Se une y recluta proteínas Nexinas de la célula hospedera, para promover la formación de la inclusión y controlar qué tipos de proteínas y moléculas grasas se asocian con ella.	(Paul et al., 2017; Aeberhard et al., 2015).

Capítulo II - Conociendo el ciclo de vida de *chlamydia trachomatis*

Proteína Inc (Cepa D/UW-3 / CX)	Nivel de expresión	Función	Referencias
CT117/ IncF	Temprano	Interacciona con otras proteínas Inc.	(Olson et al., 2021).
CT118/ IncG	Temprano	Interacciona con la proteína 14-3-3 β de la célula.	(Scidmore y Hackstadt, 2008).
CT119/Inca	Medio	Fusión de inclusión y regula el tráfico vesicular de la célula.	(Hackstadt et al., 2001).
CT134	Indefinido	Formación junto con CT135 de operón bicistrónico, también es estable en todos los serovares de <i>C. trachomatis</i> .	(Bonner et al., 2015; Sturdevant et al., 2020).
CT135	Temprano	Formación junto con CT134 de operón bicistrónico, es altamente polimórfico entre los serovares de <i>C. trachomatis</i> .	(Bonner et al., 2015; Sturdevant et al., 2020).
CT147	Indefinido	Desconocido.	(Bugalhao et al., 2019 pp. 20-58).
CT179	Indefinido	Desconocido.	(Bugalhao et al., 2019; Li et al., 2020).
CT192	Temprano	Interactúa con la dineína, posiblemente imita la actividad de unión de carga para unir la inclusión a la dineína y/o centrosomas.	(Gitsels et al., 2019).
CT222	Medio	Proteína primaria que facilita interacción entre otras Inc's para la formación de complejos proteicos.	(Gauliard et al., 2015).
CT223/IPAM	Medio	Modulación de la red de microtúbulos e inhibe de la citocinesis de la célula hospedera.	(Dumoux et al., 2015; Alzhanov et al., 2009).
CT224	Medio	Inhibición de citocinesis.	(Alzhanov, Weeks, Burnett y Rockey, 2009).

Continúa.

Chlamydia spp: Aspectos generales, ciclo de vida, tratamientos y diagnóstico

Proteína Inc (Cepa D/UW-3 / CX)	Nivel de expresión	Función	Referencias
CT225	Medio	Inhibición de citocinesis.	(Alzhanov, Weeks, Burnett y Rockey, 2009).
CT226	Medio	Interacciona con la proteína tropomodulina-3 (TMOD3) la cual está involucrada en el reclutamiento de actina dentro de la célula, y es responsable de la integridad estructural tanto de la célula como de la inclusión.	(Pruitt, 2020).
CT227	Tardío	Desconocido.	(Bugalhao et al., 2019; Li et al., 2020).
CT228	Medio	Recluta elementos de la vía de la miosina fosfatasa para la regulación de los mecanismos de liberación al final del ciclo de desarrollo.	(Lutter et al., 2013).
CT229/CpoS	Temprano	Control de la estabilidad de la inclusión y / o muerte de la célula huésped, recluta Rab GTPasas y efectores Rab en la periferia de la inclusión para promover la infección.	(Rzomp et al., 2020).
CT232/IncB	Temprano	Desconocido.	(Bugalhao et al., 2019).
CT233/IncC	Temprano	Interacción con otras proteínas Incs para generar complejos proteicos.	(Gauliard et al., 2015).
CT249	Temprano	Ciclo celular, división y apoptosis.	(Li et al., 2020; Mirrashidi, 2015).
CT288	Medio	Interactúa y modula la proteína centrosomal humana CCDC146.	(Almeida, 2018).
CT345	Medio	Desconocido.	(Bugalhao et al., 2019).

Capítulo II - Conociendo el ciclo de vida de *chlamydia trachomatis*

Proteína Inc (Cepa D/UW-3 / CX)	Nivel de expresión	Función	Referencias
CT358	Medio	Proteína de membrana, se expresa a partir de las 12h de infección.	(Zhong-Yu et al., 2009).
CT383	Medio	Modulación de la estabilidad de la membrana de inclusión.	(Rahnama y Fields, 2018).
CT440	Medio	Proteína de membrana, se expresa a partir de las 12h de infección.	(Zhong-Yu et al., 2011).
CT442/CrpA	Medio	Apoptosis.	(Mirrashidi, 2015).
CT449	Medio	Ciclo celular, división y actividad en mitocondria.	(Mirrashidi, 2015).
CT483	Indefinido	Desconocido.	(Bugalhao et al., 2019),
CT565	Indefinido	Desconocido.	(Bugalhao et al., 2019).
CT618	Indefinido	Proteína de membrana, se expresa a partir de las 12-24h de infección.	(Spaeth, Chen y Valdivia, 2009).
CT813/InaC	Medio	Modulación de modificaciones postraduccionales de microtúbulos y de la redistribución de F-actina y Golgi alrededor de la inclusión, adicionalmente es capaz de inducir respuesta inmune por interacciones intracelulares con la célula hospedera.	(Bugalhao et al., 2019; Chen et al., 2020).
CT850	Medio	Interactúa con la subunidad 1 de la cadena ligera de dineína y facilita el transporte al centro organizador de microtúbulos (MTOC).	(Mital et al., 2015).

Fuente: tomado y modificado de Bugalhão y cols. (2019).

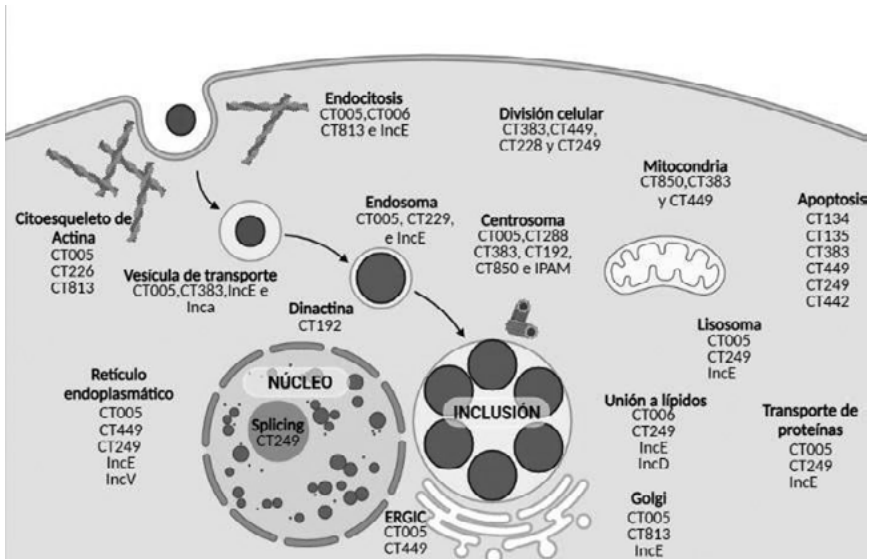
7. Multiplicación y división del CR mediante fisión binaria y conversión a CE

7.1 Formación inclusión

Cuando los cuerpos elementales que lograron infectar la célula son envueltos en un compartimiento unido a la membrana conocido como inclusión (6-8 hpi) (Tabla 1), se llega a dar dentro de la inclusión la transición del cuerpo elemental al cuerpo reticulado metabólicamente activo. Esta inclusión se disocia rápidamente de la vía endolisosómica, evitando la fusión lisosomal (Bastidas et al., 2013) y utiliza los microtúbulos como material de desplazamiento hasta el centro organizador de microtúbulos (MTOC) (Figura 1) de una manera dependiente de la dineína pero independiente de la dinamitina p50, ya que en esta ubicación hay una mayor facilidad de interaccionar con compartimientos ricos en nutrientes (Mehlitz y Rudel, 2013). Se sugiere que el CT850 se une directamente a la cadena ligera 1 de dineína (DYNLT1) para permitir el tráfico de la inclusión al MTOC (Mital et al., 2015). Debido a la fragilidad que tiene la inclusión, se hace necesario preservar su estabilidad e integridad. Para ello, la F-actina y los filamentos intermedios rodean la inclusión en forma de andamio, el reclutamiento y el ensamblaje de F-actina se realiza mediante Rhoa GTPasas, septinas, señalización de EGFR y CT813 (Figura 4). Se sospecha que varias proteínas Inc's reclutan Rhoa, para facilitar el ensamblaje de F-actina y a su vez, la F-actina recluta proteínas de filamentos intermedios a través de moléculas enlazadoras. Además, los microtúbulos se reorganizan en la superficie de la inclusión para crear una estructura compleja (Liu et al., 2020; Jewet et al., 2006; Elwell et al., 2008; Gitsels et al., 2019; Chen et al., 2020). En *C. trachomatis* las inclusiones formadas tienden a una deformación en la membrana posiblemente causada por IncE, encargada de reclutar proteínas relacionadas a la actividad de tubulación como las proteínas de clasificación de nexina (SNX) SNX5 y SNX6, puesto que estas proteínas son indispensables para la deformación de

la membrana y génesis de túbulos. No obstante, también modulan la degradación endocítica y lisosómica por ello, se sugiere que el reclutamiento de las proteínas SNX va más allá de facilitar la infección, lo que busca es evitar la destrucción del microorganismo (Paul et al., 2017; Aeberhard et al., 2015; Mirrashidi et al., 2015). Cuando la inclusión llega al centrosoma, el cuerpo reticulado comienza su proceso de división utilizando metabolitos de la bacteria y liberando proteínas de inclusión.

Figura 4. Relación de las proteínas Inc con la célula.
Fuente: tomado y modificado de Mirrashidi y cols (2015)



8. Principales funciones de las proteínas Inc's

8.1 Modulación tráfico vesicular de la célula hospedera

La bacteria al encontrarse en un compartimiento intravacuolar, secreta las proteínas de inclusión encargadas de manipular el tráfico vesicular de la célula hospedera. Ya sea como supervivencia, evitando la ruta fagolisosómica conductora a la destrucción del microorganismo, así como también para intervenir con las vesículas de la célula con el fin de contener los nutrientes indispensables para su desarrollo y transición dentro de la inclusión formada. Se ha reportado actividad significativa de IncA, IncV, IncE, CpoS y CT383 como principales proteínas Inc's interviotoras en esta intercepción de nutrientes (Elwell et al., 2016; Rahnama et al., 2018; Hackstadt et al., 1997).

8.2 Estabilidad de la membrana y control de la muerte celular

Como mecanismo para mantenerse intacta en la célula *C. trachomatis*, debe evitar estar libre en el citoplasma celular, y para lograrlo debe controlar la estabilidad de la inclusión donde se encuentra, las proteínas involucradas en este proceso son CpoS, IncC y CT383 (Tabla 5). De lo contrario, un proceso que desestabilice la inclusión facilitaría la lisis de la misma e induciría la muerte celular mediada por autofagia (Bugalhao et al., 2019). Estudios previos (Sixt et al., 2017; Weber et al., 2017) demostraron que la ausencia de CpoS activa una proteína transmembrana conocida como STING (estimulador de genes de tipo Interferón, siendo esta una molécula de señalización asociada al retículo endoplasmático (ER) que es indispensable para controlar la transcripción de múltiples genes proinflamatorios, en los que se destacan los interferones de tipo 1. Por lo tanto, la activación de STING por ausencia de CpoS facilita

la destrucción del patógeno por un desencadenamiento de múltiples respuestas celulares (Barber et al., 2015; Sixt et al., 2017).

8.3 Modulación aparato de Golgi y citoesqueleto celular

La *C. trachomatis* manipula y remodela el citoesqueleto de la célula en diferentes etapas de su ciclo de desarrollo, para promover la redistribución del complejo de Golgi alrededor de la inclusión formada. Se ha descrito que las proteínas CT223/IPAM (proteína de inclusión que actúa sobre los microtúbulos) e InaC (proteína de membrana de inclusión asociada al ensamblaje de actina) participan en estos procesos (Dumoux et al., 2015; Alzhanov et al., 2009; Gauliard et al., 2015). La IPAM se encuentra localizado cerca al centrosoma (Figura 4) y permite la organización de los microtúbulos a partir de la unión con la proteína centrosomal CEP170, esto facilita la acumulación de microtúbulos alrededor de la inclusión, además se ha relacionado con la mejora de la morfología de la inclusión (Alzhanov et al., 2009). No obstante, también es necesaria la presencia de la F-actina en la acumulación que rodea la inclusión, a causa de que junto con los microtúbulos logran formar una estructura similar a una jaula. En la célula eucariota los factores de ribosilación de ADP (ARF) son pequeñas GTPasas, las cuales tienen gran variedad de funciones, en donde destaca la remodelación de actina y del complejo de Golgi. A causa de que están controlando la maduración cisternal, el tráfico vesicular y la composición de lípidos de la membrana a través de la asociación reversible de las membranas del complejo de Golgi convirtiéndolos así, en un blanco de acción de la bacteria. La proteína InaC recluta ARF 1 y 4 con el fin de generar modificaciones postraduccionales de microtúbulos para inducir una redistribución del aparato de Golgi alrededor de la inclusión (Wesolowski et al., 2017).

Durante las etapas de mitad del ciclo de desarrollo por *C. trachomatis*, el aparato de Golgi sufre un cambio conformacional en donde se fragmenta en mini pilas cuando rodea la inclusión, generando una

hipótesis que se relaciona con el aumento de la liberación de lípidos. Varias proteínas del huésped se han implicado en este proceso, incluyendo RAB6 y RAB11, ARF GTPasas, dinamina y caspasas inflamatorias (Elwell et al., 2016).

9. Proteínas no Inc secretadas fuera de la inclusión

En la *C. trachomatis* se han encontrado más de 20 proteínas las cuales en su mayoría están exentas de la inclusión, estas proteínas logran interactuar con varios organelos celulares con el fin de facilitar la infección y el ciclo de desarrollo de la bacteria. Entre los principales organelos se encuentra la membrana plasmática, el citoplasma y el núcleo (Jorgensen y Valdivia, 2020; Cunha et al., 2017; Kumar et al., 2006; Pennini et al., 2010).

Tabla 5. Proteínas no asociadas a inclusión de la bacteria

En ella no se tienen en cuenta las proteínas que conforman el T3SS (**Figura 3**). Posiblemente, existen más proteínas, pero la tabla sólo hace mención en las que se han detectado experimentalmente.

Proteína Inc (Cepa D/UW-3 /CX)	Función	Referencias
CT042/GlgX	Hidrolasa de glucógeno.	(Nicholson, 2020).
CT049/Pls1	Proteína asociada a membrana de inclusión, están relacionadas con el dominio pasajero de la proteína polimórfica PmpC, son altamente polimórficas entre las cepas de <i>C. trachomatis</i> .	(Jorgensen y Valdivia, 2020).
CT050/Pls2	Proteína asociada a membrana de inclusión, están relacionadas con el dominio pasajero de la proteína polimórfica PmpC, son altamente polimórficas entre las cepas de <i>C. trachomatis</i> .	(Jorgensen y Valdivia, 2020).
CT089/CopN	Regulador exportado de la secreción de tipo III.	(Fields y Hackstadt, 2002).

Capítulo II - Conociendo el ciclo de vida de *chlamydia trachomatis*

Proteína Inc (Cepa D/UW-3 /CX)	Función	Referencias
CT105/CteG	Subvierte y modula el transporte vesicular de la célula huésped.	(Pais et al., 2019).
CT142	Proteína localizada en el lumen de la inclusión, funciona como sustrato del sistema de secreción tipo III.	(Cunha et al., 2017).
CT143	Proteína localizada en el lumen de la inclusión, funciona como sustrato del sistema de secreción tipo III.	(Cunha et al., 2017).
CT144	Proteína localizada en el lumen de la inclusión, funciona como sustrato del sistema de secreción tipo III.	(Cunha et al., 2017).
CT156/Lda1	Proteína con afinidad por las gotas lipídicas de la célula y puede contribuir al reclutamiento de estas estructuras para la inclusión.	(Kumar et al., 2006).
CT156/Lda2	Proteína con afinidad por las gotas lipídicas de la célula y puede llegar a contribuir al reclutamiento de estas estructuras para la inclusión.	(Kumar et al., 2006).
CT311	Dirige la secreción de PhoA en la región periplásmica bacteriana.	(Lei et al., 2011).
CT456/TarP	Recluta y hace nucleación de actina para facilitar la entrada de los cuerpos elementales en la célula. Está fosforilada en residuos de tirosina y se propone que funcione de manera similar al receptor de intimina translocado de <i>E. Coli</i> enteropatógeno (Tir).	(Betts et al., 2009).
CT473/Lda3	Proteína con afinidad por las gotas lipídicas de la célula y puede contribuir al reclutamiento de estas estructuras para la inclusión.	(Kumar et al., 2006).
CT529/Cap1	Presente en la membrana de inclusión y está asociada a la obtención de gotas lipídicas.	(Spaeth et al., 2009).
CT620	Secreta en el citosol de la célula y se transloca al núcleo para favorecer la infección.	(Hobolt et al., 2009; Muschiol et al., 2011).

Continúa.

Chlamydia spp: Aspectos generales, ciclo de vida, tratamientos y diagnóstico

Proteína Inc (Cepa D/UW-3 /CX)	Función	Referencias
CT621	Secreta en el citosol de la célula y se transloca al núcleo para favorecer la infección.	(Hobolt et al., 2009; Muschiol et al., 2011).
CT622/TaiP	Proteína de interacción ATG16L1 translocada, evita la restricción del crecimiento de la inclusión y evita la autofagia celular.	(Hamaoui et al., 2020).
CT694/TmeA	Secuestra el eje de remodelación de la actina N-WASP-ARP2 / 3 para facilitar la invasión celular.	(Faris et al., 2020).
CT695/TmeB	Desconocida, es secretada en varios puntos del ciclo celular.	(Mueller et al., 2015).
CT711	Es secretada en el citosol de la célula y se transloca al núcleo para favorecer la infección.	(Patton et al., 2016).
CT737/NUE	Proteína efectora nuclear para asociarse con la cromatina de la célula, además es una histona metiltransferasa que se dirige a las histonas H2B, H3 y H4 y se somete a autometilación.	(Pennini et al., 2010).
CT795	Proteína hipotética exclusiva asociada a generar fuertes respuestas inmunes de tipo humoral en serovares urogenitales.	(Skwor et al., 2010).
CT798/GlgA	(Glucógeno sintasa de <i>C. trachomatis</i>) se encuentra tanto en el citosol de la célula como en el lumen de la inclusión.	(Lu et al., 2013).
CT806/Ptr	Proteasa predicha necesaria para la recuperación del estrés inducido por IFN γ .	(Penzetta et al., 2019).
CT823/HtrA	Serina proteasa a 37°C con funciones en el periplasma de la bacteria, pero con función desconocida en el citosol de la célula huésped.	(Huston et al., 2007).
CT858/CPAF	Proteasa importante en múltiples aspectos de la patogénesis de <i>C. trachomatis</i> , incluida la inhibición de la apoptosis de la célula huésped y la degradación de factores de transcripción específicos del huésped importantes en la respuesta inmunológica.	(Betts et al., 2009).

Proteína Inc (Cepa D/UW-3 /CX)	Función	Referencias
CT867/ ChlaDUB2/Cdu2	Enzima desubiquitinante (DUB) que contribuye a la redistribución de Golgi en torno a la inclusión.	(Betts et al., 2009).
CT868/ ChlaDUB1/Cdu1	Enzima desubiquitinante (DUB) que contribuye a la redistribución de Golgi en torno a la inclusión e inhibe la señalización del factor nuclear NF kappa B y de la muerte de la célula huésped.	(Negrete et al., 2008; Bugalhao et al., 2019).
CT875/TepP	Proteína efectora más abundante secretada al principio de la infección, además, es importante en: La replicación bacteriana en serovares urogenitales, la activación de genes de IFN tipo I, el reclutamiento de PI3K y la proteína adaptadora de señalización CrkL a inclusiones y es susceptible a cambios postraduccionales como la fosforilación de tirosina por Src quinasas.	(Carpenter et al., 2017; Shan et al., 2014).

Fuente: tomado y modificado de Bugalhão y cols (2019).

10. Obtención de metabolitos

Como se mencionó al inicio, la *C. trachomatis* es un microorganismo intracelular obligado, es decir; que después de hacer la transición de CE al estadio de CR en donde es metabólicamente activo, su supervivencia depende únicamente de la célula. Para subsistir, la bacteria adquiere precursores biosintéticos derivados de la misma célula hospedera. En la actualidad, aún se desconocen algunos mecanismos o vías responsables que faciliten la adquisición de los derivados (Beatty, 2006). Aunque por la fisiología celular dentro del huésped más allá de la membrana de inclusión se encuentra el citoplasma de la célula. Este citoplasma se caracteriza por tener una alta concentración de nutrientes, es ahí donde varias proteínas no Inc´s ejercen su función, puesto que la jaula de microtúbulos y actina que protege la inclusión hace que la misma bacteria se disocie en gran medida del citoplasma del huésped. Las

proteínas no Inc's interaccionan con los organelos, un ejemplo de ello se encuentra en la intersección de la inclusión con vesículas originadas en la red trans-Golgi. La esfingomielina derivada del organelo y el colesterol destinado a la membrana plasmática se desvían a la inclusión y se incorporan en las membranas bacterianas (Beatty, 2020; Rzomp et al., 2020; Piper et al., 2008).

10.1 Cuerpos multivesiculares (MVB)

Los MVB son organelos endocíticos tardíos complejos esenciales en la liberación de proteínas y lípidos los cuales son destinados a la degradación lisosomal, al reciclaje y al aparato de Golgi (Rzomp et al., 2020). La membrana limitante de los MVB forma vesículas internas por invaginación, estas son ricas en ácido lisobisfosfatídico (LBPA) o fosfatidilinositol 3- fosfato (Beatty, 2020; Rzomp et al., 2020). Se sospecha que las vesículas enriquecidas con LBPA interfieren en la hidrólisis de los esfingolípidos y en la regulación del transporte de colesterol intracelular (Beatty y Klumperman, 2006). Una glicoproteína abundante en los MVB que circula entre los compartimientos del organelo y la vía exocítica, es la proteína de tetraspanina CD63 (Beatty y Klumperman, 2006). También se encuentra la proteína MLN64 la cual se une al colesterol para estimular la movilización del colesterol libre desde las vesículas donantes ricas en esterol hasta las membranas aceptoras (Beatty y Klumperman, 2006). Los CD63, MLN64 y LBPA se han encontrado dentro del lumen de la inclusión de *C. trachomatis*, esto sugiere que la bacteria utiliza MVB para replicarse dentro de la inclusión sin tener contacto con el citosol (Cocchiari y Valdivia, 2009; Robertson et al., 2009).

10.2 Gotas lipídicas (LD)

Son orgánulos compuestos principalmente de lípidos ubicuos neutros, su formación y acumulación en las células puede darse bajo múltiples mecanismos, siendo el principal consecuencia de la necesidad de

almacenar ácidos grasos. A diferencia de otros organelos, LD está rodeada de una sola capa externa de fosfolípidos (Sánchez Martínez, 2015). En la patogénesis de *C. trachomatis*, los LD se acoplan en la superficie de la membrana de inclusión, posterior a ello penetran la membrana y se asocian con los CR, la proteína de inclusión IncA se une con LD y se acumula en el lumen de la inclusión. Además, la proteína no Inc Lda3 también participa en la captura de LD y ayuda a la unión con la membrana de la inclusión; la captación de LD por la bacteria se da en beneficio propio para supervivencia y replicación bacteriana (Cocchiari et al., 2007).

10.3 Mitocondria

Las mitocondrias se asocian directamente con la inclusión y el agotamiento de la translocasa del complejo de membrana interna, y la translocasa de la membrana externa conocidos como TIM-TOM, que importan proteínas mitocondriales, estas proteínas podrían interrumpir e interferir la infección de *C. trachomatis* y otras especies del género. Sin embargo, se intuye que la bacteria adquiere metabolitos de energía para disminuir o contrarrestar el efecto de las señales que inducen apoptosis, siendo esta otra forma de manipular la célula y evadir la respuesta inmune (Cocchiari y Valdivia, 2009).

11. Multiplicación y división del CR mediante fisión binaria y conversión a CE

Los CR como estadio metabólicamente activo se dividen por fisión binaria y la inclusión se expande sustancialmente hasta llenar la mayor parte del citoplasma de la célula. Particularmente en *C. trachomatis* la infección de una sola célula por varios cuerpos elementales genera inclusiones individuales, fusionadas entre sí por fusión homotípica (Elwell et al., 2012).

Durante esta etapa, se provoca un crecimiento exponencial dentro de la inclusión hasta 100-1000 bacterias (Figura 1) con un tiempo de duplicación de 2-3 h que dura de ~12 a 20 horas (los serovares L de *C. trachomatis* tienen una velocidad de crecimiento mayor) (Tabla 1) (Alonso et al., 2021). En etapas tardías (~24 a 72 horas después de la infección por *C. trachomatis*), los CR pasan a cuerpos elementales de manera asincrónica, esto puede ser estimulado por su desprendimiento de la membrana de inclusión.

12. Liberación de CE de la célula huésped por lisis celular o por extrusión de la inclusión

La liberación de cuerpos elementales suele generarse por dos mecanismos mutuamente excluyentes: la lisis de la célula huésped o la extrusión de la inclusión (Figura 1), un proceso que se asemeja a la exocitosis, pero la liberación podrá depender de la serovariedad en el caso de *C. trachomatis*. Puesto que, los serovares L inducen a la lisis celular y muerte concomitante, mientras que en los serovares A-K no hay asociación con la muerte celular después de ser liberados a medio extracelular. Cuando el mecanismo se ocasiona por salida lítica, da como resultado la muerte de la célula huésped e implica la permeabilización de la membrana de inclusión, seguida de la permeabilización de la membrana nuclear y por último, la lisis de la membrana plasmática dependiente de calcio. Por otra parte, si se ocasiona por extrusión la célula huésped queda intacta y sólo implica un pequeño corte de la membrana seguido de la expulsión de la inclusión, cabe resaltar que este proceso requiere polimerización de actina (Alonso et al., 2012; Hybiske et al., 2007). Este mecanismo evita la liberación de contenidos inflamatorios y protege a los CE de la inmunidad del huésped, a su vez podría contribuir con la persistencia, ya que en algunas ocasiones los CE permanecen en la célula huésped.

13. Formación de cuerpos aberrantes

Como se mencionó anteriormente, la *Chlamydia spp.* tiene un comportamiento bifásico compuesto de dos estadios morfológicamente y metabólicamente diferentes. Sin embargo, bajo condiciones de estrés los cuerpos reticulados pueden entrar en un estado latente conocido como formas aberrantes (FA) (Figura 1), que se distinguen por no tener una capacidad infectiva ni replicativa, su actividad metabólica disminuye y hay un agrandamiento de los CR aparentemente por causa de una replicación continua del DNA sin división. Se han reportado gran variedad de estímulos inductores de la aparición de esta forma latente, por ejemplo: la adición de betalactámicos como la penicilina y el ácido clavulánico (pese a ser bacterias Gramnegativas carentes de peptidoglicano) (Kintner et al., 2014); antibióticos como la fosfomicina; la disminución de la cantidad de nutrientes como minerales esenciales: glucosa o aminoácidos como el triptófano y el tratamiento con interferón gamma (IFN-gamma); la coinfección del huésped con otros agentes patógenos de origen viral (López-Castro et al., 2012; Panzetta et al., 2019; Kintner et al., 2014; Wyrick et al., 2010). A pesar de ello, las FA son reversibles cuando el agente generador del estrés deja de estar presente y continúan su ciclo a cuerpos elementales normales. No obstante, la presencia de los FA se ha asociado a procesos infecciosos sistémicos y/o crónicos (Alonso et al., 2012; Panzetta et al., 2019).

14. Referencias bibliográficas

- Bayramova F, Jacquier N, Greub G. (2018). *Insight in the Biology of Chlamydia-Related Bacteria. Microbes and Infection*. Sitio web: doi.org/10.1016/j.micinf.2017.11.008.
- Becker E, Hegemann JH. (2014). *All Subtypes of the Pmp adhesin family are implicated in chlamydial virulence and show species-specific function*. Wiley Online Library Sitio web: doi.org/10.1002/mbo3.186

- Betts HJ, Wolf K, Fields KA. (2009). *Effector protein modulation of host cells: examples in the Chlamydia spp. arsenal*. *Current Opinion in Microbiology*. Sitio web: doi.org/10.1016/j.mib.2008.11.009.
- Beatty WL. (2020). *Late Endocytic Multivesicular Bodies Intersect the Chlamydial Inclusion in the Absence of CD63*. *ASM Journals Infection and Immunity*. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00129-08.
- Beatty WL. (2006). *Trafficking from CD63-Positive Late Endocytic Multivesicular Bodies is Essential for Intracellular Development of Chlamydia Trachomatis*. *J Cell Sci*. Sitio web: doi.org/10.1242/jcs.02733.
- Bonner C, Caldwell HD, Carlson JH, Graham MR, Kari L, Sturdevant GL, Tyler S, Zetner A, McClarty G. (2015). *Chlamydia trachomatis Virulence Factor CT135 is Stable in Vivo but Highly Polymorphic in Vitro*. 2021, *de Pathogens and Disease*. Sitio web: doi.org/10.1093/femspd/ftv043.
- Bugalhão JN, Mota LJ. (2019). *The Multiple Functions of the Numerous Chlamydia Trachomatis Secreted Proteins: the Tip of the Iceberg*. *Microb Cell* Sitio web: doi.org/10.15698/mic2019.09.691.
- Büttner D. (2012). *Protein Export According to Schedule: Architecture, Assembly, and Regulation of Type III Secretion Systems from Plant- and Animal-Pathogenic Bacteria*. *Microbiol Mol Biol Rev*. Sitio web: doi.org/10.1128/MMBR.05017-11.
- Carabeo RA, Dooley CA, Grieshaber SS, Hackstadt T. (2007). *Rac interacts with Abi-1 and WAVE2 to Promote an Arp2/3-Dependent Actin Recruitment During Chlamydial Invasion*.

Cellular Microbiology. Sitio web: doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00958.x

Carpenter V, Chen YS, Dolat L, Valdivia RH. (2017). *The Effector TepP Mediates Recruitment and Activation of Phosphoinositide 3-Kinase on Early Chlamydia trachomatis Vacuoles*. ASM Journals mSphere .Sitio web: doi.org/10.1128/mSphere.00207-17.

Cossé MM, Hayward RD, Subtil A. One Face of Chlamydia trachomatis: The Infectious Elementary Body. (2016). *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Sitio web: doi: 10.1007/82_2016_12.

Cocchiario JL, Kumar Y, Fischer ER, Hackstadt T, Valdivia RH. (2007). *Cytoplasmic lipid droplets are translocated into the lumen of the Chlamydia trachomatis parasitophorous vacuole*. PNAS. Sitio web: doi.org/10.1073/pnas.0712241105.

Cocchiario JL, Valdivia RH. (2009). New insights into Chlamydia intracellular survival mechanisms. *Cell Microbiol*. Sitio web: doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01364.x.

Coburn B, Sekirov I, Finlay BB. (2007). *Type III Secretion Systems and Disease*. *Rev. Clin Microbiol*. Sitio web: doi.org/10.1128/CMR.00013-07.

Chen C, Chen D, Sharma J, Cheng W, Zhong Y, Liu K, Jensen J, Shain R, Arulanandam B, Zhong G. (2006). *The Hypothetical Protein CT813 Is Localized in the Chlamydia trachomatis Inclusion Membrane and Is Immunogenic in Women Urogenitally Infected with C. trachomatis*. *ASM Journals Infection and Immunity*. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00081-06.

Chen YS, Bastidas RJ, Saka HA, Carpenter VK, Richards KL, Plano GV, Valdivia RH. (2014). *The Chlamydia trachomatis Type III*

Secretion Chaperone Slc1 Engages Multiple Early Effectors, Including TepP, a Tyrosine-phosphorylated Protein Required for the Recruitment of Crkl-II to Nascent Inclusions and Innate Immune Signaling. PLOS Pathogens. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.ppat.1003954.

Dai W, Li Z. (2014). *Conserved Type III Secretion System Exerts important roles in Chlamydia trachomatis.* Int J Clin Exp Pathol. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4203154/>.

da Cunha M, Pais SV, Bugalhão JN, Mota LJ. (2017). *The Chlamydia trachomatis type III secretion substrates CT142, CT143, and CT144 are secreted into the lumen of the inclusion.* PLOS ONE. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.pone.0178856.

Derré I, Swiss R, Agaisse H. (2011). *The Lipid Transfer Protein CERT Interacts with the Chlamydia Inclusion Protein IncD and Participates to ER-Chlamydia Inclusion Membrane Contact Sites.* PLOS Pathogens. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.ppat.1002092.

Dumoux M, Menny A, Delacour D, Hayward RD. (2015). *A Chlamydia effector recruits CEP170 to reprogram host microtubule organization.* J Cell Sci Sitio web: doi.org/10.1242/jcs.169318.

Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. (2016). *Chlamydia Cell Biology and Pathogenesis* PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE PROFESORES TIEMPO COMPLETO Y MEDIO TIEMPO DEL PROGRAMA EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS (2016 - 2020) Nat Rev Microbiol. Sitio web: doi.org/10.1038/nrmicro.2016.30.

Elwell CA, Ceesay A, Kim JH, Kalman D, Engel JN. (2008). *RNA Interference Screen Identifies Abl Kinase and PDGFR Signaling*

in Chlamydia trachomatis Entry. PLOS Pathogens. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.ppat.1000021.

Elwell CA, Engel JN. (2012). *Lipid Acquisition by Intracellular Chlamydiae*. *Cell Microbiol*. Sitio web: doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01794.x.

Fadel S, Eley A. (2007). *Chlamydia trachomatis OmcB Protein is a Surface-Exposed Glycosaminoglycan-Dependent Adhesin*. *Microbiology Society*. Sitio web: doi.org/10.1099/jmm.0.46801-0.

Faris R, McCullough A, Andersen SE, Moninger TO, Weber MM. (2020). *The Chlamydia Trachomatis Secreted Effector TmeA Hijacks the N-WASP-ARP2/3 Actin Remodeling Axis to Facilitate Cellular Invasion*. *Plos Pathogens*. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.ppat.1008878.

Fields KA, Hackstadt T. (2002). *Evidence for the secretion of Chlamydia trachomatis CopN by a type III secretion mechanism*. *Wiley Online Library*. Sitio web: doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.02212.x.

Gauliard E, Ouellette SP, Rueden KJ, Ladant D. (2015). *Characterization of Interactions Between Inclusion Membrane Proteins from Chlamydia Trachomatis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. Sitio web: doi.org/10.3389/fcimb.2015.00013.

Guerra-Infante FM, Basurto-Tranquilino M, de Haro-Cruz MJ, et al. (2011). Análisis genómico y aminoacídico del gen ompA del serotipo F de *Chlamydia trachomatis* aislado en México. *Revista de Investigación Clínica*. Sitio web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2011/nn115m.pdf>.

Gitsels A, Sanders N, Vanrompay D. (2019). *Chlamydial Infection from Outside to Inside*. *Front. Microbiol* Sitio web: doi.org/10.3389/fmicb.2019.02329.

- Hackstadt T, Scidmore-Carlson MA, Shaw EI, Fischer ER. (2001). *The Chlamydia Trachomatis IncA Protein is Required for Homotypic Vesicle Fusion*. 2021, de Wiley Online Library
Sitio web: doi.org/10.1046/j.1462-5822.1999.00012.x.
- Hamaoui D, Cossé MM, Mohan J, Lystad AH, Wollert T, Subtil A. (2020). *The Chlamydia effector CT622/TaiP Targets a Nonautophagy Related Function of ATG16L1*. PNAS. Sitio web: doi.org/10.1073/pnas.2005389117.
- Hackstadt T, Fischer ER, Scidmore MA, Rockey DD, Heinzen RA. (1997). *Origins and Functions of the Chlamydial Inclusion*. *Trends in Microbiology*, Sitio web: doi.org/10.1016/S0966-842X(97)01061-5.
- Hybiske K, Stephens RS. (2007). *Mechanisms of Host Cell Exit by the Intracellular Bacterium Chlamydia*. PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE PROFESORES TIEMPO COMPLETO Y MEDIO TIEMPO DEL PROGRAMA EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS (2016 - 2020)Proc Natl Acad Sci USA .Sitio web: doi.org/10.1073/pnas.0703218104.
- Hobolt-Pedersen AS, Christiansen G, Timmerman E, Gevaert K, Birkelund S. (2009). *Identification of Chlamydia Trachomatis CT621, A Protein Delivered Through the Type III Secretion System to the Host Cell Cytoplasm and Nucleus*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, Sitio web: doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00581.x.
- Huston WM, Swedberg JE, Harris JM, Walsh TP, Mathews SA, Timms P. (2007). *The Temperature Activated Htra Protease from Pathogen Chlamydia Trachomatis Acts as Both a Chaperone and Protease At 37 °C*. *FEBS Letters*. Sitio web: doi.org/10.1016/j.febslet.2007.06.039.

- Igietseme JU, Partin J, George Z, Omosun Y, Goldstein J, Joseph K, Ellerson D, Eko FO, Pohl J, Bandea C, Black CM. (2020). *Epidermal Growth Factor Receptor and Transforming Growth Factor β Signaling Pathways Cooperate to Mediate Chlamydia Pathogenesis*. *ASM Journals Infection and Immunity*. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00819-19.
- Jorgensen I, Valdivia RH. (2020). *Pmp-Like Proteins Pls1 and Pls2 Are Secreted into the Lumen of the Chlamydia trachomatis Inclusion*. PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE PROFESORES TIEMPO COMPLETO Y MEDIO TIEMPO DEL PROGRAMA EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS (2016 - 2020)PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE PROFESORES TIEMPO COMPLETO Y MEDIO TIEMPO DEL PROGRAMA EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS (2016 - 2020) *ASM Journals Infection and Immunity*. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00632-08.
- Johannes H. Hegemann, Katja Moelleken. (2012). *Chlamydial Adhesion and Adhesins*. *Wiley Online Library*. Sitio web: doi.org/10.1128/9781555817329.ch5.Jewett TJ, Fischer ER, Mead DJ, Hackstadt T. (2006). *Chlamydial TARP is a Bacterial Nucleator of Actin*. *Proc Natl Acad Sci USA*. Sitio web: doi.org/10.1073/pnas.0603044103
- Kintner J, Lajoie D, Hall J, Whittimore J, Schoborg RV. (2014). *Commonly Prescribed β -lactam Antibiotics Induce C. Trachomatis Persistence/Stress in Culture at Physiologically Relevant Concentrations*. *Front Cell Infect Microbiol*. Sitio web: doi.org/10.3389/fcimb.2014.00044.
- Kumar Y, Cocchiari J, Valdivia RH. (2006). *The Obligate Intracellular Pathogen Chlamydia trachomatis Targets Host Lipid Droplets*. *Current Biology*. Sitio web: doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.060.

- Lavado Brizida CA (2020). *Interaction Between a Chlamydia Trachomatis Inclusion Membrane Protein (Inc) and Host Cell 14-3-3 Proteins*. Faculdade de ciencias e tecnologia Universidade Nova de Lisboa. Sitio web: https://run.unl.pt/bitstream/10362/113711/1/Brizida_2020.pdf.
- Lei L, Qi M, Budrys N, Schenken R, Zhong G. (2011). *Localization of Chlamydia trachomatis hypothetical protein CT311 in Host Cell Cytoplasm*. Microb Pathog. Sitio web: doi.org/10.1016/j.micpath.2011.05.002.
- Le Negrate G, Krieg A, Faustin B, Loeffler M, Godzik A, Krajewski S, Reed JC. (2008). *Chladub1 Of Chlamydia Trachomatis Suppresses NF-Kb Activation and Inhibits Ikb α Ubiquitination and Degradation*. Wiley Online Library. Sitio web: doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01178.x.
- Liu X, Afrane M, Clemmer DE, Zhong G, Nelson DE. (2020). *Identification of Chlamydia trachomatis Outer Membrane Complex Proteins by Differential Proteomics*. ASM Journal-Journals of Bacteriology. Sitio web: doi.org/10.1128/JB.01628-09.
- Li Z, Chen C, Chen D, Wu Y, Zhong Y, Zhong G. (2020). *Characterization of Fifty Putative Inclusion Membrane Proteins Encoded in the Chlamydia trachomatis Genome*. ASM Journals Infection and Immunity. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00010-08.
- Li Z, Huang Q, Su S, Zhou Z, Chen C, Zhong G, Wu Y. (2009). *Localization and characterization of hypothetical protein CT358 in the Chlamydia trachomatis-infected cells*. 2021, de JournalProgress in Biochemistry and Biophysics. Sitio web: doi.org/10.3724/SP.J.1206.2008.00109.
- Li Z, Huang Q, Su S, Zhou Z, Chen C, Zhong G, Wu Y. (2011). *Localization and characterization of the hypothetical protein*

CT440 in Chlamydia trachomatis-infected cells. Science China Life Sciences. Sitio web: doi.org/10.1007/s11427-011-4243-13.

López-Castro TM, Rojas-Díaz EL, Noriel Rojas-Rojas F, Díaz-Yamal I y Muñoz-Cerón J. (2021). Mecanismos de modulación de la respuesta inmune por *Chlamydia trachomatis* asociados a infertilidad. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Sitio web: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/139/137>.

Lujan AL, Croci DO, Gambarte Tudela JA, Losinno AD, Cagnoni AJ, Mariño KV, Damiani MT, Rabinovich GA. (2018). Glycosylation-dependent galectin-receptor interactions promote *Chlamydia trachomatis* infection. PNAS Sitio web: doi.org/10.1073/pnas.1802188115.

Lutter EI, Barger AC, Nair V, Hackstadt T. (2013). *Chlamydia trachomatis* Inclusion Membrane Protein CT228 Recruits Elements of the Myosin Phosphatase Pathway to Regulate Release Mechanisms. Cells Report. Sitio web: doi.org/10.1016/j.celrep.2013.04.027.

Lu C, Lei L, Peng B, Tang L, Ding H, Gong S, Li Z, Wu Y, Zhong G. (2013). *Chlamydia trachomatis* GlgA is Secreted into Host Cell Cytoplasm. PLOS ONE. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.pone.0068764.

Mehlitz A, Rudel T. (2013). *Modulation of host signaling and cellular responses by Chlamydia. Cell Communication and Signaling.* Sitio web: <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-811X-11-90>.

Mital J, Lutter EI, Barger AC, Dooley CA, Hackstadt T. (2015). *Chlamydia trachomatis* inclusion membrane protein CT850 interacts with the dynein light chain DYNLT1 (Tctex1). *Bio-*

chemical and Biophysical Research Communications. Sitio web: doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.116.

Mirrashidi KM, Elwell CA, Verschueren E, Johnson JR, Frando A, Von Dollen J, Rosenberg O, Gulbahce N, Jang G, Johnson T, Jäger S, Gopalakrishnan AM, Sherry J, Dunn JD, Olive A, Penn B, Shales M, Cox JS, Starnbach MN, Derre I, Valdivia R, Krogan NJ, Engel J. (2015). *Global Mapping of the Inc-Human Interactome Reveals that Retromer Restricts Chlamydia Infection*. *Cell host and Microbe*. Sitio web: doi.org/10.1016/j.chom.2015.06.004.

Moelleken K, Hegemann JH. (2007). *The Chlamydia Outer Membrane Protein OmcB is Required for Adhesion and Exhibits Biovar-Specific Differences in Glycosaminoglycan Binding*. Wiley Online Library Sitio web: doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.06050.x.

Mueller KE, Fields KA. (2015). *Application of B-Lactamase Reporter Fusions as an Indicator of Effector Protein Secretion During Infections with the Obligate Intracellular Pathogen Chlamydia Trachomatis*. PLOS ONE. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.pone.0135295.

Moulder JW. (1991). Interaction of chlamydiae and host cells *in vitro*. *Microbiological Reviews*. Sitio web: doi: 10.1128/mr.55.1.143-190.1991

Muschiol S, Boncompain G, Vromman F, Dehoux P, Normark S, Henriques-Normark B, Subtil A. (2011). *Identification of a Family of Effectors Secreted by the Type III Secretion System That Are Conserved in Pathogenic Chlamydiae*. *ASM Journals Infection and Immunity*, Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00825-10.

- Mueller KE, Plano GV, Fields KA. (2014). New Frontiers in Type III Secretion Biology: *The Chlamydia Perspective*. ASM Journals- Infection and immunity Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00917-13.
- Nans A, Kudryashev M, Saibil HR, Hayward RD. (2015). *Structure of a Bacterial Type III Secretion System in Contact with a Host Membrane in Situ*. *Nature Communications* volume. Sitio web: doi.org/10.1038/ncomms10114.
- Nicholson TL, Chiu K, Stephens RS. (2020). *Chlamydia trachomatis Lacks an Adaptive Response to Changes in Carbon Source Availability*. *ASM Journals Infection and Immunity*. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.72.7.4286-4289.2004.
- Nguyen BD, Cunningham D, Liang X, Chen X, Toone EJ, Raetz CR, Zhou P, Valdivia RH. (2011). *Lipooligosaccharide is Required for the Generation of Infectious Elementary Bodies in Chlamydia Trachomatis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* Sitio web: doi.org/10.1073/pnas.1107478108.
- Nguyen PH, Lutter EI, Hackstadt T. (2018). *Chlamydia trachomatis Inclusion Membrane Protein MrcA Interacts with the Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Type 3 (ITPR3) to Regulate Extrusion Formation*. *PLOS Pathogens*. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.ppat.1006911.
- Olson-Wood MG, Jorgenson LM, Ouellette SP, Rucks EA. (2021). *Inclusion Membrane Growth and Composition Are Altered by Overexpression of Specific Inclusion Membrane Proteins in Chlamydia trachomatis L2*. *ASM Journals Infection and immunity*. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00094-21.
- Paul B, Kim HS, Kerr MC, Huston WM, Teasdale RD, Collins BM. (2017). *Structural basis for the hijacking of endosomal sorting*

nexin proteins by Chlamydia trachomatis. Structural Biology and Molecular Biophysics Microbiology and Infectious Disease.
Sitio web: doi.org/10.7554/eLife.22311.

Patton MJ, McCorrister S, Grant C, Westmacott G, Fariss R, Hu P, Zhao K, Blake M, Whitmire B, Yang C, Caldwell HD, McClarty G. (2016). *Chlamydial Protease-Like Activity Factor and Type III Secreted Effectors Cooperate in Inhibition of p65 Nuclear Translocation.* ASM Journals mBio. Sitio web: doi.org/10.1128/mBio.01427-16.

Pais SV, Key CE, Borges V, Pereira IS, Gomes JP, Fisher DJ, Mota LJ. (2019). *CteG is a Chlamydia trachomatis effector protein that associates with the Golgi complex of infected host cells.* Scientific Reports. Sitio web: doi.org/10.1038/s41598-019-42647-3.

Panzetta ME, Luján AL, Bastidas RJ, Damiani MT, Valdivia RH, Saka HA. (2019). *Ptr/CTL0175 is Required for the Efficient Recovery of Chlamydia trachomatis from Stress Induced by Gamma-Interferon.* Frontiers in Microbiology, Infectious Diseases. Sitio web: doi.org/10.3389/fmicb.2019.00756.

Pennini ME, Perrinet S, Dautry-Varsat A, Subtil A. (2010). *Histone Methylation by NUE, a Novel Nuclear Effector of the Intracellular Pathogen Chlamydia trachomatis.* PLOS Pathogens. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.ppat.1000995.

Peters J, Wilson DP, Myers G, Timms P, Bavoil PM. (2007). *Type III Secretion à la Chlamydia.* Trends in Microbiology. Sitio web: doi.org/10.1016/j.tim.2007.04.005.

Piper RC, Luzio JP. (2008). *Late Endosomes: Sorting and Partitioning in Multivesicular Bodies.* Wiley Online Library. Sitio web: doi.org/10.1034/j.1600-0854.2001.20904.x.

- Pols MS, Klumperman J. (2009). *Trafficking and function of the tetraspanin CD63. Experimental Cell Research*. Sitio web: doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.09.020.
- Phillips, S, Bonnie L. Quigley, and Peter Timms. (2019). *Seventy Years of Chlamydia Vaccine Research –Limitations of the Past and Directions for the Future*. *Frontiers in Microbiology* Sitio web: doi.org/10.3389/fmicb.2019.00070.
- Rahnama M, Fields KA. (2018). *Transformation of Chlamydia: current approaches and impact on our understanding of chlamydial infection biology. Microbes and Infection*. Sitio web: doi.org/10.1016/j.micinf.2018.01.002.
- Rockey DD, Scidmore MA, Bannantine JP, Brown WJ. (2002). Proteins in the chlamydial inclusion membrane. *Microbes and Infection* Sitio web: doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01546-0
- Rund S, Lindner B, Brade H, Holst O. (1999). Structural Analysis of the Lipopolysaccharide from *Chlamydia trachomatis* Serotype L2. *Carbohydrates, Lipids, And Other Natural Products*. Sitio web: doi.org/10.1074/jbc.274.24.16819
- Ryan Pruitt. (2020). CT226 and TMOD3 Interaction in *Chlamydia trachomatis* Infection. SHAREOK Sitio web: https://shareok.org/bitstream/handle/11244/329457/oksd_pruitt_HT_2020.pdf?sequence=1.
- Rzomp KA, Moorhead AR, Scidmore MA. (2020). *The GTPase Rab4 Interacts with Chlamydia trachomatis Inclusion Membrane Protein CT229. ASM Journals Infection and Immunity*. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00539-06.
- Rzomp KA, Scholtes LD, Briggs BJ, Whittaker GR, Scidmore MA. (2020). *Rab GTPases are Recruited to Chlamydial Inclusions*

in Both a Species-Dependent and Species-Independent Manner. ASM Journals Infection and Immunity. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.71.10.5855-5870.2003.

Robertson DK, Gu L, Rowe RK, Beatty WL. (2009). *Inclusion Biogenesis and Reactivation of Persistent Chlamydia trachomatis Requires Host Cell Sphingolipid Biosynthesis.* PLOS Pathogens. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.ppat.1000664.

Saka HA, Thompson JW, Chen YS, Kumar Y, Dubois LG, Moseley MA, Valdivia RH. (2011). *Quantitative proteomics reveals metabolic and pathogenic properties of Chlamydia trachomatis developmental forms.* Mol Microbiol. Sitio web: doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07877.x.

Sánchez Martínez R. (2015). Regulación de la formación de gotas lipídicas en células humanas. IBGM. Sitio web: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/158281/1/TFMgotaslipidicas%20.pdf>.

Spaeth KE, Chen YS, Valdivia RH. (2009). *The Chlamydia Type III Secretion System C-ring Engages a Chaperone-Effector Protein Complex.* PLOS Pathogens. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.ppat.1000579.

Spaeth KE, Chen YS, Valdivia RH. (2009). *The Chlamydia Type III Secretion System C-ring Engages a Chaperone-Effector Protein Complex.* PLOS Pathogens. Sitio web: doi.org/10.1371/journal.ppat.1000579.

Stallmann S, Hegemann JH. (2015). *The Chlamydia Trachomatis Ctad1 Invasin Exploits the Human Integrin β 1 Receptor for Host Cell Entry.* Wiley Online Library. Sitio web: doi.org/10.1111/cmi.12549.

- Scidmore MA, Hackstadt T. (2008). Mammalian 14-3-3 β Associates with the *Chlamydia Trachomatis* Inclusion Membrane Via its Interaction with IncG. Wiley Online Library Sitio web: doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02355.x.
- Sixt BS, Bastidas RJ, Finethy R, Baxter RM, Carpenter VK, et al. (2017). The *Chlamydia trachomatis* inclusion membrane protein CpoS counteracts STING-mediated cellular surveillance and suicide programs. *Cell Host Microbe*. Sitio web: doi.org/10.1016/j.chom.2016.12.002.
- Skwor T, Kandel RP, Basravi S, Khan A, Sharma B, Dean D. (2010). Characterization of Humoral Immune Responses to Chlamydial HSP60, CPAF, and CT795 in Inflammatory and Severe Trachoma. *IOVS*. Sitio web: doi.org/10.1167/iovs.09-5113.
- Sixt BS, Valdivia RH, Kroemer G. (2017). *Chlamydia trachomatis'* struggle to keep its host alive. *Microb Cell*. Sitio web: doi.org/10.15698/mic2017.03.564.
- Sun G, Pal S, Sarcon AK, Kim S, Sugawara E, Nikaido H, Cocco MJ, Peterson EM, de la Maza LM. (2020). Structural and Functional Analyses of the Major Outer Membrane Protein of *Chlamydia trachomatis*. *ASM Journals- Journal of Bacteriology*. Sitio web: doi.org/10.1128/JB.00552-07.
- Sturdevant GL, Kari L, Gardner DJ, Olivares-Zavaleta N, Randall LB, et al. (2020). Frameshift Mutations in a Single Novel Virulence Factor Alter the in Vivo Pathogenicity of *Chlamydia Trachomatis* for the Female Murine Genital tract. *ASM Journals Infection and Immunity*. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.00386-10.
- Yang S, Traore Y, Jimenez C, Ho EA. Autophagy induction and PDGFR- β knockdown by siRNA-encapsulated nanoparticles

reduce chlamydia trachomatis infection. (2019). Scientific Reports. Sitio web: doi.org/10.1038/s41598-018-36601-y.

Weber MM, Lam JL, Dooley CA, Noriega NF, et al. (2017). *Absence of specific Chlamydia trachomatis inclusion membrane proteins triggers premature inclusion membrane lysis and host cell death.* Cell Rep, Sitio web: doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.058.

Wesolowski J, Weber MM, Nawrotek A, Dooley CA, Calderon M, et al. (2017). *Chlamydia Hijacks ARF GTPases to Coordinate Microtubule Posttranslational Modifications and Golgi Complex Positioning.* ASM Journals Infection and Immunity. Sitio web: doi.org/10.1128/mBio.02280-16.

Wyrick PB. (2010). *Chlamydia trachomatis Persistence in Vitro: An Overview.* The Journal of Infectious Diseases. Sitio web: doi.org/10.1086/652394.

Wyllie S, Ashley RH, Longbottom D, Herring AJ. (2020). *The Major Outer Membrane Protein of Chlamydia Psittaci Functions as a Porin-Like Ion Channel.* ASM Journals- Infection and immunity. Sitio web: doi.org/10.1128/IAI.66.11.5202-5207.1998.

CAPÍTULO III

Identificación de *Chlamydia trachomatis*: métodos diagnósticos

Natalia Castellanos Hernández
Martha Gómez Jiménez
Ruth Melida Sánchez Mora

La *Chlamydia trachomatis* es un microorganismo intracelular obligado, debido a que para su propagación y supervivencia requiere crecimiento dentro de las células del hospedero, es crucial la detección y el manejo de la infección. Lo anterior, representa un desafío continuo dado el creciente aumento en el número de casos de infección y su naturaleza asintomática (Malhotra, Sood, Mukherjee, Muralidhar, & Bala, 2013). Es importante hacer énfasis en que es asintomática en aproximadamente un 70% en mujeres y un 50% en hombres a nivel mundial, sin embargo; cuando hay manifestaciones clínicas se presentan secreción anormal, disuria, dispareunia, dolor abdominal, sangrado y en hombres, algunas veces es acompañada de dolor testicular. Según el sitio de infección (extra genital) también pueden aparecer secreción, sangrado y dolor rectal, faringitis, secreción ocular e inflamación de los párpados (O'Connell & Ferone, 2016; OMS, 2016b).

1. Introducción

Para realizar el diagnóstico de la infección por *Chlamydia trachomatis*, a lo largo de los años, se han descrito diversas técnicas de laboratorio, las cuales se han desarrollado a raíz de la necesidad de ejercer un control sobre el tracoma, más que de las iniciativas de control de las ITS (OMS, 2014).

A inicios de los años 80, el “*Gold Standard*” en el diagnóstico era el cultivo celular, pero paulatinamente fue reemplazado por métodos más sencillos los que permitían mantener un mayor flujo de pruebas, con resultados rápidos y oportunos, como los ensayos de inmunofluorescencia usando anticuerpos monoclonales o técnicas de enzimoimmunoensayo (EIA) (Alonso et al., 2012). Posteriormente, surgieron las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, las cuales entre los diversos métodos, representan uno de los más sensibles y específicos. Teniendo en cuenta que se permite el uso de muestras clínicas no invasivas, este método contribuye a la detección y diagnóstico oportuno de la infección por *C. trachomatis*, en población sexualmente activa, siendo el más utilizado (Keegan, Diedrich, & Peipert, 2014; Mario Rodríguez Domínguez 2013; OMS, 2014).

Tabla 1. Tipo de muestra a recolectar según el método diagnóstico

Tipo de muestra	Cultivo celular	“Point of care”	IFD	NAAT
Hisopado endocervical	Sí	Sí	Sí	Sí
Hisopado vaginal	No	Sí	No	Sí
Hisopado uretral	Sí	Sí	Sí	Sí
Orina	No	Sí	No	Sí
Hisopado rectal	Sí	Sí	Sí	Sí

Tipo de muestra	Cultivo celular	"Point of care"	IFD	NAAT
Hisopado orofaríngeo	Sí	No	Sí	Sí
Hisopado conjuntival	Sí	No	Sí	No

Fuente: elaboración de los autores con información tomada de FDA, 2019; OMS, 2014.

A continuación, se describen cada una de las técnicas mencionadas anteriormente, destacando la toma (se debe considerar que el muestreo está sujeto al sitio anatómico según el cuadro clínico de los pacientes, sus antecedentes y la sensibilidad que se requiera para el método de la detección de la bacteria) (véase Tabla 1), transporte y conservación de las muestras requeridas en cada ensayo para garantizar un resultado confiable (véase tabla 2), sus ventajas y desventajas, entre otros. (Malhotra et al., 2013).

Tabla 2. Transporte y conservación de muestras según el método para detección de *C. trachomatis*

Muestra	Dispositivo para la toma de la muestra	Cultivo celular	"Point of care"	IFD	NAAT
Endocérvix	Hisopos de dacrón o rayón con mango de plástico o cepillo para citología en medio líquido.	Usar medio de transporte (por ejemplo, SPG con inhibidores antimicrobianos).	Colocar en el buffer del kit y seguir las indicaciones de uso.	Extender en un portaobjetos (una capa fina) y secar al aire.	Colocar en el dispositivo de recogida del fabricante o utilizar el medio líquido para citología.
		Mantener a 4°C por 24 h o más tiempo a -70°C.		Condiciones ambiente.	Conservar y transportar según sea indicado (generalmente a ambiente hasta 60 días).

Continúa.

Chlamydia spp: Aspectos generales, ciclo de vida, tratamientos y diagnóstico

Muestra	Dispositivo para la toma de la muestra	Cultivo celular	"Point of care"	IFD	NAAT
Uretral	Hisopos de dacrón o rayón con mango de aluminio.	Usar medio de transporte (por ejemplo, SPG con inhibidores antimicrobianos). Mantener a 4°C por 24 h o mayor tiempo a -70°C.	Colocar en el buffer del kit y seguir las indicaciones de uso.	Extender en un portaobjetos (una capa fina) y secar al aire. Condiciones ambiente.	Colocar en el dispositivo de recogida del fabricante. Conservar y transportar según sea indicado (generalmente a ambiente hasta 60 días).
Vaginal	Hisopos de dacrón o rayón con mango de plástico.	No aplica.	Seguir las indicaciones de uso.	No aplica.	Colocar en el dispositivo de recogida del fabricante. Conservar y transportar según sea indicado (generalmente a ambiente hasta 60 días).
Rectal	Hisopos de dacrón o rayón con mango de plástico.	Usar medio de transporte (por ejemplo, SPG con inhibidores antimicrobianos). Mantener a 4°C por 24 h o más tiempo a -70°C.	No aplica.	Extender en un portaobjetos (una capa fina) y secar al aire. Condiciones ambiente.	Proceder como con la muestra endocervical.
Orina	Recipiente plástico estéril.	No aplica.	Seguir las indicaciones de uso.	No aplica.	Colocar en el dispositivo de recogida del fabricante. Conservar y transportar según sea indicado (generalmente a temperatura ambiente hasta 60 días).

Capítulo III - Identificación de *Chlamydia trachomatis*: métodos diagnósticos

Muestra	Dispositivo para la toma de la muestra	Cultivo celular	"Point of care"	IFD	NAAT
Orofaringea	Hisopos de dacrón o rayón con mango de plástico	Usar medio de transporte (por ejemplo, SPG con inhibidores antimicrobianos).	No aplica.	Extender en un portaobjetos (una capa fina) y secar al aire. Condiciones ambiente.	Proceder como con la muestra endocervical.
Nasofaringea	Hisopos de dacrón o rayón con mango de aluminio.	Usar medio de transporte (por ejemplo, SPG con inhibidores antimicrobianos). Mantener a 4°C por 24 h o mayor tiempo a -70°C.	No aplica.	No aplica.	No aplica.
Conjuntival	Hisopos de dacrón o rayón con mango de aluminio.	Usar medio de transporte (por ejemplo, SPG con inhibidores antimicrobianos). Mantener a 4°C por 24 h o mayor tiempo a -70°C.	No aplica.	Extender en un portaobjetos (una capa fina) y secar al aire. Condiciones ambiente.	No aplica.

Fuente: Elaborado con información tomada de OMS, 2014.

Continúa.

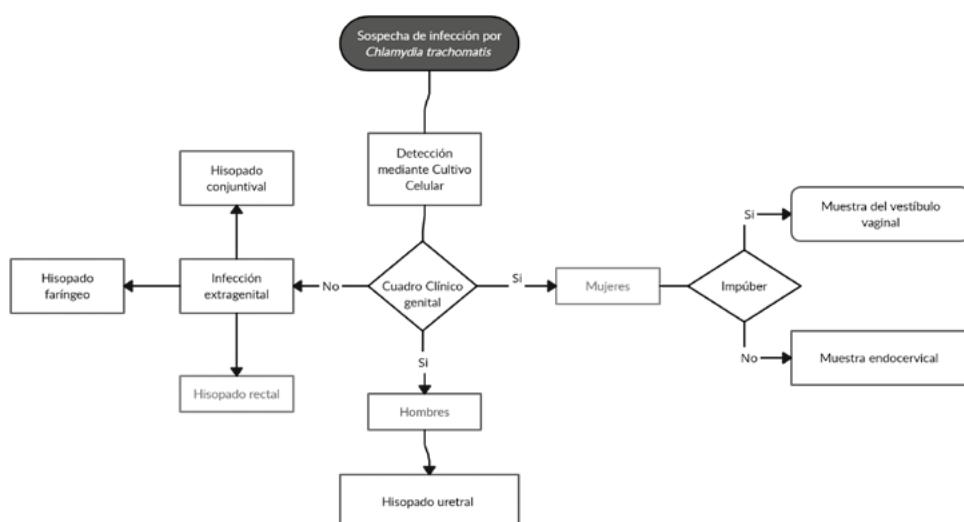
2. Cultivo Celular

La técnica de cultivo celular, conocida como el primer método diagnóstico para la infección causada por *C. trachomatis*, fue estandarizada a partir de los años setenta, demostrando una especificidad alrededor del 100% (capacidad de la prueba para identificar de manera correcta la ausencia del evento en salud en pacientes sanos), permitiendo el aislamiento de este microorganismo. Esta técnica además de permitir el diagnóstico seguro de *C. trachomatis* puede ser utilizado con distintas muestras biológicas genitales o extragenitales, tales como: frotis uretrales, frotis vaginales y frotis rectales (según la presentación clínica) entre otros. Lo que muestra la versatilidad de esta técnica, la cual incluso es recomendada para casos de abuso sexual (Abbai-Shaik, Reddy, Govender, & Ramjee, 2016; Martínez T., 2001; OMS, 2014; Lili Shao et al., 2016).

Con base en lo anterior, se han establecido tres sistemas in vitro para cultivo de *C. trachomatis*: inoculación en ratón (intraperitoneal, intracraneal e intravenosa); inoculación en saco vitelino (inoculación en saco vitelino de embriones de pollo de 7-8 días) y líneas celulares (Malhotra et al., 2013). Los dos sistemas mencionados con anterioridad, son principalmente usados en investigación para el aislamiento del microorganismo y otros estudios, mientras que las líneas celulares son las aplicadas en su mayoría para diagnóstico y de igual manera, en investigación.

2.1 Toma, transporte y conservación de la muestra para el diagnóstico de *C. trachomatis* en cultivo celular.

Figura 1. Muestras de elección para detección de *C. trachomatis* mediante cultivo celular



Fuente: Elaboración propia.

Para este método diagnóstico, la necesidad de supervivencia y viabilidad de la bacteria condiciona mantener protocolos estrictos desde su recolección en la toma de la muestra hasta su transporte y conservación para realizar el cultivo celular (Alonso et al., 2012). Para lo anterior, existen varios requerimientos inicialmente, la muestra debe tomarse de lugares con células epiteliales cilíndricas o cúbicas, cuya probabilidad de tener una infección activa es mayor. Por lo tanto, en la mujer la muestra ideal se debe tomar del orificio endocervical externo y en los hombres generalmente del epitelio uretral, siendo clave considerar la infección anorrectal, por lo que se procedería en tal caso a tomar muestras extragenitales. (Véase diagrama 1).

Las muestras endocervicales son obtenidas introduciendo el dispositivo de toma de muestras 2 o 3 cm en el orificio y se rota el dispositivo cerca de 360°. En niñas impúberes solo se toman muestras del vestíbulo de la vagina. Las muestras uretrales se toman insertando el hisopo 2 o 3 cm en la uretra, seguido de una rotación completa para obtener material celular. Para los hisopados rectales se introduce el hisopo de 2 a 3 cm en el recto girándolo 360°. En todos los casos mencionados con anterioridad, la toma de muestras debe ser adecuada para evitar que se afecte negativamente la sensibilidad del cultivo (refiriéndose como sensibilidad a la capacidad de la prueba para identificar correctamente a un individuo que presente el evento en salud) (Rodríguez. M, 2013). Una vez tomada la muestra, se recomienda almacenarla inmediatamente en medio de cultivo de transporte de *C. trachomatis*, como sacarosa fosfato glutamato (SPG), el cual corresponde al medio más utilizado. Preferiblemente, suplementado con gentamicina, vancomicina y anfotericina a -80 ° C o a 4 °C durante 24 h y después de ellas a -70°C, para optimizar la probabilidad de aislamiento del microorganismo (Malhotra et al., 2013; Shao, L. et al., 2016).

Adicionalmente, se han desarrollado y aprobado medios de transporte sintéticos para cultivo y algunas pruebas diferentes al cultivo, como el medio de transporte M4, medio Flex Trans y el medio sintético/universal M4 (Malhotra et al., 2013).

2.2 Procesamiento de la muestra

La *Chlamydia* es un patógeno intracelular obligado, capaz de ingresar, replicarse y sobrevivir en dianas celulares, como células epiteliales endocervicales. Lo que ha favorecido a realizar diferentes modelos en líneas epiteliales tales como HeLa 229 (carcinoma humano), McCoy (fibroblastos de ratón), HEp-2 (carcinoma epidermoide laríngeo humano) (Alonso et al., 2012; Malhotra et al., 2013; Nogueira, Braun, & Carabeo, 2017; Rota & Nichols, 1973; Sánchez, 2003).

Las células se cultivan en medio de crecimiento, el más utilizado es el EMEM (aunque destacan también el DMEM F-12, RPMI 1640, los cuáles presentan diversas características entre sí, véase **Tabla 3**), suplementado con suero fetal bovino (del 10% al 20%), L-glutamina y gentamicina (Nogueira et al., 2017), mantenidas en una atmósfera de CO₂ al 5% a 37°C en placas de cultivo, según se requiera, de la misma forma las células son tratadas para favorecer el proceso de infección. Para ella se siembran las células y se cultivan hasta alcanzar una confluencia del 80-90%, momento en el que se procede a infectar a un MOI específico. Generalmente del 1%; para inocular los cultivos celulares, el medio de cultivo debe retirarse y reemplazarse con suficiente muestra en el medio de transporte para cubrir la monocapa y evitar que se seque. El cultivo requiere mayormente, la centrifugación del inóculo del microorganismo en monocapas celulares pretratadas con dietilaminoetildextrano o policationes, además de la incorporación de antimetabolitos como cicloheximida o citocalasina B en el medio.

Lo anterior, permite reforzar la sensibilidad de la técnica. Según se ha visto en diversos estudios, dado que mejora la eficacia de la infección al inducir cambios en la superficie celular y facilitar su entrada (Dessus-Babus, Moore, Whittimore, & Wyrick, 2008; Entrocassi et al., 2021; Hayward, Marsh, Humphrys, Huston, & Myers, 2019; Li, Liu, & Zhou, 2020; Malhotra et al., 2013; Rota & Nichols, 1973).

Tabla 3. Características de algunos medios descritos para uso en cultivo celular

Medio	Características	Suplementado con	Sin adición de
MEM <i>(Minimum Essential Medium)</i> .	Puede usarse con una variedad de células: HeLa, BHK-21, 293, HEP-2, HT-1080, MCF-7, fibroblastos, etc.	L-glutamina Rojo de fenol Glucosa (baja []).	HEPES piruvato de sodio.

Continúa.

Chlamydia spp: Aspectos generales, ciclo de vida, tratamientos y diagnóstico

Medio	Características	Suplementado con	Sin adición de
DMEM F-12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium/ Nutrient Mixture F-12).	Combina una amplia variedad de componentes del F-12. Para crecimiento de MDCK, células gliales, fibroblastos, células endoteliales, etc.	L-glutamina Rojo de fenol Piruvato de Sodio Glucosa (alta []).	HEPES.
RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium).	Para variedad de células incluidas HeLa, Jurkat, MCF-7, PC12, PBMC, astrocitos y carcinomas.	L-glutamina Rojo de fenol Glutatión Biotina. vitamina B 12 PABA (�cido paraaminobenzoico).	HEPES Piruvato de sodio.

Fuente: Tomado y modificado de(ThermoFisher).

Para los controles negativos se incuban únicamente células con medio de cultivo celular y se evalúa el proceso de infección por lapsos de tiempo (Nogueira et al., 2017). El ciclo de desarrollo de las muestras clínicas varía de 36 a 72h (Lili Shao et al., 2016). En algunos estudios se evalúa a las 2, 20 y 36 h postinfección (hpi) y las inclusiones se visualizan principalmente, mediante inmunofluorescencia indirecta utilizando anticuerpo anti-LPS para clamidia (Malhotra et al., 2013; Nogueira et al., 2017).

La infección también es demostrada a partir de tinciones conocida como una bacteria Gram negativa, y es posible identificar la formación de cuerpos de inclusión con tinción de Giemsa o teniendo en cuenta que *C. trachomatis* sintetiza glucógeno durante la infección,

mediante tinción con yodo, donde la acumulación de glucógeno se puede visualizar con microscopía óptica con una apariencia marrón oscura. Cabe denotar que la tinción con yodo no es específica, ya que teniendo en cuenta el ciclo de desarrollo del microorganismo, el glucógeno no se encuentra presente en todas las fases y por otro lado, puede encontrarse en células del cérvix conllevando a falsos positivos (OMS, 2014; Rota & Nichols, 1973; Sánchez, 2003; Lili Shao et al., 2016). Estos corresponden a métodos sencillos para el diagnóstico de estas infecciones.

Generalmente, se da un diagnóstico negativo por métodos de cultivo si no se observan inclusiones de *C. trachomatis* por microscopía, a través de la técnica de inmunofluorescencia que permite realizar un conteo de los mismos (Lili Shao et al., 2016).

2.3 Ventajas y desventajas del método

La principal ventaja de esta técnica es la de permitir realizar estudios en base a diferentes áreas de la investigación: sobre los mecanismos de muerte celular inducida sobre las células huésped bien sea apoptosis o necrosis; respuesta inmunológica; susceptibilidad a fármacos y alternativas terapéuticas como el uso de péptidos antimicrobianos, extractos de plantas, entre otros. El cultivo es el único método de detección de la *Chlamydia* que permite el aislamiento de organismos vivos, a partir de técnicas de recuperación y purificación de cuerpos elementales (que son la forma infectiva) para su uso en pruebas e investigaciones posteriores (CDC, 2014; Entrocassi et al., 2021; Li et al., 2020; Lili Shao et al., 2016).

Es crucial tener conocimiento acerca de la manera en que actúa la *Chlamydia* durante su ciclo de vida. Tiene un ciclo de desarrollo bifásico, único con distintas formas morfológicas: la infecciosa (cuerpo elemental); no infecciosa, pero reproductiva (cuerpo reticulado) y atípica (cuerpo aberrante). En consecuencia, es posible que su identificación por medio de cultivo celular genere falsos negativos, como es el caso

de la infección persistente, en la que muchos factores, incluidas las citocinas, los antibióticos y la distrofia están involucrados. Dichos factores, favorecen a que este microorganismo realice cambios en su ciclo de desarrollo típico y promueva un desarrollo atípico, donde no es infecciosa ni reproductiva, generando fluctuaciones repetidas en la carga bacteriana. Allí, lo recomendable es detectar por otros métodos bien sea el antígeno o gen correspondiente (Lili Shao et al., 2016).

Frecuentemente, la sensibilidad de esta prueba está limitada por una adecuada toma de muestra condicionada a que se recoja un número suficiente de microorganismos para obtener un resultado positivo, motivo por el cual se conlleva al desarrollo de otras técnicas diagnósticas. También, la característica complejidad de la técnica y el tiempo que tarda en generarse un resultado, considerando que alcanza una especificidad cercana al 100% (Bébéar & de Barbeyrac, 2009; Martínez T., 2001).

3. Pruebas serológicas e inmunológicas

Las pruebas serológicas para el diagnóstico de las infecciones por *Chlamydia*, son específicas para proteínas individuales (la proteína principal de la membrana externa de *C. trachomatis* o el lipopolisacárido) o determinadas clases de anticuerpos (monoclonales o policlonales). Lo anterior, reconociendo que el individuo infectado por *C. trachomatis*, regularmente produce anticuerpos contra varios antígenos del microorganismo y en las infecciones agudas se detecta tanto IgM, como IgG e IgA. Cabe señalar, que la respuesta inmunológica puede verse retrasada o disminuida cuando la infección transcurre sin complicaciones. Por otro lado, después de la finalización de la infección pueden persistir títulos elevados de anticuerpos, contribuyendo al cribado de infecciones complicadas e incluso, siendo empleadas para estudios epidemiológicos e investigación, más que para uso diagnóstico por su poco valor de detección (Sánchez, 2003).

Con la evolución de estas pruebas, se pudo disponer de un diagnóstico más rápido que facilita la realización de la prueba desde los propios puntos de atención. Se han desarrollado entonces las pruebas rápidas también llamadas pruebas “*point-of-care*”, basadas en la inmunocromatografía que permite la visualización de la reacción antígeno anticuerpo a simple vista, para el diagnóstico de infecciones por *C. trachomatis* y el enzimoimmunoanálisis (Malhotra et al., 2013). Para el primer método, comercialmente se encuentran disponibles diversos kits, que ofrecen un porcentaje de sensibilidad y especificidad diferente, cuyos ensayos estándar de referencia para corroborar características de desempeño son principalmente el cultivo celular y PCR. Como en el caso de BioLine, BioRapid, *Chlamydia Rapid Test*, ClearView, etc., que según el estudio de Kelly. H mostraron una especificidad alta, de 97% al 100% en todos los tipos de muestras (hisopado vaginal, hisopado endocervical, orina) y una sensibilidad variable entre 37% al 63% según el tipo de muestra, viéndose mayormente afectada con muestras de hisopado vaginal (Kelly et al., 2017). En otro estudio (Abbai-Shaik et al., 2016), en donde evaluaron el rendimiento de *The Chlamydia Rapid Test Device* (Abon Biopharm, Hangzhou) en comparación al BD ProbeTec ET PCR Assay, se obtuvo una especificidad del 100%, pero al igual que en el estudio descrito anteriormente, la sensibilidad fue muy baja. Con un valor del 20%, recalando que el tipo de muestra en la que se realizó la detección del microorganismo fue orina y la población de estudio hombres sudafricanos.

Por otro lado, para los enzimoimmunoanálisis desarrollados hacia el año 1980, también se encuentran variedad de test. En la investigación realizada por Shamsur Rahman, K. et al., se estudiaron antígenos peptídicos de proteínas inmunodominantes de la *C. trachomatis* altamente específicas, se evidenció que estos favorecen a una detección específica (98%) y sensible (86,5% a 91,8%) de anticuerpos anti-*Chlamydia*, superiores al diagnóstico serológico estándar de *C. trachomatis*. Aquí se concluye, que en comparación con el uso exclusivo de MOMP o derivados de regiones OmpA polimórficas utilizados generalmente en ELISA comerciales, los antígenos multipeptídicos capturan un amplio

espectro de anticuerpos, pero evitan la reactividad cruzada asociada con las regiones conservadas dentro de dichos antígenos (Rahman et al., 2018).

También, se encuentra la técnica de microinmunofluorescencia indirecta (MIF) considerada como el “*Gold Standard*” en la detección y cuantificación de anticuerpos específicos contra *C. trachomatis*. Es una técnica minuciosa, muy sensible, que exige una amplia experiencia y tiene como ventaja el uso de bajos volúmenes de suero. Actualmente, se ha encontrado que es más práctico utilizar un pool de antígenos y en el mayor de los casos, se requiere que los antígenos de la *Chlamydia* estén intactos. La prueba puede ser utilizada con conjugados monoespecíficos de las clases IgM, IgG e IgA (Rahman et al., 2018; Sánchez, 2003).

3.1 Toma, transporte y conservación de la muestra para el diagnóstico de *C. trachomatis* con pruebas serológicas e inmunológicas

Los anteriores métodos diagnósticos permiten el uso de muestras como suero, frotis vaginal, frotis uretral, y la orina, la cual es considerada uno de los métodos de muestreo, ya que los microorganismos presentes en la uretra pueden detectarse allí teniendo consideraciones como el volumen de muestra y no haber orinado una hora antes de la toma de muestra para evitar la pérdida de la bacteria y garantizar una concentración suficiente para la identificación y detección. Para estos métodos de detección de antígeno, que suelen requerir una muestra con partículas intactas, en general se aplican las mismas restricciones de muestreo que las exigidas para el cultivo (OMS, 2014).

El transporte y conservación de muestras es menos dispendioso al presentar menos restricciones, en comparación con las muestras para cultivo celular que requieren mantener la viabilidad del microorganismo hasta su procesamiento, puesto que en este caso se facilita el montaje de la prueba en el lugar de atención para las pruebas POCT.

3.2 Procesamiento de la muestra

Se permite el uso de diversas muestras, las cuales son procesadas según las indicaciones del fabricante para cada caso según el test. El fundamento de la técnica consiste en la unión antígeno-anticuerpo, formando un complejo que para el caso de las pruebas POCT es evidente con la visualización de una banda o línea visible de color. En el caso de la ELISA, se revela al adicionar el conjugado del anticuerpo anti-inmunoglobulina humana marcado. Posteriormente, el sustrato de la enzima siendo la formación de color directamente proporcional a la cantidad de antígeno presente en la muestra al detectarse mediante espectrofotometría (Sánchez, 2003).

3.3 Ventajas y desventajas del método

Este método presenta un valor limitado, su ventaja principal es que permite la obtención de un resultado en menor tiempo, en comparación con el cultivo celular, especialmente las pruebas “Point of Care Testing” o pruebas rápidas (con sensibilidad moderada), mejorando la detección temprana de la infección y contribuyendo a su evolución clínica y oportunidad en el tratamiento. Además, requiere una manipulación y transporte de muestras mínimo puesto que pueden realizarse en el mismo lugar de atención o un entorno específico, siendo asequibles, de fácil uso y proporcionando un resultado cualitativo. Así mismo, al carecer de sensibilidad y especificidad, los resultados de una prueba rápida positiva, requieren idealmente, ser confirmados por otro método de detección en el laboratorio, ya que son presuntivos y según diversas revisiones, las POCT de detección de antígenos para *Chlamydia*, no representan un desempeño suficiente para ser recomendadas actualmente para la detección y/o diagnóstico de la infección.

Este tipo de ensayos, no son apropiados para la obtención de estimaciones de la exposición a lo largo de la vida de la población; al detectar una respuesta inmunitaria sistémica no ofrece precisión con respecto a si es una infección activa. Se ha visto, que sólo en pacientes

con infecciones invasivas por *C. trachomatis* es posible encontrar niveles detectables de anticuerpos, concentraciones que, aunque haya desaparecido la infección, pueden persistir y continuar siendo positivos durante el transcurso de los años, así como diferir entre las personas. Por ello se considera que la determinación de los anticuerpos anti-*Chlamydia* tienen un valor limitado para el determinar una infección aguda, sin embargo, la detección de anticuerpos específicos a *C. trachomatis* puede apoyar el diagnóstico de la enfermedad invasiva como el LGV que involucra ganglios linfáticos (CDC, 2014; Kelly et al., 2017; Malhotra et al., 2013; OMS, 2014).

Por lo anterior, la interpretación de resultados negativos es esencial, dado a que precisamente, pueden ser falsos negativos, y pasarse por alto la infección con este microorganismo cuando está presente, siendo lo ideal, estudiar la posibilidad de realizar la detección con otros métodos siempre según sea la disponibilidad. De igual manera, los resultados positivos, pueden indicar falsos positivos, ya que para la detección de anticuerpos anti-*Chlamydia* mediante ensayos serológicos, los antígenos usados comúnmente, generan una alta reactividad cruzada, cuando se unen a anticuerpos contra otras proteínas inmunodominantes no MOMP en menor grado. De igual manera, ocurre con el uso de otros antígenos proteicos inmunodominantes como OmcB, HSP60, HSP70, HSP10, dada la alta conservación de la secuencia de estas proteínas en el género *Chlamydia spp.*, lo que da como resultado una sensibilidad deficiente del ensayo. En viceversa, cuando se detecta lipopolisacárido (LPS) por reacciones cruzadas con el lipopolisacárido presente en otros microorganismos como las enterobacterias e incluso entre especies de *Chlamydia* como *C. pneumoniae*, cuando se detecta la proteína MOMP al presentarse una reacción inespecífica, por lo que los resultados positivos, deben ser confirmados con otra técnica de detección (Alonso et al., 2012; Bébéar & de Barbeyrac, 2009; Mario Rodríguez Domínguez 2013; OMS, 2014; Rahman et al., 2018).

En comparación con las demás técnicas, es más reproducible que la Inmunofluorescencia directa y más sensible que el cultivo celular pero no que las pruebas NAAT; y entre sí, las pruebas rápidas son

significativamente menos sensibles y específicas que las EIA (Bébéar & de Barbeyrac, 2009; Malhotra et al., 2013).

4. Inmunofluorescencia Directa (IFD)

La inmunofluorescencia directa, fue desarrollada a comienzos de los años ochenta, consiste en el uso de un anticuerpo marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) que permitirá la visualización e identificación rápida de los cuerpos elementales (forma infecciosa) de *C. trachomatis* a través de microscopía de fluorescencia. Dichos anticuerpos son monoclonales y van dirigidos bien sea, contra la proteína principal de membrana externa de *Chlamydia* MOMP o contra el LPS (Lipopolisacárido) (Alonso et al., 2012). Esta técnica es utilizada para lectura de muestras directas de frotis e incluso para realizar conteos de unidades formadoras de inclusión tras el cultivo celular (Malhotra et al., 2013; OMS, 2014; Sánchez, 2003).

4.1 Toma, transporte y conservación de la muestra para el diagnóstico de *C. trachomatis* con inmunofluorescencia directa

Generalmente se utilizan muestras conjuntivales, anorrectales y orofaríngeas, con estas se busca extender la muestra en una lámina portaobjetos (una capa fina) y se deja secar al aire para continuar con el proceso, por lo cual no requieren un transporte y conservación exigente (Malhotra et al., 2013).

4.2 Procesamiento de la muestra

La muestra extendida sobre una lámina portaobjetos es fijada con formaldehído al 4% o metanol 25 a 30 minutos a temperatura ambiente, se permeabiliza con Triton X-100 al 0,25% y se bloquea con BSA al 1%.

Las células se incuban con anticuerpos primarios durante la noche a 4^o C. Después se lavan con PBS+Tween-20 al 0,5% y las células se tiñen con el anticuerpo secundario, por ejemplo: Hoechst para tinción de núcleo durante 50 min a 37^o C (Malhotra et al., 2013; Wang et al., 2019).

Los cuerpos elementales se reconocen como partículas bien delineadas de color verde, en forma de disco (250nm a 300nm) mientras que los cuerpos reticulados son observados con un tamaño aproximadamente tres veces mayor. Es rápido y sencillo (el tiempo de respuesta es de unos 30 min), pero el examen microscópico y la interpretación de los resultados requieren de la experiencia (Malhotra et al., 2013; Sánchez, 2003).

4.3 Ventajas y desventajas del método

Es el único tipo de prueba que mantiene la capacidad de evaluar la calidad de la muestra directamente, mediante la visualización de las células del epitelio columnar presentes en el frotis, aumentando la sensibilidad de la prueba y es utilizada frecuentemente para tinción de frotis conjuntivales, cuando se presenta principalmente tracoma en recién nacidos. Presenta la gran ventaja de establecer un resultado rápido y oportuno (el tiempo de resultado es aproximadamente de 30 min), que ofrece elevada especificidad y no requiere de que el microorganismo sea viable para su detección, por ello la toma de la muestra, el transporte y su conservación requieren condiciones menos estrictas (OMS, 2014).

La desventaja comparada con la técnica molecular de amplificación de ácidos nucleicos, que se describe más adelante (véase apartado 5.2) es que ofrece menor sensibilidad y requiere gran experticia para su lectura. Su especificidad está ligada a la visualización distintiva de la morfología y características de tinción de las inclusiones. Además de ser subjetivo y no es recomendado para un gran número de muestras, por tanto; este método se recomienda para laboratorios con bajo flujo de muestras (Bébéar & de Barbeyrac, 2009; Malhotra et al., 2013; Sánchez, 2003).

5. Biología molecular

Con la evolución de las pruebas de detección de la *C. trachomatis* y con el fin de mejorar la sensibilidad de las técnicas, se realiza la detección de genes presentes en alto número de copias, como en el plásmido críptico (~10 copias/genoma) o técnicas basadas en el ADNr 16S (2 copias/genoma). Siendo la más utilizada la detección del plásmido críptico o en su defecto, al gen *ompA* que codifica para la proteína de membrana MOMP (Alonso et al., 2012; Rodríguez Domínguez. M., 2013).

5.1 Prueba de hibridación de ácidos nucleicos

Las pruebas de hibridación fueron aprobadas a finales de los años 80 y se basan en técnicas de captura e hibridación de ácidos nucleicos a partir del uso de sondas específicas. La primera prueba molecular de ADN utilizada para la *C. trachomatis* fue Gen Probe, Pace 2, mucho antes del desarrollo de las pruebas NAAT. Consta de una sonda de ADN no isotópica quimioluminiscente que se hibrida con una secuencia específica de RNAr 16s del microorganismo, en las muestras endocervicales y uretrales. La prueba *Digene Hybrid Capture II* es una prueba basada en la amplificación de señales, la cual usa fragmentos de ADN del plásmido críptico y *OmpA* de la *C. trachomatis* como diana de detección. Su sensibilidad es sustancialmente más alta que la de la prueba Pace 2 y es comparable a la de la PCR 19 (Alonso et al., 2012; Bébéar & de Barbeyrac, 2009; Malhotra et al., 2013). Estas pruebas, presentan limitaciones, el ensayo Pace 2 fue suspendido en el año 2012 y el ensayo *Digene Hybrid Capture II* no es de fácil acceso (CDC, 2014).

También se han realizado estudios donde se implementan técnicas no basadas en kits comerciales, como en el estudio de Gharsallah H. et al. Donde emplearon hibridación reversa (RHM) que permitieron identificar 9 serovares, respectivamente B, D, E, F, G, H, I, J y K, además de infecciones mixtas. Demostrando así, ser un método sencillo que

no genera elevados costos ni requiere instrumentos de laboratorio especializados (Houda Gharsallah, Frikha-Gargouri, Bom, Hammami, & Bruisten, 2018). Esta técnica había sido previamente descrita en el año 2012, en donde se evidenció su capacidad para detección específica de todos los genotipos de *C. trachomatis* y de infecciones mixtas in vitro, además de mostrar gran sensibilidad al permitir la detección de ADN a partir de muestras con una IFU (unidad formadora de inclusión). Fue aplicada a 38 muestras endocervicales, uretrales y urogenitales, y empleo sondas específicas para cada genotipo y a su vez sondas de 3 grupos, divididas en grupo B (B, D, E, L1 y L2), grupo C, C, H, I, J y L3) y el grupo intermedio (F y G), sin detectar hibridación cruzada entre los grupos (H. Gharsallah et al., 2012).

5.2 Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

El siguiente avance, en la línea diagnóstica para la clamidiasis ha sido la utilización de secuencias de ácidos nucleicos en lugar de antígenos como base de la detección, surgiendo de esta manera las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Hacia el año 1993 se aprobaron las primeras técnicas comerciales y las que se encuentran disponibles en la actualidad empezaron su aprobación desde el año 2006 (Martínez T., 2001). Este método representa un gran progreso en el desarrollo de métodos de última generación. Las pruebas manejan técnicas enzimáticas para poder amplificar el material genético de interés, sea ADN o ARN de manera exponencial (CDC, 2014; OMS, 2014).

El producto amplificado es detectado por diversos medios, lo cual da a cada ensayo características de desempeño únicas. En donde los ácidos nucleicos comparados con otro tipo de pruebas de detección presentan en su rendimiento características superiores que las convierten en el método de elección o más recomendado, sobre los mencionados con anterioridad, incluyendo tanto los inmunoensayos como las pruebas serológicas (Martínez T., 2001; OMS, 2014).

Todas las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos autorizadas por la FDA y comercializadas se basan en la detección tanto del linfogranuloma venéreo como del microorganismo. Aunque no permita una distinción de los resultados para los serovares L1, L2 y L3, y hacen uso de diferentes tecnologías como: PCR; PCR en tiempo real; amplificación mediada por transcripción; NASBA (método de amplificación de fragmentos de material genético). Estos ensayos están automatizados y se pueden utilizar para programas de tamizaje y detección de la bacteria (Bébéar & de Barbeyrac, 2009; OMS, 2014); algunos de ellos son descritos a continuación (véase **Tabla 4**).

Entre variedad de kits comerciales se encuentra el Allplex™ Seege-ne® prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) basada en RT-PCR múltiple. Es un ensayo que presenta una sensibilidad 88-95% y una especificidad 95-98% en la detección de la infección por la *Chlamydia*, que además identifica otros 6 microorganismos asociados a infecciones de transmisión sexual. Recientemente en un estudio de tamizaje publicado en el año 2021 realizado en España, se empleó como prueba recomendada por el Departamento de Salud de Cataluña. En ella participaron un total de 298 personas, con una edad media de 22 años con un predominio de mujeres, la muestra de elección para el ensayo fue orina obteniendo un total de 22 participantes diagnosticados con la *C. trachomatis*. Una muestra de uretra se considera el tipo de muestra “Gold Standard”, pero debido a la naturaleza del estudio el cual utilizó el reclutamiento asintomático en la sala de emergencias, se tomó una muestra de orina para el diagnóstico y encontrándose hasta en el 50% de los participantes no utilizaban métodos de barrera (Yuguero et al., 2021).

El ensayo BD ProbeTec ET de Becton Dickinson, autorizado por la FDA, comprende el primer ensayo en tiempo real comercializado. Consiste en la amplificación isotérmica por desplazamiento de cadenas (SDA) como método para aumentar las secuencias diana del plásmido crítico de la *C. trachomatis* y la transferencia de energía fluorescente para como método de detección, de manera simultánea a 52,5°C, mediante cebadores de amplificación y una sonda marcada con fluorescencia.

Las muestras usadas para este ensayo comprenden los hisopados endocervicales y uretrales, estables hasta 6 días a temperatura ambiente y las muestras de la primera porción de orina estables a 4°C hasta 24 horas, sean pacientes sintomáticos o asintomáticos respectivamente. Consta de 2 micropocillos desechables, la muestra procesada se le añade al primero pocillo, el de cebado, donde se encuentran los *primers* para la amplificación, la sonda marcada con fluorescencia y otros reactivos requeridos; y el segundo, para la amplificación que contiene las enzimas necesarias para la SDA. El resultado se determina con relación de la puntuación MOTA (método diferente a la aceleración) de la muestra frente a valores límite predeterminados. Sin embargo, dada la contaminación ambiental reportada con anterioridad se desarrolló un ensayo de nueva generación, aprobado por la FDA. El ProbeTec ET CTQx/GCQX en el Sistema Viper que, de igual manera, emplea la tecnología SDA, para la detección cualitativa directa de DNA del microorganismo. Se caracteriza por ser totalmente automatizado y generar hasta 278 resultados en 8 horas, y a diferencia del anterior el resultado se obtiene mediante el cálculo del valor máximo de fluorescencia durante el proceso de amplificación comparado con un valor predeterminado (Becton, 2005, 2015; OMS, 2014).

Por otro lado, el kit VIASURE *C. trachomatis* (LGV) de CerTest, basado también en PCR en tiempo real, está diseñado para la identificación y diferenciación específica entre la *Haemophilus ducreyi* y/o cepas de *C. trachomatis* asociadas a LGV en muestras clínicas. En un estudio realizado por Bernal Martínez S. et al., evaluaron el desempeño de los dos ensayos mencionados con anterioridad, procesando paralelamente 157 muestras entre hombres y mujeres, donde el porcentaje de concordancia general fue principalmente de 97.3% para Allplex y 97.1% para Viasure, frente a la PCR-RFLP tomada como referencia. Obtuvieron así un índice de concordancia kappa de 0,98 entre ambas pruebas, por ende, concluyeron que ambos ensayos presentan un rendimiento adecuado, destacando que no requieren ninguna infraestructura particular en el laboratorio y son ensayos de baja complejidad al momento de procesar (Bernal-Martínez, García Sánchez, Sivianes, Padilla, & Martin-Mazuelos, 2020).

De la misma manera, se cuenta con ensayos moleculares de Abbott como el kit RealTime CT/NG, que es un ensayo *in vitro* de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex en tiempo real, para la detección cualitativa directa del ADN del plásmido críptico para *C. trachomatis* (presente en aproximadamente 7 a 10 copias por organismo), utilizando dos dianas, y ADN genómico de *N. gonorrhoeae*, con elevada sensibilidad y especificidad. Ofrece resultados confiables donde no se presenta reactividad cruzada con otros microorganismos ni interferencias con diversos elementos. Siendo el límite de detección de 320 copias de ADN plasmídico en *C. trachomatis*, e incluye la variante sueca (nvCT). Esta se puede realizar en pacientes sintomáticos y asintomáticos en muestras endocervicales o vaginales; uretrales y de orina, recolectadas previamente con un multicolector del fabricante que contribuye a su estabilidad por un lapso de 14 días conservadas entre 2°C y 30°C. Cuenta con un sistema cerrado automatizado, cuya principal ventaja es la reducción de la contaminación, conocido como m2000, que consiste en el Abbott m2000sp y Abbott m2000rt.

El primero, es utilizado para la preparación de la muestra y la extracción automatizada de ADN basada en la captura de los ácidos nucleicos utilizando micropartículas magnéticas, con un sistema de lavado de componentes de la muestra no unidos y un total de 96 pozos de reacción. Una vez extraído, las muestras están listas para la amplificación y detección en tiempo real en el segundo sistema a partir del uso de sondas de oligonucleótidos marcadas con fluorescencia que tienen la capacidad de unirse específicamente a las secuencias diana amplificadas durante cada ciclo. Incluye un control de calidad interno, cuya secuencia se basa en ADN vegetal, no competitivo para controlar la posible inhibición de la PCR en cada muestra y medir la eficacia de la extracción como también suministra una señal de alerta al encontrar inhibición. En comparación con el ensayo Aptima Combo 2, este presenta una sensibilidad y especificidad del 92,4% y 99,2% respectivamente, frente a 94.5% y 99.0% para *C. trachomatis*. Según lo demostrado en el estudio de Gaydos C.A et al, donde evaluaron las características de rendimiento del ensayo *Abbott RealTime*, a partir de muestras uretrales, endocervicales y/o vaginales y de orina. En uno de los estudios más

recientes, realizado en el año 2020, se evaluó el rendimiento analítico del ensayo en muestras rectales y faríngeas, está aprobado por la FDA para muestras genitales y de orina, concluyendo que es un ensayo sensible, específico, que presenta gran precisión y confiabilidad para las muestras mencionadas con anterioridad (Adamson et al., 2020; FDA; Gaydos et al., 2010; Molecular, 2007, 2010; OMS, 2014).

Otro ensayo comercial es el ensayo Cepheid GeneXpert CY/NG basado en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detección de ADN de *C. trachomatis*, a través de un sistema cerrado que permite la preparación, extracción, amplificación y detección automatizada, reduciendo la posible contaminación.

Cuenta con tres mecanismos internos de control de calidad: control de procesamiento de muestras (SPC); de adecuación de muestras (SAC) y un control de verificación de sonda (PCC). El SPC controla el procesamiento adecuado de la muestra y para monitorear la presencia de inhibidores en la reacción de PCR se debe ser positivo en una muestra negativa y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El SAC detecta la presencia de una sola copia del gen humano y controla si la muestra contiene células o ADN humano, por ello un SAC negativo indica que no hay células humanas presentes, bien sea por mezcla insuficiente de la muestra o por una muestra inadecuada.

Por último, el PCC verifica la rehidratación del reactivo, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de la sonda y la estabilidad del colorante. Presenta una sensibilidad en muestras de hisopado vaginal, endocervical y orina, entre el 97,4% a 98,7% y para hisopados rectales y faríngeos del 85,7% a 86%, junto con una especificidad del 99,2% al 99.4%. Es un proceso rápido que permite la obtención del resultado en un tiempo de aproximadamente 1 hora y 30 minutos, por ende, se puede comenzar un tratamiento el mismo día (Cepheid, 2019). Este ensayo ha sido comparado con otros basados en NAAT como lo son, el ensayo Aptima (C. C. Bristow et al., 2017), donde la población de estudio fueron hombres que buscaban pruebas de salud sexual de rutina entre septiembre del 2015 y noviembre del 2016 y se tomaron muestras de

hisopado rectal para la *C. trachomatis*, obteniendo óptimos resultados donde la concordancia entre los dos ensayos fue del 97,7% para las pruebas rectales. Posteriormente (Claire C. Bristow, Morris, Little, Mehta, & Klausner, 2019), se realizó otro estudio comparativo encontrando un comportamiento similar a este, en muestras extragenitales como hisopados rectales y faríngeos, se tuvo en cuenta que para el 23 de mayo del 2019 fueron aprobados para diagnóstico de la *C. trachomatis* en muestras extragenitales, los primeros ensayos de: Aptima Combo 2 y el Xpert CT / NG. Con anterioridad estas pruebas solo se autorizaron para análisis en muestras de orina, vaginales y endocervicales (FDA, 2019). La concordancia para resultados negativos es aproximadamente del 100% y para los casos positivos fue >89%.

El ensayo Aptima Combo 2 ha demostrado rangos de sensibilidad del 71% al 100% y especificidad del 87,9% al 100% en algunos estudios, para muestras extragenitales. Este ensayo consiste en una prueba de sonda de amplificación de ácido nucleico seleccionada para la detección *in vitro* de ARN ribosomal de la *C. trachomatis* de segunda generación y puede emplearse para análisis de diferentes tipos de muestras como: hisopado vaginal; endocervical; uretral y orina, en todas las edades, incluyendo las muestras pediátricas. Combina la tecnología de oligonucleótidos de captura y perlas magnéticas de ADN, amplificación mediada por transcripción (*Transcription-Mediated Amplification*, TMA) y el ensayo cinético doble (*Dual Kinetic Assay*, DKA) para la simplificación del procesamiento de las muestras, aumentando una región específica de 23S ARNr seleccionado mediante el uso de oligómeros de captura y detectar el amplicón, mediante la hibridación del ácido nucleico. Los resultados del ensayo se determinarán mediante un valor de corte basado en las RLU (unidades relativas de luz) totales y en el tipo de curva cinética, puesto que la amplificación se detecta utilizando la cinética de emisión de luz por sondas de ADN marcadas como complementarias de la región diana. Ambos ensayos pueden emplearse para individuos sintomáticos como asintomáticos (Hologic, 2018).

Tabla 4. Ensayos de amplificación de ácidos nucleicos disponibles comercialmente

Fabricante	Ensayo	Método de amplificación	Secuencia diana	Tipo de muestra
Seegene	Allplex™ STI <i>Essential Assay</i> .	RT-PCR	No especificado	Endocervical, uretral y orina.
Becton Dickinson	BD ProbeTec ET.	SDA	Secuencia de ADN del plásmido críptico.	Endocervical, uretral y orina.
Becton Dickinson	ProbeTec ET CTQx/GCQX.	SDA	Secuencia de ADN del plásmido críptico.	Endocervical, vaginal, uretral y orina.
CerTest	VIASURE <i>C. trachomatis</i> (LGV).	RT-PCR	gen pmpH	Muestras clínicas.
Abbott Molecular Inc	RealTime CT/NG.	RT-PCR	Dos regiones de la secuencia de ADN del plásmido críptico.	Endocervical, vaginal, uretral y orina.
Cepheid	GeneXpert CT/NG	RT-PCR	Secuencia de ADN del plásmido críptico.	Endocervical, vaginal, uretral, orina, rectal y faríngea.
Hologic / Gen-Probe	Aptima COMBO 2	TMA-DKA	Región específica del ARNr 23S	Endocervical, vaginal, uretral, orina, rectal y faríngea.

Fuente: Tomado y modificado de: (Alonso et al., 2012; CDC, 2014).

5.2.1 Toma, transporte y conservación de la muestra para diagnóstico de *C. trachomatis* con pruebas NAAT

Para este tipo de ensayos se pueden emplear diversidad de muestras: endocervicales; frotis vaginal; frotis uretral; orina; frotis anorrectal; etc., los cuales cuentan con características de prueba y tasas de detección muy similares. Cabe aclarar, que a pesar de que aún no se encuentran aprobadas por la FDA para sitios extragenitales, diversos ensayos han demostrado que tienen una sensibilidad y especificidad mayor que el cultivo, por ello se recomienda su uso estableciendo criterios que garanticen la validez de los resultados en estos casos.

Dada a su gran sensibilidad, se facilita que la toma de muestra pueda ser realizada por algún profesional de la salud o el mismo paciente. Al ser un procedimiento sencillo, solo requiere introducir el hisopo unos centímetros por el conducto según sea el tipo de muestra y rotarlo 360° por el mismo, sin producir grandes molestias. Esto favorece la aceptación de tamizaje por parte de la población vulnerable, la cual presenta o no manifestaciones clínicas de la infección (Abbai-Shaik et al., 2016; OMS, 2014). Por ende, la obtención de la muestra (incluyendo las muestras no invasivas, recolectadas por el paciente según las indicaciones respectivas), que es en cada técnica un factor relevante dada a su influencia sobre la sensibilidad de los ensayos diagnósticos de la *C. trachomatis*, tiene mayor efecto sobre el cultivo celular y las técnicas inmunológicas que en las NAAT. En donde la carga bacteriana corresponde a uno de los principales aspectos de idoneidad para el diagnóstico con aquellos métodos (Bébear & de Barbeyrac, 2009; Martínez., 2001).

5.2.2 Ventajas y desventajas del método

Este es uno de los métodos más recomendados para el diagnóstico de la *C. trachomatis* puesto que presenta altos niveles de rendimiento, especificidad y sensibilidad que permite el uso de diferentes tipos de muestra (incluso muestras no invasivas que no requieren un transporte exigente, sean genitales o extragenitales, teniendo presente las formas de presentación de la infección en la población). No implica mantener la bacteria en condiciones de viabilidad o “intacta” para realizar el análisis por lo que, no deben ser procesadas de manera inmediata y representa una gran ventaja en lugares de recursos limitados. Ofrece un resultado oportuno, incluso frente a la técnica “Gold Estándar” de cultivo celular, y así la identificación de casos positivos logra aumentar sustancialmente (CDC, 2014; OMS, 2014).

Por otro lado, da lugar a una mayor estandarización y calidad de extracción y detección del microorganismo, junto con una capacidad de análisis rápido.

A pesar de todas las ventajas que ofrece sobre todas las técnicas de diagnóstico, su desventaja más relevante es el costo que implica el desarrollo de esta prueba en un laboratorio; los materiales utilizados para su desarrollo son más exigentes tanto los insumos, los equipos necesarios, como las condiciones de las instalaciones y el cumplimiento riguroso de las prácticas correctas. Presenta un gran riesgo de contaminación ambiental por la formación de aerosoles una vez se tiene amplificada una muestra (Alonso et al., 2012; Bébéar & de Barbeyrac, 2009; OMS, 2014; L. Shao et al., 2016).

Aquí también pueden llegar a presentarse falsos negativos, generados por una falla en la obtención del ácido nucleico diana, ya sea por toma de la muestra o extracción. Puesto que, como los demás ensayos se requiere concentraciones y volúmenes específicos de cada reactivo empleado (sales, nucleótidos y enzimas) y experticia por parte del manipulador, dado que el proceso de extracción de ácidos nucleicos es una etapa fundamental en esta técnica. Se deben conocer a su vez,

las características, por ejemplo: de las enzimas empleadas, puesto que pueden ser sensibles a ciertos componentes de las muestras como lo son moco y sangre.

En este orden de ideas, es preciso que el método para diagnóstico de la infección por la *C. trachomatis*, sea elegido de acuerdo a las características proporcionadas por cada una de las técnicas mencionadas a lo largo de este capítulo. Como son: el tiempo de procesamiento, la sensibilidad y especificidad de la prueba, su costo y complejidad del método en general, para llevarlo a cabo (véase Tabla 5).

Tabla 5. Consideraciones respecto a los diferentes métodos diagnósticos descritos para la *C. trachomatis*

Método diagnóstico	Tiempo de procesamiento	Sensibilidad/ Especificidad	Costo	Automatización	Complejidad técnica
Cultivo celular	48-72h	Moderada-Alta/ Muy alta	Moderado	No	Alta
“Point of Care”	30 min	Baja-Moderada/ Muy alta	Bajo	No	Baja
IFD	1h	Baja-Moderada/ Moderada	Bajo	No	Moderada
EIA	4h	Baja-Moderada/ Moderada	Bajo	No	Baja
NAAT	2-4h	Muy alta/Muy alta	Muy alto	Si	Alta

Fuente: Tomado y modificado de: (Alonso et al., 2012; Bébéar & de Barbeyrac, 2009; OMS, 2014).

5.3 Esquemas de tipificación multilocus de secuencias MLST

El esquema de tipificación multilocus de secuencias MLST comprende un método molecular usado como herramienta para proporcionar una caracterización de un aislado bacteriano, siendo aplicada a diversos

microorganismos tanto patógenos como no patógenos. Surge en 1998, y a través del tiempo se ha confirmado que es altamente reproducible, objetiva y discriminatoria. Por el momento, estos esquemas están disponibles para más de 110 bacterias 43, y se basan en dos técnicas, la amplificación por PCR de la secuencia de ADN de varios genes constitutivos o *housekeeping* (HK) de aproximadamente 450 a 500 pb. A los que se les asigna un número alélico que luego al combinarse colectivamente constituyen un perfil alélico o tipo de secuencia (ST), definido como un “código de barras” molecular de la cepa en cuestión. Siendo seguida de la secuenciación de Sanger y la extracción de secuencias multilocus tras la secuenciación completa del genoma (WGS). Estos genes *housekeeping* deben cumplir con ciertos requisitos como estar conservados evolutivamente y encontrarse ampliamente separados en el cromosoma (Jelocnik, Polkinghorne, & Pannekoek, 2019). El sistema se ha aplicado a más de 2000 muestras recolectadas entre diferentes poblaciones y países, incluyendo los tres grupos de infección por la *Chlamydia*: urogenital, linfogranuloma venéreo y tracoma (Uppsala Biomedical Centre).

Esta técnica permite comprender la diversidad genética entre especies, la distribución de cepas, por ello es fundamental para estudios epidemiológicos; investigaciones sobre brotes; patrones de transmisión; diferenciar casos nuevos de los casos de recurrencia de la infección o infección persistente y vigilancia epidemiológica. Por lo tanto, se desarrollaron esquemas de tipificación de secuencias multilocus (MLST) para comprender la estructura genética de la población y la diversidad de especies, para evaluar la asociación entre genotipo y enfermedad (Ikryannikova, Shkarupeta, Shitikov, Il'ina, & Govorun, 2010). Entre estos esquemas, destacan los esquemas MLST-5, MLST-7 y el esquema MLST modificado de Boom (Jelocnik et al., 2019; Klint et al., 2007).

En este orden de ideas se cuenta con una base de datos de tipificación multilocus, en ella se encuentra la base de datos más actual basada en el sistema MLST modificado de Boom, que contiene >400 ST obtenidos de >2000 muestras y la base más antigua, MLST-5 que posee 221 ST obtenidos de 971 muestras (Uppsala Biomedical Centre).

El esquema MLST-5 descrito por Klint M. et al., con el fin de desarrollar un método de alta resolución para la discriminación de cepas de la *Chlamydia*, consta de 5 regiones diana tales como CT046 (hctB), CT058, CT144, CT172 y CT682 (pbpB), seleccionadas de acuerdo a la comprensión genes que codifican proteínas conocidas e hipotéticas, y el gen *OmpA*. El esquema ha sido útil para estudios epidemiológicos a corto plazo principalmente, identificación de la propagación de serovares LGV; la nueva variante sueca y tropismo celular, aplicado en muestras de orina, genitales y oculares (Herrmann et al., 2015; Klint et al., 2007).

Por otro lado, en el esquema MLST-7 desarrollado por Pannekoek I. et al, se analizan secuencias de fragmentos entre 400 a 500 pares de bases de siete genes *housekeeping*, ampliamente separados en el cromosoma, *gatA*, *oppA-3*, *hflX*, *gidA*, *enoA*, *hemN* y *fumC*, respectivamente (Pannekoek et al., 2008). Es útil para investigar sobre tendencias epidemiológicas a largo plazo, dada la baja tasa de variación molecular dentro de estos genes *housekeeping*.

Consta de PCR individuales generando una sensibilidad disminuida siendo menos adecuado para la tipificación de cepas de la *C. trachomatis* a partir de muestras clínicas directas. Por tanto, no es recomendado para estudios poblacionales amplios, y al depender generalmente de un paso de cultivo celular adicional, puede conllevar a resultados sesgados. Dado lo anterior, más adelante se busco adaptar este esquema a un ensayo de PCR anidada para hacerlo más adecuado en la tipificación en muestras directas mostrando una mayor sensibilidad y permitiendo la detección de muchos tipos de secuencias novedosas al analizar muestras clínicas directas sin posibles sesgos por cultivo (Versteeg, Bruisten, van der Ende, & Pannekoek, 2016).

Por último, Boom et al. con el fin de aumentar la sensibilidad de MLST, diseñaron ensayos de PCR anidada para todas las regiones. En donde los cebadores externos corresponden a los usados originalmente en el estudio de Klint et al., mientras que los cebadores internos para el MLST fueron diseñados de forma tal, que las ocho regiones presentaran longitudes entre 358 pb y 733 pb se perdiera un mínimo de

información de la secuencia en comparación con las regiones originales del MLST, manteniendo así la capacidad discriminatoria. Además, en comparación con los resultados MLST originales, encontraron que la mayoría de los perfiles generados (62%) no se identificaron con anterioridad, concluyendo que la PCR anidada es lo suficientemente sensible para tipificar una gran mayoría de muestras clínicas directas (Bom et al., 2011).

6. Conclusiones

La *Chlamydia trachomatis*, es una bacteria intracelular obligada que representa una infección de transmisión sexual común, pero poco conocida y detectada en la población mundial. La OMS reconoce su importancia a nivel de salud pública y el aumento de la tasa de infección, siendo necesario definir estrategias más puntuales para controlar, cuantificar y realizar el seguimiento a esta ITS. Por tanto, es crucial el desarrollo de pruebas diagnósticas con características óptimas dado a que, se sugiere la detección oportuna para así poder reducir la incidencia de la enfermedad. Un diagnóstico rápido de esta ITS, permite frenar con la cadena de transmisión y así mismo, prevenir la aparición de complicaciones y secuelas de la infección a largo plazo (OMS, 2016a).

Por ello, se requiere la selección de un método de detección adecuado en donde se consideren los costos y la experiencia de laboratorio, teniendo en cuenta que todas las técnicas anteriormente descritas, presentan ventajas y desventajas. Sin embargo, las pruebas NAAT son las más indicadas y recomendadas para el diagnóstico de la *C. trachomatis*, sobre el método de cultivo celular (considerado durante décadas el estándar de oro) y sobre los que no implican cultivo. Por su desempeño, oportunidad en el resultado y características de sensibilidad y especificidad superior a las demás, siempre que se cuente con la disponibilidad en los laboratorios, ya que al analizar sus ventajas, sobrepasan las desventajas que presenta (Bébéar & de Barbeyrac, 2009; Keegan et al., 2014; OMS, 2014).

7. Referencias bibliográficas

- Abbai-Shaik, N. S., Reddy, T., Govender, S., & Ramjee, G. (2016). *Poor Performance of the Chlamydia Rapid Test Device for the Detection of Asymptomatic Infections in South African Men: A Pilot Study. J Sex Transm Dis*, 2016, 8695146. doi:10.1155/2016/8695146.
- Adamson, P. C., Pandori, M. W., Doernberg, S. B., Komarow, L., Sund, Z., Tran, T. T. T., . . . Klausner, J. D. (2020). *Analytical Evaluation of the Abbott RealTime CT/NG Assay for Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Rectal and Pharyngeal Swabs. The Journal of Molecular Diagnostics*, 22(6), pp. 811-816. doi:https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.03.004.
- Alonso, R., Galán, J. C., Fernández, J. G., Rodríguez-Domínguez, M., Salinas, J., & Gámez, S. S. (2012). Diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Chlamydia spp.* y especies relacionadas. . In E. C. y. R. Cantón (Ed.), *Procedimientos en Microbiología Clínica*, pp. 29. Revisado en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia44.pdf>.
- Bébéar, C., & de Barbeyrac, B. (2009). *Genital Chlamydia Trachomatis Infections. Clin Microbiol Infect*, 15(1), pp. 4-10. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02647.x
- Becton, D. a. C. (2005). *BD ProbeTec ET Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae Amplified DNA Assays*, p. 135.
- Becton, D. a. C. (2015). *BD, ProbeTec Chlamydia trachomatis (CT) Qx Amplified DNA Assay.*, p. 266.

- Bernal-Martínez, S., García Sánchez, E., Sivianes, N., Padilla, L., & Martin-Mazuelos, E. (2020). *Evaluation of 2 Commercial Assays for the Detection of Lymphogranuloma Venereum in Rectal Samples. Sexually Transmitted Diseases*, 47(3).
- Bom, R. J., Christerson, L., Schim van der Loeff, M. F., Coutinho, R. A., Herrmann, B., & Bruisten, S. M. (2011). *Evaluation of high-resolution typing methods for Chlamydia trachomatis in samples from heterosexual couples. Journal of clinical microbiology*, 49(8), pp. 2844-2853. doi:10.1128/jcm.00128-11.
- Bristow, C. C., McGrath, M. R., Cohen, A. C., Anderson, L. J., Gordon, K. K., & Klausner, J. D. (2017). *Comparative Evaluation of 2 Nucleic Acid Amplification Tests for the Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae at Extragenital Sites. Sex Transm Dis*, 44(7), pp. 398-400. doi:10.1097/olq.0000000000000627.
- Bristow, C. C., Morris, S. R., Little, S. J., Mehta, S. R., & Klausner, J. D. (2019). *Meta-Analysis of the Cepheid Xpert® CT/NG Assay for Extragenital Detection of Chlamydia trachomatis (CT) and Neisseria Gonorrhoeae (NG) Infections. Sexual Health*, 16(4), pp. 314-319. doi:10.1071/SH18079.
- CDC, C. p. e. C. y. I. P. d. E. (2014). Recomendaciones para la detección de laboratorio de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*-2014. Revisado en: <https://www.cdc.gov/std/laboratory/2014labrec/default.htm>.
- Cepheid. (2019). Xpert® CT/NG. In.
- Dessus-Babus, S., Moore, C. G., Whittimore, J. D., & Wyrick, P. B. (2008). *Comparison of Chlamydia trachomatis serovar L2 growth in polarized Genital Epithelial Cells Grown in Three-Dimensional Culture with Non-Polarized Cells. Microbes and*

Infection, 10(5), pp.563-570. doi:<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2008.02.002>.

Entrocassi, A. C., Catalano, A. V., Ouviaña, A. G., Wilson, E. G., López, P. G., & Rodríguez Fermepin, M. (2021). In vitro inhibitory effect of *Hydrocotyle bonariensis* Lam. Extracts over *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* on different stages of the chlamydial life cycle. *Heliyon*, 7(5), e06947. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06947>

FDA. RealTime CT/NG. In.

FDA. (2019). *FDA Clears First Diagnostic Tests for Extragenital Testing for Chlamydia and Gonorrhea*. Sacado de: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-diagnostic-tests-extragenital-testing-chlamydia-and-gonorrhea>.

Gaydos, C. A., Cartwright, C. P., Colaninno, P., Welsch, J., Holden, J., Ho, S. Y., . . . Robinson, J. (2010). *Performance of the Abbott RealTime CT/NG for Detection of Chlamydia Trachomatis and Neisseria Gonorrhoeae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(9), pp. 3236-3243. doi:10.1128/JCM.01019-10.

Gharsallah, H., Frikha-Gargouri, O., Besbes, F., Sellami, H., Znazen, A., & Hammami, A. (2012). *Development and application of an in-house reverse hybridization method for Chlamydia trachomatis genotyping*. *J Appl Microbiol*, 113(4), pp. 846-855. Doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05375.x.

Gharsallah, H., Frikha-Gargouri, O., Bom, R. J., Hammami, A., & Bruisten, S. M. (2018). *Comparison of Reverse Hybridization and ompA Sequencing Methods Applied on Chlamydia Trachomatis Strains from Tunisia*. *MicrobiologyOpen*, 7(2), e00549-e00549. doi:10.1002/mbo3.549.

- Hayward, R. J., Marsh, J. W., Humphrys, M. S., Huston, W. M., & Myers, G. S. A. (2019). *Early Transcriptional Landscapes of *Chlamydia Trachomatis*-Infected Epithelial Cells at Single Cell Resolution*. 724641. doi:10.1101/724641 %J bioRxiv.
- Herrmann, B., Isaksson, J., Ryberg, M., Tångrot, J., Saleh, I., Versteeg, B., Bruisten, S. (2015). *Global Multilocus Sequence Type Analysis of Chlamydia trachomatis Strains from 16 Countries*. *Journal of clinical microbiology*, 53(7), pp. 2172-2179. Doi:10.1128/JCM.00249-15.
- Hologic. (2018). *Aptima Combo 2™ Assay*. In.
- Ikryannikova, L. N., Shkarupeta, M. M., Shitikov, E. A., Il'ina, E. N., & Govorun, V. M. (2010). *Comparative Evaluation of New Typing Schemes for Urogenital Chlamydia Trachomatis Isolates*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 59(2), pp.188-196. doi:10.1111/j.1574-695X.2010.00678.x %J FEMS Immunology & Medical Microbiology.
- Jelocnik, M., Polkinghorne, A., & Pannekoek, Y. (2019). *Multilocus Sequence Typing (MLST) of Chlamydiales*. In A. C. Brown (Ed.), *Chlamydia trachomatis: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York. pp. 69-86.
- Keegan, M. B., Diedrich, J. T., & Peipert, J. F. (2014). *Chlamydia trachomatis Infection: Screening and Management*. *J Clin Outcomes Manag*, 21(1), pp. 30-38.
- Kelly, H., Coltart, C. E. M., Pant Pai, N., Klausner, J. D., Unemo, M., Toskin, I., & Peeling, R. W. (2017). *Systematic Reviews of Point-of-Care Tests for the Diagnosis of Urogenital Chlamydia Trachomatis Infections*. *Sex Transm Infect*, 93(S4), S22-S30. Doi:10.1136/sextrans-2016-053067.

- Klint, M., Fuxelius, H.-H., Goldkuhl, R. R., Skarin, H., Rutemark, C., Andersson, S. G. E., Herrmann, B. (2007). *High-Resolution Genotyping of Chlamydia Trachomatis Strains by Multilocus Sequence Analysis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(5), pp. 1410-1414. doi:10.1128/JCM.02301-06.
- Li, Z., Liu, P., & Zhou, J. (2020). *Lipofectamine Enhances Chlamydia Infectivity in Cell Culture*. *Analytical Biochemistry*, 610, pp.113985. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ab.2020.113985>.
- Malhotra, M., Sood, S., Mukherjee, A., Muralidhar, S., & Bala, M. (2013). *Genital Chlamydia Trachomatis: an Update*. *Indian J Med Res*, 138(3), pp. 303-316.
- Doi:10.1016/j.eimc.2013.01.015
- Martínez T., M. A. (2001). Diagnóstico microbiológico de *Chlamydia trachomatis*: Estado actual de un problema. *Revista Chilena de Infectología*, 18(4),pp. 275-284. doi:<https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182001000400006>.
- Molecular, A. (2007). *Realtime CT/NG*. Sacado de <https://www.molecular.abbott/int/es/products/infectious-disease/realtime-ct-ng>.
- Molecular, A. (2010). *Abbott Real Time CT/NG*, pp. 9.
- Nogueira, A. T., Braun, K. M., & Carabeo, R. A. (2017). *Characterization of the Growth of Chlamydia Trachomatis in in Vitro-Generated Stratified Epithelium*. 7(438). Doi:10.3389/fcimb.2017.00438.
- O'Connell, C. M., & Ferone, M. E. (2016). *Chlamydia trachomatis Genital Infections*. *Microb Cell*, 3(9), pp. 390-403. doi:10.15698/mic2016.09.525.

OMS. (2014). Diagnóstico de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

OMS. (2016^a). Estrategia mundial del sector de la salud contra las infecciones de transmisión sexual 2016–2021. P. 60.

OMS. (2016b). *Who Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis*.

Pannekoek, Y., Morelli, G., Kusecek, B., Morré, S. A., Ossewaarde, J. M., Langerak, A. A., & van der Ende, A. (2008). *Multi Locus Sequence Typing of Chlamydiales: Clonal Groupings Within the Obligate Intracellular Bacteria Chlamydia Trachomatis*. *BMC Microbiology*, 8, pp. 42-42. Doi:10.1186/1471-2180-8-42.

Rahman, K. S., Darville, T., Russell, A. N., O'Connell, C. M., Wiesenfeld, H. C., Hillier, S. L., Wilkins, P. P. (2018). Comprehensive Molecular Serology of Human *Chlamydia trachomatis* Infections by Peptide Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. 3(4), e00253-00218. doi:10.1128/mSphere.00253-18.

Rota, T. R., & Nichols, R. L. (1973). *Chlamydia Trachomatis In Cell Culture. I. Comparison of Efficiencies of Infection in Several Chemically Defined Media, at Various Ph and Temperature Values, and After Exposure to Diethylaminoethyl-Dextran*. *Appl Microbiol*, 26(4), pp. 560-565. Doi:10.1128/am.26.4.560-565.1973.

Rodríguez Domínguez M, Sanbonmatsu S, Salinas J, Alonso R, Gutiérrez J y

Galán JC. (2013). Diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Chlamydia* spp. y especies relacionadas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32(6), pp. 380-385.

- Sánchez, O. L. O. O. y. R. M. (2003). *Chlamydia trachomatis: avances y perspectivas*. NOVA, 1(1). Doi:<https://doi.org/10.22490/24629448.1051>.
- Shao, L., Guo, Y., Jiang, Y., Liu, Y., Wang, M., You, C., & Liu, Q. (2016). *Sensitivity of the Standard Chlamydia trachomatis Culture Method Is Improved After One Additional in Vitro Passage*. *J Clin Lab Anal*, 30(5), pp. 697-701. doi:10.1002/jcla.21924.
- Shao, L., Guo, Y., Jiang, Y., Liu, Y., Wang, M., You, C., & Liu, Q. J. J. o. c. l. a. (2016). *Sensitivity of the Standard Chlamydia Trachomatis Culture Method is Improved After One Additional In Vitro Passage*. 30(5), pp. 697-701.
- ThermoFisher. Revisado en: <https://www.thermofisher.com/co/en/home.html>.
- Uppsala Biomedical Centre, U. U. *Chlamydia Trachomatis Multilocus Sequence Typing (MLST) Database*. Revisado en: <http://mlstdb.bmc.uu.se/>.
- Versteeg, B., Bruisten, S. M., van der Ende, A., & Pannekoek, Y. (2016). *Does Typing of Chlamydia Trachomatis Using Housekeeping Multilocus Sequence Typing Reveal Different Sexual Networks Among Heterosexuals and Men Who Have Sex With Men?* *BMC Infectious Diseases*, 16, pp.162-162. Doi:10.1186/s12879-016-1486-2.
- Wang, F., Zhang, L., Lu, X., Zhu, Q., Shi, T., Lu, R., Wang, Y. (2019). *Inflammatory Mechanism of Chlamydia Trachomatis-Infected Hela229 Cells Regulated By Atg5*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 520(1), pp. 205-210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.132>.

Yuguero, O., Fernández-Armenteros, J. M., Vilela, Á., Aramburu, J., Laín, R., & Godoy, P. (2021). *Preliminary Results of a Screening Programme for Chlamydia in an Asymptomatic Young Population in Spain*. 9(91). doi:10.3389/fpubh.2021.615110,

CAPITULO IV

Chlamydia trachomatis: un microorganismo con avances en tratamientos, diseño de vacunas e investigaciones relevantes para el ámbito médico

Johan Steven Alcántara Cortés
Ruth Mélida Sánchez Mora
Martha Gómez Jiménez

La *Chlamydia* es un patógeno bacteriano que causa enfermedades a nivel de órganos oculares, sexuales y respiratorios. Cada una de las especies pertenecientes al género *Chlamydia* presentan un tropismo específico que puede terminar desencadenando la afectación de la función celular con la alteración de tejidos durante su proceso de replicación. Ha inducido a la disminución de la calidad de vida de los pacientes infectados y afectando procesos importantes para la reproducción humana como en el embarazo, se ha vuelto un problema de salud pública a través de los años como consecuencia de la amplia distribución que presenta a nivel mundial, ocasionando que en países subdesarrollados su prevalencia sea de mayor a causa de las pocas medidas de prevención que existen en estos países. Uno de los retos que presenta este microorganismo para su detección es el que puede cursar con infecciones asintomáticas tales como el trachoma, algunas infecciones de transmisión sexual e infecciones relacionadas

con enfermedad pulmonar. Sin embargo, la infección por *Chlamydia trachomatis* cuenta con el mayor número de casos asintomáticos reportados a la fecha, haciendo que sea fácilmente transmitido a la población y generando otras complicaciones como infertilidad, abortos, linfogranuloma venéreo, entre otros.

Debido a su importancia a nivel clínico y en salud pública, distintos grupos han trabajado en el diseño de herramientas terapéuticas contra *Chlamydia*, entre las que se encuentra el desarrollo de nuevos fármacos, búsqueda de alternativas en tratamientos y el desarrollo de posibles blancos para el desarrollo de vacunas. El objetivo de este capítulo será el de comprender cuáles han sido los principales desarrollos a la fecha en materia de tratamientos convencionales y alternativos y las vacunas para comprender las ventajas y principales mecanismos de acción.

1. Introducción

La clamidiasis es una enfermedad de transmisión sexual causada por el microorganismo *Chlamydia trachomatis*. Es una de las infecciones más predominantes en hombres y mujeres de edades entre los 18-45 años, con una prevalencia predominante en países como Estados Unidos y algunos países de origen europeo (Malhotra, Sood, Mukherjee, Muralidhar, y Bala, 2013; Ostos y Mélida Sánchez, 2003; Zapata-Granja, 2017). De acuerdo con la OMS, se estima que a nivel mundial son infectadas más de 131 millones de personas por año, pero muy pocas de las personas son diagnosticadas correctamente como consecuencia de la gran cantidad de pacientes asintomáticos (50-70%), lo que dificulta el correcto hallazgo médico (Grajales-Zapata, Vélez-Gómez, Villegas-Castaño, McEwen-Ochoa, y Martínez, 2019).

Los principales síntomas en hombres se manifiestan durante las primeras 4 semanas de infección y suelen estar acompañados por la presencia de disuria, proctitis, uretritis, epididimitis, con presencia de inflamación del meato urinario y descargas de mucoides en la orina (Maldonado-Calderón, López-Márquez, y Ruiz-Flores, 2018). En mujeres,

la enfermedad es considerada de mayor relevancia como consecuencia de los problemas que el microorganismo puede causar durante el embarazo (dentro de los que se incluyó el embarazo ectópico y abortos espontáneos), además de la afectación que puede ocasionar en los órganos sexuales como el cérvix (cervicitis), junto con la existencia de otras afectaciones como sangrado vaginal y la manifestación de descargas endocervicales que la vuelven de importancia clínica (Maldonado-Calderón et al., 2018).

En la actualidad se han descrito más de 18 serotipos de la bacteria causantes de enfermedades infecciosas en humanos (serotipos A-L), con variaciones en el tropismo hacia células de órganos específicos las cuales pueden variar dependiendo del serotipo causante de la infección, algunos de ellos pueden afectar tanto órganos sexuales como órganos oculares (Fan y Zhong, 2014). Usualmente, estos serotipos son identificados por cambios conformacionales en la proteína de membrana principal (MOMP del inglés, Major Outer Membrane Protein), una de las proteínas implicadas en el proceso de infección e ingreso a la célula (Meyer, 2016; Rodríguez-Domínguez et al., 2014). La caracterización del ciclo de vida de este patógeno, así como de los mecanismos moleculares y celulares de la *C. trachomatis* (descritos en el **Capítulo II**) son claves para el diseño de nuevas técnicas de diagnóstico y desarrollo de nuevos fármacos y vacunas.

2. Principales mecanismos de resistencia descritos

La resistencia antimicrobiana de algunas especies de la bacteria ha sido ampliamente descrita, en especial en algunos aislamientos de la *Chlamydia trachomatis* que presentan manifestaciones que podrían indicar el desarrollo de mecanismos de resistencia (Bergan, 2018). Algunos estudios en donde se han aislado cepas de muestras de pacientes se ha corroborado la presencia de mutaciones que le confieren a la bacteria una importante capacidad de resistencia en el ámbito clínico frente

algunos antimicrobianos específicos (Bergan, 2018; O'Neill et al., 2013). La capacidad de explicar los mecanismos de resistencia *in vivo* en la familia *Chlamydiaceae* es difícil debido a que, al ser una bacteria intracelular obligada, existe una pérdida de la capacidad de utilizar rutas metabólicas para la síntesis de compuestos y sumado a esto, la transmisión de elementos génicos móviles (plásmidos, transposones, integrones, etc.) es rara a causa de que, factores como la evolución reductiva, las vías de delección y la presencia de una separación metabólica (formación de cuerpos reticulados) evita la posibilidad de que esto puede llevarse a cabo en un ambiente *in vivo* por lo que, la transmisión horizontal de elementos móviles génicos es limitada (Bergan, 2018; Gomes, Bruno, Borrego, y Dean, 2004; Lenart, Andersen, y Rockey, 2001; O'Neill et al., 2013).

Sin embargo, otras especies de *Chlamydia* como la *C. suis*, la cual afecta principalmente a porcinos ha sido documentada con presencia de resistencia antimicrobiana a las tetraciclinas, ya que tiene en su genoma genes de resistencia como *tetC*. Estos podrían transmitirse de manera natural a otras especies de la bacteria si un huésped albergará más de una especie de *Chlamydia*, dando paso a la posibilidad de la transmisión horizontal de genes (Bergan, 2018; Gomes et al., 2004; Lenart et al., 2001; O'Neill et al., 2013).

Las especies de *Chlamydia* han demostrado ser altamente eficientes para sufrir cambios genéticos. como consecuencia de procesos como la recombinación (Tabla 1) (Gomes et al., 2004; Joseph, Didelot, Gandhi, Dean, y Read, 2011; Suchland et al., 2019). Algunos ensayos *in vitro* en los que se ponían en contactos dos cepas diferentes (cada una con un tipo de resistencia antimicrobiana diferente), a causa del proceso de recombinación, permitían generar nuevas células que comenzaban volverse resistentes a diferentes antibióticos y, posterior a la infección, se lograba apreciar una resistencia dual frente a los antibióticos seleccionados lo cual a la larga podría ocasionar clones multirresistentes (Bergan, 2018; Suchland et al., 2019).

Estos cambios en el ADN se explican cuando se da el proceso de replicación ya que, durante el desarrollo de estadios tempranos de los cuerpos elementales durante la inclusión algunos fragmentos de ADN pueden ser asimilados como consecuencia de un proceso denominado autólisis, que ocurre frecuentemente en el proceso de replicación en un corto periodo de tiempo (Bergan, 2018). Para que este proceso pueda darse de manera natural en un paciente, debe existir una confección con especies de la *Chlamydia* que presenten diversos tipos de modificaciones genéticas las cuales las hagan resistentes a determinados antibióticos. Sin embargo, esto en la práctica es poco común y por ello, es poco probable encontrar especies de la *Chlamydia* con mutaciones específicas sugerentes a una resistencia antimicrobiana por este mecanismo (Bergan, 2018; Gomes et al., 2004; Suchland et al., 2019).

Tabla 1. Principales genes que pueden sufrir alteraciones a causa de la recombinación

Genes reportados que pueden sufrir modificación por recombinación	
Gen	Función
<i>ompA</i>	Codifica para la proteína principal de membrana externa (MOMP).
<i>pmpE</i>	Codifica para la proteína de membrana polimórfica E.
<i>pmpF</i>	Codifica para la proteína de membrana polimórfica F.
<i>pmpH</i>	Codifica para la proteína de membrana polimórfica H.
<i>yscC</i>	Codifica para la formación de proteínas de secreción tipo III.
<i>tsf</i>	Codifica para el factor de elongación Tf. Relacionado con el intercambio de GDP por GTP.
<i>CT049</i>	Codifica para proteínas Pls1 con probable función en la inclusión de membrana.
<i>CT144</i>	Codifica para proteínas involucradas en la activación del sistema de secreción tipo III.

Elaboración propia. Información tomada de (Bergan, 2018).

En el año 2022 se describe el impacto de la transferencia lateral de genes sobre las especies de la *Chlamydia* (Marti et al., 2022). Durante una revisión más exhaustiva sobre el genoma de la bacteria se encontró

la presencia de genes involucrados en la absorción, recombinación y reparación de genes foráneos entre las especies de la familia *Chlamydiaceae*, lo que habilita la transferencia lateral de genes intra e interespecies bacterianas (Marti et al., 2022).

La transferencia lateral y/o horizontal de genes es definida como la transferencia de material genético de célula a célula, esto incluye la integración de material genético a la célula receptora (Marti et al., 2022). En células procariotas, la transferencia lateral está dada principalmente por tres mecanismos dentro de los que se incluye la transferencia de material génico basado en mecanismos de la traducción mediados por la infección por bacteriófagos; mecanismos de transferencia plasmídica dentro de los que se incluyen fenómenos de conjugación, movilización y conducción; y mecanismos de transformación genética en los que se genera un proceso de absorción de ADN desnudo (*naked DNA*). Dichos mecanismos de integración están dados por fenómenos de recombinación homóloga y no homóloga (Marti et al., 2022).

Estudios de secuenciación del genoma completo de *Chlamydia* (incluyendo muestras clínicas) han revelado la presencia de genes basados en fenómenos de recombinación homóloga durante la evolución de *C. trachomatis*, y otras especies de la *Chlamydia* como la *C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. suis* (Marti et al., 2022). En algunos casos particulares, en especies como la *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* se han encontrado regiones con una alta diversidad genómica con elevados rangos de recombinación (Marti et al., 2022). Genes como el *ompA* que hace parte de los genes codificantes para proteínas de membrana de carácter polimórfico. Así como otros genes involucrados en la fusión de las inclusiones homotípicas durante la replicación de *Chlamydia* como el gen *incA*, han sido caracterizados como genes de alta variabilidad y con alto potencial para estar involucrados en procesos de recombinación, que pueden aumentar la resistencia de la *Chlamydia* hacia determinados antibióticos (Marti et al., 2022).

Otros genes dentro de la zona de plasticidad están involucrados en los genes que codifican para un amplio rango de proteínas con función

dentro de la patogenicidad. Por lo que, puede ser un sitio de mayor susceptibilidad a la absorción de ADN, variación genética y pérdida de la funcionalidad de genes (Marti et al., 2022).

A través de la literatura se ha reportado que existen interacciones entre los cuatro linajes de la *Chlamydia* (linfogranuloma venéreo, tracoma y urogenitales T1 y T2) y las otras especies de la *Chlamydia* (*C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. suis*) dentro de estos se pueden generar procesos de recombinación (Marti et al., 2022). Adicionalmente, otros procesos de recombinación se han asociado a cambios en el tRNA en donde pueden existir *breakpoints* o puntos de rompimiento asociados a este fenómeno (Marti et al., 2022). Todos estos eventos estudiados hasta la actualidad pueden asociarse a los procesos de resistencia antimicrobiana, los cuales han comenzado a aparecer frecuentemente en aislados clínicos humanos y otras especies animales (Marti et al., 2022).

Otros reportes de resistencia antimicrobiana en la *Chlamydia* se basan en la identificación de cambios específicos en el gen RNAr 23S que se encarga de codificar para la subunidad para la subunidad 23S del ribosoma y que puede conferir a la bacteria una resistencia importante a antimicrobianos de tipo macrólido, pero durante estos ensayos se demostró que algunas de las muestras de pacientes fueron contaminadas con otro tipo de lecturas pertenecientes al género *Lactobacillus* (microbiana común en pacientes femeninos). Este tipo de secuencias son altamente conservadas y por las características particulares de la toma de muestra es posible la contaminación, por lo que se descartó que fuera una característica adquirida en las cepas de la *Chlamydia* estudiadas (Hadfield et al., 2017; Jiang et al., 2015). Lo cual sugirió la viabilidad de que puedan darse mutaciones concretas capaces de afectar el desarrollo de la *Chlamydia* en seres humanos, es diverso y poco frecuente debido a las difíciles condiciones que se requieren para que pueda darse el fenómeno de la resistencia antimicrobiana. Por lo que a la fecha es raro encontrar cepas resistentes al tratamiento convencional, no obstante, otros reportes sugieren que la persistencia y resistencia heterotípica de las poblaciones de la *Chlamydia* en el huésped pueden ser un fenómeno frecuente, pero aún falta elucidar un

poco más sobre los mecanismos que conllevan a que este fenómeno se desarrolle (Bergan, 2018; Maldonado-Calderón et al., 2018; Sandoz y Rockey, 2010).

3. La pared celular y su importancia en el tratamiento de la infección por *Chlamydia*

Las especies de la *Chlamydia* han comenzado estudiarse más frecuentemente por varios centros de investigación y durante ellos es que se ha comenzado a entender un poco más sobre la biología del microorganismo y su importancia en la selección de antimicrobianos específicos capaces de afectar a la bacteria (Bergan, 2018; Panzetta, Valdivia, y Saka, 2018). Una de las sustancias que hacen parte de la conformación estructural de la *Chlamydia* fue descubierta recientemente (año 2015) y podría explicar el por qué al menos el 50% de los antibióticos convencionales para el tratamiento están dirigidos principalmente en atacar la pared celular de esta bacteria es el peptidoglicano, un compuesto importante en la conformación de la pared celular de varios organismos bacterianos, que tiene como función principal la protección frente a procesos de lisis. Así como también, tiene un rol importante en evitar que ciertos factores de estrés extracelulares puedan afectar a la bacteria. Esta se presenta como uno de los blancos más prometedores para ser usado en el tratamiento de la infección por este microorganismo y explicarían además el por qué, algunos antibióticos como los betalactámicos, la fosfomicina, la bacitracina y la Cicloserina-D pueden tener un efecto importante para el tratamiento (Bergan, 2018; Jacquier, Viollier, y Greub, 2015; Otten, Brilli, Vollmer, Viollier, y Salje, 2018).

Algunos tratamientos evaluados con penicilina sobre *Chlamydia* de manera in vitro y cuyo mecanismo de acción se centra en afectar directamente la formación del peptidoglicano por medio de la unión al anillo betalactámico presente en la transpeptidasa que requiere esta molécula para activarse (proteínas de unión a penicilina). Genera que la inclusión con cuerpos elementales de *Chlamydia* se transforme en

la producción de cuerpos aberrantes y ocasiona que estos presenten menor densidad electrónica y no puedan dividirse dentro de la célula, inhibiendo la replicación y ocasionando que las formas de resistencia permanezcan constantemente en el ambiente intracelular (Bergan, 2018; Leonard, Dewez, y Borel, 2016; Peuchant et al., 2011; Samarasinghe, Durber, y Baho, 2020). El descubrimiento reciente de la presencia de una molécula similar al peptidoglicano permite ampliar la búsqueda de nuevos antimicrobianos que puedan ser usados en contra de la formación de este compuesto. Por tal motivo, los antimicrobianos que tengan como sitio blanco la formación de lipopolisacáridos o antimicrobianos y que puedan bloquear la unión de moléculas como la N-acetilglucosamina o el ácido N-acetilmurámico, importantes en la formación de la pared celular de esta bacteria, podrían contribuir acerca de la formulación de otras moléculas que eviten la supervivencia de la bacteria.

4. Tratamientos convencionales frente a la infección por *Chlamydia spp.*

El agente causal de esta es una bacteria intracelular obligada caracterizada por su capacidad de infectar células epiteliales colonizándolas y generando daños de manera interna durante su replicación, causando problemas como la pérdida de la capacidad nutricional y función celular (Elwell, Mirrashidi, y Engel, 2016). La bacteria ha sido descrita en la literatura con una fuerte susceptibilidad a los antibióticos que generan interferencia con la síntesis de ADN y/o proteínas dentro de los que se describen algunos como los macrólidos, las tetraciclinas, las quinolonas, la rifampicina y otros como la clindamicina. Capaces de ingresar a la célula infectada para detener el proceso de replicación celular o capaces de inhibir el desarrollo de la bacteria cuanto esta se encuentra en su etapa infectiva (cuerpos elementales) (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015; Weber y Johnson, 1995).

Casi siempre los antimicrobianos más utilizados para la eliminación de la *Chlamydia*, cuando existe una confirmación de la infección, suelen

ser la azitromicina en una única dosis de 1g o el uso de doxiciclina durante 2 veces al día por 7 días en dosis de 100 mg. Las personas que han sido infectados no deben tener ningún tipo de relaciones sexuales hasta completar el tratamiento y adicionalmente deben suministrarle de manera preventiva a su pareja la misma dosis de antibiótico para evitar una infección o brote (Ceovic y Gulin, 2015; Maldonado-Calderón et al., 2018). Estos antimicrobianos, en especial los de tipo macrólido, suelen usarse principalmente por su capacidad para inhibir el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) sobre todo en labores de parto, en los casos en los que la bacteria está presente debido a que, esta molécula está implicada en inducción temprana del parto durante el final del embarazo (Adachi et al., 2021).

El uso de azitromicina es más recomendable en los casos de infección genitourinaria e infección de las vías faríngeas en mujeres y hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Sin embargo, el riesgo de resistencia antimicrobiana con este medicamento puede ser más alto y no es muy eficiente para el tratamiento de infección anorrectal a comparación de la doxiciclina (Dukers-Muijers et al., 2022). Su uso a nivel medico radica en que esta enfermedad es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes, siendo comparada en muchos casos con otras ITS causadas por bacterias como *Treponema pallidum* y *Neisseria gonorrhoeae*.

El uso de antimicrobianos como la azitromicina y doxiciclina es bastante común en este tipo de infecciones. Aunque, también se han probado otro tipo de medicamentos que han demostrado tener una alta eficiencia en la erradicación de la enfermedad cuando algunos de los medicamentos convencionales no logran detener la enfermedad por completo. Medicamentos como: las tetraciclinas; macrólidos; quinolonas; rifampicinas; sulfonamidas; aminoglucósidos y betalactámicos han sido probados de manera exitosa y han logrado la cuantificación de la susceptibilidad a través de la determinación de la CMI para especies de la *Chlamydia* como la *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015). En la Tabla 2 se describen en detalle algunos de los medicamentos convencionales y nuevos que se han utilizado

Capítulo IV - *Chlamydia trachomatis*: un microorganismo con avances en tratamientos, diseño de vacunas e investigaciones relevantes para el ámbito médico

a través de los años para tratar la *Chlamydia* junto con sus respectivas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

Tabla 2. Concentración mínima inhibitoria y susceptibilidad antimicrobiana de los medicamentos más comunes y desarrollados en investigación usados para el tratamiento de *Chlamydia*

CMI, Mecanismos de acción y susceptibilidad de antibióticos contra <i>Chlamydia</i>				
Clasificación	Antimicrobiano	Mecanismo de acción	C. trachomatis	C. pneumoniae
	Antimicrobianos aprobados por la FDA			
Tetraciclinas	Doxiciclina	Unión subunidad 30s.	0.031 - 0.25	0.015 - 0.5
	Tigeciclina		0.03 - 0.125	0.125 - 0.25
Macrólidos	Eritromicina	Unión subunidad 50s.	0.016 - 2	0.015 - 0.25
	Azitromicina		0.6 - 2	0.05 - 0.25
	Claritromicina		0.015 - 0.125	0.004 - 0.125
	Clindamicina		2 - 16	N/A
Quinolonas	Ciprofloxacina	Topoisomerasa II/ ADN girasa.	0.5 - 2	1- 4
	Levofloxacina		0.12 - 0.5	0.25 - 1
	Moxifloxacina		0.5 - 1	0.125 - 1
Rifampicinas	Rifampicina	Unión polimerasa de ARN.	0.005 - 0.25	0.0075 - 0.03
diaminopirimidina	Trimetoprima	Inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa.	> 128	>128
Sulfonamida	Sulfametoxazol	inhibidores competitivos del ácido paraaminobenzoico.	0.5 - 4	>500

Chlamydia spp: Aspectos generales, ciclo de vida, tratamientos y diagnóstico

Aminoglucósido	Gentamicina	Unión a la subunidad 30s.	500	500
	Vancomicina	Inhibe la síntesis de pared celular uniéndose a los terminales D-alanil-D-alanina.	1000	1000
Derivado etriomicina	Medicamentos producto de la investigación			
	Solitromicina	Unión ARN ribosómico 23s.	0.125 - 0.5	0.25 - 1
Fluoroquinolona	Sitafloracina	Inhibe ADN girasa y topoisomerasa IV.	0.031 - 0.063	0.031 - 0.125
Quinolona	Nemonoxacina		0.03 - 0.125	0.03 - 0.125
	Delafloxacina		N/A	0.06 - 0.125
N/A	AZD0914	Inhibición de topoisomerasa II.	0.06 - 0.5	0.25 - 1
Rifalazil	Rifalazil	Bloquea subunidad beta de la ARN polimerasa.	0.00125 - 0.0025	0.00125

Fuente: Tomado y Modificado de kohlhoff SA y cols, 2014 (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015).

Una de las características antimicrobianas más destacables de las especies de la *Chlamydia* es que incluso cuando algunas especies pueden volverse resistentes a ciertos antibióticos como la rifampicina o las quinolonas este fenómeno solo puede verse cuando existe la presencia de cultivos *in vitro*. En donde por diversos paises en presencia de antibióticos sub-inhibitorios, la bacteria puede mostrarse resistente, sin embargo; el fenómeno de la resistencia antimicrobiana *in vivo* es poco frecuente y rara vez pueden encontrarse cepas de bacterias de pacientes resistentes a la acción antimicrobiana (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015).

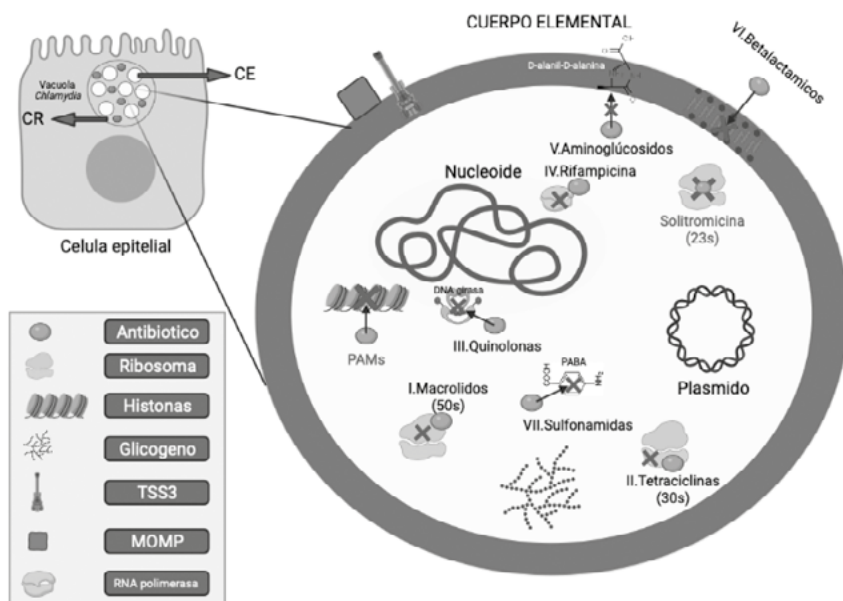
Por otra parte, la documentación de la resistencia heterotópica (manifiesta cuando una pequeña parte de la población es resistente) en cepas de la *Chlamydia*, ha podido evidenciarse específicamente cuando existen mutaciones en el gen que codifica para la subunidad 23s ARNr asociadas a un cambio en el sitio blanco de algunos de los

medicamentos de tipo macrólido ocasionando una mayor resistencia (resistencia hacia azitromicina) (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015; Maldonado-Calderón et al., 2018).

Los resultados obtenidos *in vitro* sobre los efectos de algunos antimicrobianos han permitido encontrar que la bacteria, de manera natural ha generado resistencia hacia algunos antimicrobianos como la trimetoprima, los aminoglucósidos y glucopéptidos (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015). En la actualidad no existen métodos estandarizados que permitan determinar de manera específica la susceptibilidad de *Chlamydia spp.* Sin embargo, se ha podido caracterizar la concentración mínima inhibitoria de este microorganismo frente a determinados grupos de antimicrobianos de uso clínico (Jones, 1991; Kohlhoff y Hammerschlag, 2015). Kohlhoff y Hammerschlag en 2015 realizaron una revisión sobre la susceptibilidad antimicrobiana y explican por ejemplo que es característico que entre algunas especies de la *Chlamydia*, la susceptibilidad puede variar como consecuencia de su estructura conformacional (Ceovic y Gulin, 2015; Kohlhoff y Hammerschlag, 2015; Weber y Johnson, 1995).

En un caso específico puede verse que la *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci* son resistentes a las sulfonamidas a comparación de la *Chlamydia trachomatis* que es susceptible a esta clase de antimicrobianos. Otros estudios sobre la estructura conformacional de la bacteria han confirmado que las especies de *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* presentan una susceptibilidad específica hacia algunos antimicrobianos como es la penicilina (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015). Una característica importante que puede explicar la susceptibilidad de la *Chlamydia spp.* hacia algunos antimicrobianos del tipo penicilina es la presencia de genes que codifican para la síntesis de proteínas involucradas en la formación de peptidoglicano, dentro de las que se incluyen tres proteínas de unión a la penicilina. Estas proteínas presentan una afinidad importante hacia los antimicrobianos de tipo betalactámico, por lo que pueden ser útiles para tratar la enfermedad, **Figura 1** (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015).

Figura 1. Puntos de acción de los antibióticos frente a Cuerpos elementales de *Chlamydia trachomatis*



Creado con BioRender.com.

En la figura se describen las principales familias de antibióticos usados para el tratamiento de la *Chlamydia*, cada familia está identificada con un número romano y se muestra allí el sitio blanco que podría afectar en organelos presentados por *Chlamydia*. Los PAMs (péptidos antimicrobianos) y medicamentos novedosos como la solitromicina, pueden presentar otro tipo de sitios blancos que deben ser considerados para la búsqueda de nuevos medicamentos eficaces, por lo que pueden elucidar otros mecanismos y vías de acción más específicas.

Una de las dificultades a la hora de encontrar un antimicrobiano específico en contra de las especies de la *Chlamydia* es la obligatoria permanencia de la bacteria de manera intracelular. Lo cual requiere que los agentes antimicrobianos penetren de manera adecuada la célula y pueden afectar al microorganismo, por lo que la eficacia de un agente

antimicrobiano es definida a través de la determinación la oncentración Mínima Inhibitoria (CMI), la cual significa la concentración específica a la que un determinado medicamento puede inhibir de manera total el crecimiento y/o replicación de la bacteria. Usualmente, cuando se obtiene un resultado de efectividad menor a 1µg/ml se dice que la bacteria es sensible al efecto de dicho agente antimicrobiano (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015; Marti et al., 2018). Una concentración menor, no necesariamente indica una mayor eficacia por lo que, la determinación de la concentración inhibitoria puede variar para cada especie, de acuerdo con la concentración de la inhibición reportada (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015; Marti et al., 2018).

Ademas debe considerarse que, al ser considerada como una bacteria intracelular obligada, los medicamentos utilizados para el tratamiento necesariamente deben ser seguros para las células mamíferas. Por lo que no deben presentar ningún tipo de afectación cuando son probados en cultivos celulares y, adicionalmente debe poder correlacionarse la efectividad en contra del microorganismo con la susceptibilidad ocasionada a nivel celular para poder determinar si el medicamento es seguro y poco efectivo para las células (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015). Varios estudios apuntan al desarrollo de nuevos medicamentos que, junto a brindar un mayor espectro de protección, puedan ser aplicados con un menor riesgo de afectación a nivel celular.

5. Nuevos diseños de medicamentos potenciales contra *Chlamydia spp.*

Con el paso de los años se han diseñado nuevos antibióticos por parte de algunas compañías farmacéuticas con actividad anti-*Chlamydia* y que aún están en estado de desarrollo clínico (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015). El AZD0914 (AstraZeneca®) por ejemplo, es una nueva clase de antibiótico que incorpora el uso de una novedosa molécula de espiropirimidinetriona presentando un blanco en contra del ADN girasa/topoisomerasa IV a través de un método de inhibición específico

(antagonismo) que en algunos estudios ha demostrado su alto potencial para disminuir la infección por bacterias como la *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* (Jacobsson et al., 2014; Kohlhoff y Hammerschlag, 2015).

Otros medicamentos que se han utilizado para tratar microorganismos como la neisseria gonorrhoeae como la nemonoxacina y la delafloxacin (que se encuentran en desarrollo) han demostrado tener una alta efectividad contra microorganismos como la *Chlamydia spp.*, y algunas otras especies de neisseria (Chang, Hsu, y Zhang, s. f.; Kohlhoff y Hammerschlag, 2015). La nemonoxacina (C-8-metoxi quinolona no fluorizada) es un medicamento que se basa en la inhibición de la topoisomerasa II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV para evitar la replicación, reparación, transcripción y recombinación del ADN para generar la muerte de la bacteria. Siendo generalmente recomendada para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (Chang et al., s. f.). Por su parte, la delafloxacin presenta un mecanismo de inhibición celular similar a la nemofoxacin, que evita a la bacteria replicarse y por tanto presenta una actividad bactericida (Adler, Chaudhry, y Goldberg, 2018). Un tercer medicamento que aún se encuentra en ensayos clínicos ha demostrado tener efectos importantes en la eliminación del patógeno, es conocido como solitromicina (CEM-101) y abarca un grupo de antibióticos de tipo macrólido derivado de la eritromicina (cetólido), que presentan mayor espectro y que tiene como blanco la inhibición de la síntesis de proteínas como consecuencia de la unión de esta molécula hacia las subunidades ribosomales (Buege, Brown, y Aitken, 2017). Su uso a nivel investigativo ha mostrado tener un importante efecto en la eliminación de algunos géneros de *Chlamydia spp* como también de otros patógenos como los *Streptococcus spp.* y *Neisseria spp* (Kohlhoff y Hammerschlag, 2015).

Es así como, muchos de los medicamentos utilizados en la actualidad han ido estandarizándose dentro de los tratamientos convencionales y son definidos parámetros de CMI (concentración mínima inhibitoria) específicos.

6. Nuevos avances en alternativas a los tratamientos convencionales

Como consecuencia del desarrollo o aparición de la resistencia presentada por los microorganismos hacia algunos antibióticos. Se han identificado a través de los años nuevas moléculas capaces de ser usadas para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos bacterianos, fúngicos y virales (Jamwal, Bhattacharya, y Puri, 2018; Namita y Mukesh, 2012). Muchos de los recursos que obtenidos para fortalecer la investigación de nuevas moléculas radican en la profundización de las rutas metabólicas de algunos microorganismos, plantas, insectos y otro tipo de seres que producen naturalmente sustancias con capacidad de contrarrestar los efectos adversos causados por los patógenos en el organismo (Bahar y Ren, 2013; Jamwal et al., 2018; L. Zhang et al., 2013).

Uno de los recursos más estudiados en la actualidad es la obtención de antimicrobianos a partir de hongos o de bacterias con capacidad de producir sustancias que pueden inhibir el crecimiento de seres patógenos en estudios *in vitro* (Raina et al., 2016; Synytsya et al., 2017). La razón que explica la inminente necesidad de algunos de estos seres para la producción de sustancias con carácter antimicrobiano, radica en la alta competitividad que encuentra en el ambiente, en el momento en que varios de estos seres habitan un mismo nicho o ecosistema. Por lo que, para poder sobrevivir algunos de estos producen sustancias defensivas para mantener la viabilidad como parte de un proceso conocido como presión selectiva (Potroz y Cho, 2015). Esta competencia les permite perdurar en el medio y poder replicarse, con la posibilidad de mantener las características de resistencia dentro de las siguientes generaciones (Młynarczyk-Bonikowska, Majewska, Malejczyk, Młynarczyk, y Majewski, 2020).

Los procesos de desarrollo en el campo farmacéutico, sumado al uso indiscriminado de antibióticos por parte del cuerpo médico en los primeros inicios del siglo XX, ocasionaron con el tiempo un aumento

de la resistencia antimicrobiana como parte del uso de antibióticos provenientes en la práctica clínica (Młynarczyk-Bonikowska et al., 2020). En la actualidad, se han descrito dos mecanismos capaces de generar resistencia, la resistencia innata y la resistencia adquirida (Potroz y Cho, 2015).

El desarrollo de la resistencia innata comenzó a desenvolverse como un fenómeno que resultó del desarrollo natural (evolutivo) presente en los procesos de resistencia fundamentados en el concepto de la “supervivencia del más apto”. Estudios recientes relacionados con la presencia de cepas bacterianas multirresistentes se han convertido en un problema relativamente común en el siglo actual. Por lo que, cada vez más se empiezan a disminuir las opciones para el tratamiento de enfermedades infecciosas (Potroz y Cho, 2015).

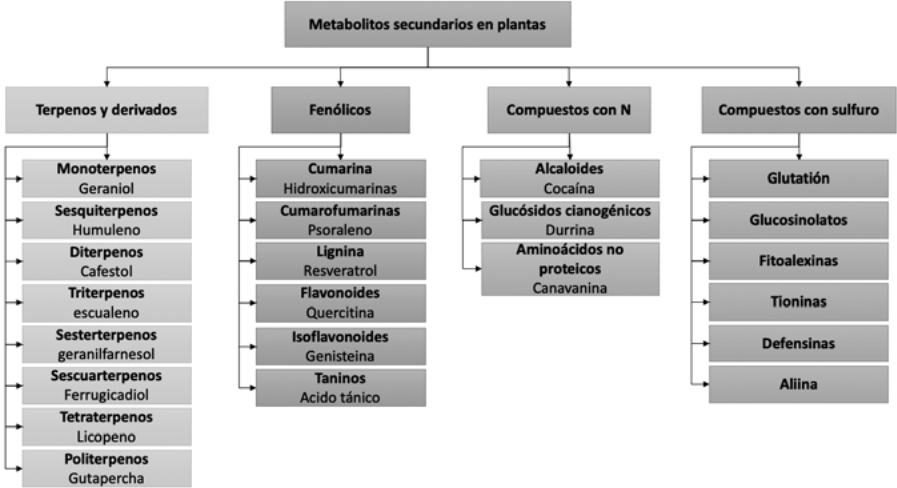
Además, la aparición de otro tipo de microorganismos capaces de generar un tipo de resistencia adquirida, como consecuencia de la transmisión de genes entre especies que codifican herramientas enzimáticas capaces de evitar el mecanismo de acción de un antibiótico o de generar modificaciones en el sitio blanco del medicamento han acrecentado el problema de la busca de tratamientos adecuados. En pocos años, se puede ver con algunos antibióticos como la estreptomicina y penicilina han comenzado a perder su efecto en bacterias Gram positivas y Gram negativas (Potroz y Cho, 2015).

La resistencia antimicrobiana aparecerá independientemente de que el compuesto sea sintético o natural debido a que, siempre se podrá desarrollar la resistencia en cuanto sea químicamente viable para el microorganismo. Por lo que, una forma de evitar su propagación es la introducción de una terapia con múltiples antibióticos que abarquen combinaciones específicas y las cuales puedan evitar las defensas antimicrobianas (Mestrovic, Ljubin-sternak, Microbiology, Unit, y Profozic, 2018; Potroz y Cho, 2015).

El desarrollo de medicamentos a partir de extractos vegetales surge como la nueva alternativa para encontrar y desarrollar sustancias específicas capaces de tener un efecto antimicrobiano con base en

la producción de metabolitos secundarios provenientes de las plantas como: los flavonoides; las cumarinas; los taninos; terpenoides; alcaloides; algunos lípidos y la extracción de péptidos que han demostrado tener una importante actividad *in vitro* con una alta capacidad antimicrobiana. Incluso llegando a tener efectos específicos dirigidos contra algunas especies de la *Chlamydia* (efecto anti-clamidal) **Figura 2** (Potroz y Cho, 2015).

Figura 2. Clasificación de los metabolitos secundarios encontrados en plantas con propiedades medicinales



Tomado y Modificado de Jamwal A, et al, 2018 (Jamwal et al., 2018).

Resalta la importancia de los compuestos fenólicos y terpenos como los más prometedores para ser usados como alternativa antimicrobiana.

6.1 Compuestos polifenólicos

Los polifenoles son compuestos de naturaleza orgánica encontrados en plantas y han demostrado capacidad para inhibir algunas enfermedades degenerativas. Esta característica sentó un precedente de sus propiedades medicinales y permitió la realización de otros estudios que comprobaron que poseen propiedades para afectar un gran rango de bacterias, dentro de las que se encuentran las pertenecientes a la familia *Chlamydiaceae* (Brown, Potroz, Teh, y Cho, 2016). Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo exacto por el cual actúan los compuestos fenólicos, algunos estudios sugieren que pueden presentar más de un mecanismo de acción capaz de inhibir el crecimiento de bacterias patógenas, incluyendo las variaciones estructurales que presentan (haciendolos más específicos) (Brown et al., 2016).

Otra característica importante, es que tienen actividad citotóxica baja, lo que los hace más específicos para afectar al microorganismo sin generar daño al huésped. Algunos compuestos tienen la capacidad de acumularse dentro de las membranas celulares de mamíferos, creando la inhibición de algunos microorganismos intracelulares, como *Chlamydia pneumoniae* (Brown et al., 2016). Los compuestos presentan variaciones en las moléculas de azúcares libres o mayor hidrofobicidad que son molecularmente más activos como antimicrobiano (Brown et al., 2016).

6.2 Flavonoides

Los flavonoides son un producto del metabolismo secundario de varias plantas con una clara estructura polifenólica, se encontra principalmente en algunas frutas, vegetales y bebidas (jugos) que presentan una alta capacidad antioxidante, anti-inflamatoria, anti carcinógena, entras, y que han sido utilizados para el tratamiento de algunas enfermedades degenerativas como el cáncer y la enfermedad de Alzheimer. Por sus propiedades puede ser utilizado para modular la respuesta inmune y la función celular enzimática (Panche, Diwan, y Chandra, 2016). Muchos

de estos flavonoides tienen una importante función en la inhibición de enzimas como la xantina oxidasa, la ciclooxygenasa y la lipooxygenasa, por lo que también tiene una gran capacidad para reducir las especies reactivas de oxígeno y generalmente son producidos por varios órganos vegetales (Panche et al., 2016).

Algunos flavonoides los cuales han sido investigados y pueden encontrarse en alimentos de la dieta humana como en toronjas y tomates es la naringenina. Un flavonoide polifenólico compuesto por dos anillos de benceno unidos por un anillo de pirona heterocíclico. Estas características conformacionales permitieron que fuesen estudiados por otros investigadores en el pasado y ya han demostrado su efectividad para disminuir la inflamación y daño celular cuando se da la infección por *Chlamydia trachomatis* en cultivos de células de macrófago J774 (Yilma, Singh, Morici, y Dennis, 2014). Se piensa que una gran parte de la actividad biológica para controlar la inflamación durante la infección por *Chlamydia* radica en la inhibición de algunas enzimas y el control de algunas citoquinas durante la infección (Panche et al., 2016; Yilma et al., 2014). El uso de otros compuestos, como la catequina (flavonoide) proveniente de plantas de té, han demostrado en ensayos *in vitro* una afectación directa sobre las membranas bilipídicas de bacterias, por alteración o disrupción generando un daño a la integridad celular en cultivos de *Chlamydia trachomatis* (Yamazaki et al., 2005).

Algunos glicósidos de flavona, como la baicalina (*Scutellariae baicalensis*), han demostrado tener un efecto inhibitorio *in vitro* frente a *Chlamydia trachomatis* debido a que, este compuesto posee la capacidad de evitar la infección de células Hep-2 con cuerpos elementales (Hao et al., 2009). El uso de flavonoides para contrarrestar la infección con *Chlamydia* presenta un alto potencial de reacción como consecuencia de su alta eficacia y baja toxicidad.

6.3 Cumarina

Las cumarinas son un tipo de compuestos fenólicos simples que presentan características lipofílicas y planares (estructura) distribuidas en varias especies de plantas vasculares. Son producidos a partir de la ruta metabólica del ácido shikímico y, de acuerdo con la literatura, presentan un amplio rango de actividad antimicrobiana contra los hongos y bacterias (género *Bacillus*) debido a que, su principal efecto radica en la penetración de la membrana y la pared celular bacteriana. Su actividad va mucho más allá del efecto antimicrobiano a causa de que, también presenta actividad anti-inflamatoria, antioxidante, anticancerígena y antiviral (De Souza, Delle Monache, y Smânia, 2005).

6.4 Compuestos de naturaleza lipídica

En algunos estudios se ha demostrado la alta efectividad que pueden tener algunos compuestos de naturaleza lipídica como lo son: los ácidos grasos, monoglicéridos y terpenoides para ser usados como sustancias antimicrobianas. Principalmente por que pueden afectar la morfología de algunas membranas lipídicas bacterianas (Churchward, Alany, y Snyder, 2018). Compuestos como el ácido láurico, ácido capríco y la monocarpina han demostrado poseer una gran actividad para desactivar y afectar la integridad celular de cuerpos elementales de *Chlamydia trachomatis* luego de 10 minutos de exposición, generando la ruptura y la desintegración de la membrana celular (Brown et al., 2016; Churchward et al., 2018).

6.5 Compuestos proteicos

Algunos compuestos presentes en las micorrizas del desierto (conocidas como trufas) pueden presentar actividad antimicrobiana específica en contra de la *Chlamydia spp.*, (Brown et al., 2016). Algunos estudios en los que se realizó la preparación de extractos acuosos de trufa del

desierto permitieron comprobar que, los compuestos producidos por el hongo pueden ser utilizados en contra de *Chlamydia trachomatis* como tratamiento alternativo para curar a pacientes con presencia de tracoma (Brown et al., 2016). Algunas de las proteínas secretadas por la trufa de manera natural pueden presentar un alto potencial para eliminar los patógenos bacterianos cuando se purifica una fracción proteica de las mismas (Brown et al., 2016).

7. Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos (PAMs) son un tipo de moléculas conformadas por aminoácidos con una naturaleza específica, principalmente producido como la primera línea de defensa por organismos multicelulares (Bahar y Ren, 2013; L. J. Zhang y Gallo, 2016). Estas proteínas pueden afectar bacterias, hongos, virus y parásitos de manera específica, además pueden ocasionar la muerte de los microorganismos de manera directa (Broekaert et al., 1997). Su producción normalmente se da en organismos como plantas e insectos, cuando son amenazados por un estrés de tipo abiótico, esta producción siempre es inducida de manera natural por el organismo superior. Cuando existe la presencia de agentes patógenos con potencial para desequilibrar la homeostasis celular por lo que, por medio de ciertas rutas de señalización, comienza a darse la producción de estas sustancias, como medio de defensa, para mantener el estado de equilibrio (L. J. Zhang y Gallo, 2016).

Algunos de los microorganismos presentes dentro de estos organismos complejos pueden producir esta clase de moléculas para defender su propio nicho (Broekaert et al., 1997). Dentro del organismo, cumplen la función de mantener la señalización celular y generalmente están involucrados en la modulación de la respuesta inmune (Broekaert et al., 1997; L. J. Zhang y Gallo, 2016). La mayoría de los péptidos antimicrobianos utilizan como mecanismo de acción algunas características electroquímicas, las cuales suelen conllevar a la disrupción o perturbación del blanco al que van dirigidos. Usualmente, los péptidos pueden ser de característica antipática o catiónica, esta característica les brinda

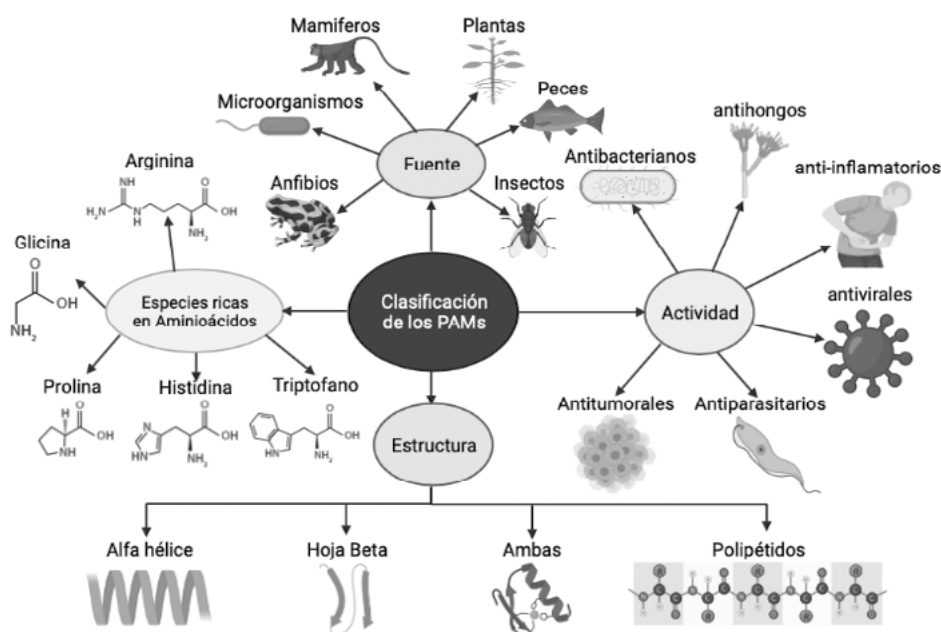
la capacidad de formar canales iónicos o poros transmembrana que pueden ocasionar una pérdida del equilibrio electrostático, generando una pérdida de la carga de la membrana y ocasionado la muerte al microorganismo (Mattiuzzo et al., 2007).

7.1 Clasificación de los péptidos antimicrobianos

Los PAMs pueden ser clasificados en 20 categorías de acuerdo con su actividad; fuente u organismo de origen; conformación estructural y riqueza en aminoácidos. Existen varios organismos de quienes se llega a obtener y aislar de manera exitosa los péptidos con capacidad para ser aplicados en el campo médico; usualmente mamíferos, insectos, microorganismos, plantas, peces y anfibios son la fuente de origen más común (L. J. Zhang y Gallo, 2016). Poder extraer y aislar de manera exitosa los péptidos antimicrobianos, no siempre garantiza la posibilidad de usarlos de manera *in vitro* o *in vivo* debido a que, muchos de ellos presentan actividad citotóxica sobre células humanas.

Sin embargo, la síntesis química de moléculas peptídicas ha abierto un campo de acción importante en el desarrollo de PAMs, junto al desarrollo de herramientas bioinformáticas permite el diseño de nuevos PAMs sintéticos tomando como base los PAMs naturales o los diseños de novo con alta selectividad y adecuada actividad antimicrobiana (**Figura 3**). Diferentes características fisicoquímicas como la carga, hidrofobicidad, anfipaticidad, longitud y momento hidrofóbico, entre otras. Llegan modificarse para producir las actividades deseadas (Huan, Kong, Mou, y Yi, 2020). Por ejemplo se ha descrito que una carga entre +2 y +9 pueden ser adecuados para una actividad antimicrobiana.

Figura 3. Clasificación de los péptidos antimicrobianos



Tomado y modificado (Huan, Kong, Mou, y Yi, 2020). Creado con BioRender.com.

Los péptidos ricos en prolina, por ejemplo, son típicamente apolares y presentan un mecanismo de acción poco convencional. Estos péptidos en algunos casos requieren de un transportador para ingresar hacia el citoplasma bacteriano y producir la destrucción desde el interior, una vez en el citoplasma estos péptidos se unen a los ribosomas y bloquean la unión del RNAt-aminocil al centro de la peptidiltransferasa para atrapar los factores de liberación decodificadores en el ribosoma y terminar por interrumpir la traducción (Huan et al., 2020; G. Wang, 2015).

Los péptidos ricos en arginina y triptófano están conformados por dos partes: una de aminoácidos no polares (Trp) por lo que, pueden interferir en la región de la bicapa lipídica; y la otra está conformada por aminoácidos de tipo arginina que definen carga del péptido y pueden generar interacciones de unión con moléculas que presenten hidrógeno. Por lo que, presentan una gran afinidad hacia membranas

aniónicas bacterianas (Huan et al., 2020; G. Wang, 2015). En cuanto a los péptidos ricos en glicina, es el aminoácido quien le confiere al péptido una característica no polar y genera las estructuras terciarias (mayor estabilidad) (Huan et al., 2020; G. Wang, 2015). Por último, los péptidos ricos en Histidina muestran una gran actividad de mejorar la penetración de la membrana celular y causar un incremento en la permeabilidad que llega a llevar hacia la disrupción celular y la ruptura de la membrana (muerte celular) (Huan et al., 2020; G. Wang, 2015).

7.2 Péptidos antimicrobianos contra *Chlamydia spp.*

Los péptidos antimicrobianos comúnmente son definidos como un grupo de moléculas cortas (45 a 55 aminoácidos), con un amplio espectro para ser usados como moléculas antimicrobianas (Telléz y Castaño, 2010). Algunos de los siguientes compuestos, además de ser probados y contrastados varias especies bacterianas, han sido utilizados en el ámbito investigativo contra la *Chlamydia*, cada uno de los mecanismos por los que pueden actuar como la sustancia anticlamidial que se describe a continuación (Potroz y Cho, 2015).

7.2.1 Las defensinas

Estas sustancias fueron descubiertas inicialmente como parte de la producción que algunas células como macrófagos y granulocitos realizan para mantener la homeostasis del sistema inmune, estas moléculas son encontradas principalmente en animales, insectos y plantas. Por ello, están ampliamente distribuidas a través de varios reinos y mayormente son definidas en sus primeros acercamientos como compuestos catiónicos ricos en repeticiones de cisteína con una denominación estructural de hoja beta y con un alto potencial para ser usadas como sustancias antimicrobianas en plantas e insectos (Antcheva, Guida, y Tossi, 2013). Además algunas de estas, han demostrado ser altamente

Capítulo IV - *Chlamydia trachomatis*: un microorganismo con avances en tratamientos, diseño de vacunas e investigaciones relevantes para el ámbito médico

útiles para controlar de manera específica la producción de hormonas corticoides y generar el control indirecto de la respuesta inmune cuando son encontradas en circulación de algunos mamíferos y se han utilizado para contrarrestar la infección frente algunos agentes patógenos como bacterias y hongos (Antcheva et al., 2013).

7.2.2 Las protegrinas

Las protegrinas son un tipo de péptidos antimicrobianos que presentan una longitud entre 16 a 18 aminoácidos descubiertos, inicialmente en leucocitos porcinos, que se encuentran unidos por puentes disulfuro con presencia de 4 a 6 grupos arginilo (Miyasaki, Iofel, y Lehrer, 1997). Estos péptidos son codificados por genes cuatripartitos y presentan una estructura similar a la catelina (Miyasaki et al., 1997). Su conformación estructural se da en forma de hojas beta y su mecanismo de acción se basa en la formación de canales iónicos o poros que pueden afectar la membrana celular y ocasionar disrupción de la integridad de membrana (Miyasaki et al., 1997; Sancho, Briz, Yeste, Bonet, y Bussalleu, 2017).

7.2.3 Defensinas y protegrinas (HNP-2 y PG-1)

Algunas de estas moléculas como las defensinas humanas (especialmente HNP-2) y las protegrinas PG-1 han demostrado su alta capacidad para ser usadas contra *Chlamydia trachomatis in vitro* con alta capacidad para generar la inhibición de este microorganismo. Su capacidad para afectar a los organismos bacterianos radica en el daño que puede ocasionar a nivel de membrana, además de otros orgánulos citoplasmáticos y como resultado puede apreciarse una afectación directa en la morfología de la bacteria (Brown et al., 2016). Su uso casi siempre se acompaña de una pérdida de la integridad celular, daños a nivel de membrana citoplasmática y pérdida de los elementos citoplasmáticos (Brown et al., 2016).

7.2.4 Melitina

La melitina es un compuesto que deriva del veneno de las abejas (*Apis mellífera*) y forma parte de aproximadamente el 50% de este compuesto. Su composición se basa en la unión de 26 aminoácidos con características hidrofóbicas, (con al menos una cadena lateral descargada o apolar) presentes una alta polaridad en la fracción C-terminal (Varpaei et al., 2020). Estas características le confieren la capacidad de interactuar con algunos lípidos, los caules hacen parte de la membrana extracelular y además le confieren la capacidad de penetrar algunas células como eritrocitos, adicionalmente esta molécula presenta alta citotoxicidad y existe evidencia de que puede llegar a inducir la lisis de glóbulos rojos (Leandro et al., 2015).

Moléculas como la melitina que provienen del veneno de abeja *Apis mellífera* han demostrado su capacidad para ser usada como sustancia anticlamidial en ensayos *in vitro*, ya que presenta un mecanismo de citotoxicidad directo, que afecta a la bacteria alterando la maquinaria celular con un alto potencial citotóxico. Además de ello, presenta la capacidad de disminuir el potencial de membrana celular, lo que genera una alteración en la adhesión celular y evita la entrada de la bacteria a la célula. Esta capacidad ha sido probada en algunos ensayos con ratones y ha permitido comprobar que puede ser un candidato interesante para evitar la infección por la *Chlamydia* de manera *in vivo* (Brown et al., 2016).

7.2.5 Cecropina (D2A21 y D4E1)

La cecropina es un péptido antimicrobiano aislado de las polillas de cecropia (*Hyalophora*) que presenta altas características catiónicas de forma linear encontrada en la linfa de este insecto, esta presenta extremos tanto C terminal como N terminal anfipáticos y ha demostrado tener un alto potencial para combatir agentes microbianos de carácter fúngicos y bacterianos (Montesinos et al., 2016). Su aplicación *in vitro* en contra de algunas cepas de *Chlamydia trachomatis* a base de formulaciones de

gel contenían como compuesto principal, derivados de cecropina (D2A21 y D4E1). Estos demostraron que cuando se exponían cuerpos elementales de la bacteria frente a estos compuestos se generaba una disrupción de membrana y una pérdida de la funcionalidad citoplasmática (Brown et al., 2016).

Se piensa que el mecanismo de acción de estos péptidos esta basado en la creación de canales iónicos o poros que afectan directamente la integridad y balance electrostático de la membrana, ocasionando su posterior disrupción. Adicionalmente, otros estudios han sugerido que existe una pérdida del control de la respiración mitocondrial, en conjunto con una inhibición de la respiración celular y la pérdida de la capacidad de importación de proteínas (Brown et al., 2016; Moore, Beazley, Bibby, y Devine, 1996).

7.2.6 Catelicidina

Los péptidos basados en catelicidina son una familia de péptidos característica de mamíferos, encontrados principalmente en células epiteliales o leucocitos (generalmente neutrófilos) los cuales son producidos en el huésped cuando éste cursa con algún tipo de infección por agentes microbiológicos como hongos y bacterias. Otra característica importante de estos péptidos es que poseen en su extremo N-terminal un compuesto a base de catelicidina y en su extremo C-terminal, generalmente se encuentran moléculas asociadas con efectos antimicrobianos (Zanetti, 2005). Estos péptidos normalmente están conformados entre 20 a 40 aminoácidos y su estructura conformacional está basada en la unión a través de hélices alfa, al igual que también pueden encontrarse con naturaleza lineal. Se han encontrado en varios mamíferos dentro de los que se incluyen: Humanos (LL37), ovejas (SMAP-29), ganado (BMAP-27 y BAC-7) y PG-1 porcinos (Brown et al., 2016; Zanetti, 2005).

Estos péptidos han sido probados en algunas especies de la *Chlamydia* y se ha comprado que algunos péptidos como el SMAP-29 y el PG-1 son los candidatos más prometedores para ser usados como futuro

tratamiento. Por lo que, a concentraciones menores de 80 µg/mL tuvieron un mayor efecto a comparación de los otros péptidos mencionados anteriormente, se piensa que además de tener un efecto directo sobre el microorganismo, estos pueden evitar que otras células puedan ser infectadas ya que, se ha demostrado que evitan que la infección se propague cuando se emplean de manera *in vitro* (Brown et al., 2016; Donati et al., 2005).

7.2.7 Dermaseptinas

Las dermaseptinas son péptidos antimicrobianos aislados inicialmente de la piel de rana (*Phyllomedusa sauvagei*) que presentan a nivel químico entre 28 a 34 aminoácidos y una estructura anfipática de tipo alfa hélice (cuando se encuentran en solventes polares). En la actualidad, se han descrito más de 8 familias cercanas de estos péptidos con una importante molécula de triptófano altamente conservada en la región 3 y la cual presenta una región catiónica a causa de algunos residuos de lisina. Esto lo ha posicionado como un compuesto con características hidrofóbicas e hidrofílicas haciendolo ideal para ser utilizado como antimicrobiano (Bergaoui et al., 2013). Usualmente estas moléculas han reportado ser de carácter lítico en algunos estudios previos en contra de bacterias, protozoarios y hongos (Bergaoui et al., 2013). Su mecanismo de acción esta fundado en la interacción de su estructura en forma de alfa hélice con los fosfolípidos de membrana que le permiten causar una infiltración letal en la célula (Bergaoui et al., 2013).

Algunos derivados de la dermaseptina 4 (S4) han sido empleados contra especies de *Chlamydia* y ha corroborado su alto potencial para ser usados como sustancias antimicrobianas con la problemática de que por sus características bioquímicas, presenta altos niveles de citotoxicidad. Sin embargo, en el estudio evaluado se demuestra que intercambiar el número de péptidos que se presenta esta molécula con carga positiva, puede hacer de ella menos citotóxica, demostrando niveles altos de inhibición en concentraciones cercanas a los 25µg/mL (Bergaoui et al., 2013; Brown et al., 2016).

8. Desarrollo de vacunas y posibles blancos antigénicos de *Chlamydia*

La *Chlamydia* al ser una bacteria intracelular obligada, tiene varios mecanismos de defensa que evitan que pueda ser detectada por el sistema inmune del hospedero por lo que, han sido ampliamente documentados (Redgrove y McLaughlin, 2014; Vasilevsky, Greub, Nardelli-Haeffliger, y Baud, 2014; Wong, Chambers, Gupta, y Arulanandam, 2019). Uno de ellos es la replicación en una inclusión intracelular debido a que, esta caracteriza hace que sea más difícil la detección antigénica por parte del sistema inmune. Otro mecanismo conocido se encuentra durante el ciclo intracelular de replicación que confiere protección a la bacteria durante el proceso de multiplicación celular y, se ha descubierto recientemente que posee varios mecanismos moleculares relacionados con la evasión de la respuesta inmune, haciéndola inmunológicamente más resistente (Wong et al., 2019).

Naturalmente, al poseer un ciclo de reproducción trifásico la bacteria puede mantenerse en estadios como los cuerpos elementales, que pueden sobrevivir al estrés osmótico extracelular gracias a la producción de complejos proteicos evitando la activación de rutas metabólicas lisosomales. Además, pueden transformarse en cuerpos aberrantes, que le permiten resistir factores externos asociados a la falta de condiciones necesarias para la replicación y, estadios como los cuerpos reticulados (se obtienen al reducir la unión de puentes disulfuro) que aumentan la dificultad para encontrar blancos antigénicos específicos capaces de ser reconocidos de manera eficiente por el sistema inmune. Por otra parte, estos cuerpos reticulados al ser metabólicamente activos, utilizan los mecanismos de producción energética contenidos en la célula infectada. Por lo que, tienen la capacidad de producir energía y de alimentarse gracias a la capacidad de usar los propios nutrientes de la célula, llevándola hacia un tipo de secuestro o arresto por inhibición, aumentando las reservas energéticas y disminuyendo la viabilidad celular (Bergan, 2018; Wong et al., 2019).

La proteína mayor de membrana externa (MOMP) ha sido considerada como uno de los candidatos antígenos más prometedores para ser usados como blanco antigénico, como consecuencia de su abundante presencia al interior de la bacteria y debido a que, al tener una función de adhesina (gracias a que se puede unir a sustancias como el heparán-sulfato del huésped) es considerada como una de las principales proteínas de unión y de ingreso a la célula (presente en cuerpos elementales específicamente), útil para el desarrollo de vacunas (Pal y Follmann, 2019; Vasilevsky, Stojanov, Greub, y Baud, 2016). Otras proteínas de membrana presentes en el complejo antigénico de la membrana externa como el complejo B (OmcB) y el canal regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTCR por sus siglas en inglés) son proteínas que además de estar implicadas en procesos de unión a la célula antes de la formación de la inclusión, también han sido considerados como antígenos potenciales para el desarrollo de vacunas (Maza, Pal, Olsen, y Follmann, 2020; Murthy, Li, Guentzel, Zhong, y Arulanandam, 2011). Se requiere que estos antígenos, no solo provean al huésped de la inducción de una inmunidad natural, sino que puedan perdurar a través del tiempo y puedan ser altamente específicos para el reconcomiendo de la bacteria. Incluso cuando se encuentre en cualquiera de los estadios que presenta por lo que, no ha sido tarea fácil (Maza et al., 2020).

Algunos de los estudios realizados anteriormente han sugerido que, más allá de la producción de anticuerpos específicos neutralizantes que puedan evitar la entrada de la bacteria a la célula huésped, se requiere que estos puedan ser altamente inductores de la inmunidad mediada por células T CD4+ y que pueden favorecer la producción de INF- γ . A causa de que, estos son los compuestos más prometedores para contrarrestar naturalmente la infección por *Chlamydia* (Finco et al., 2011). Los antígenos que puedan mejorar la producción de estos compuestos inmunogénicos han sido probados en el modelo de ratón y han ofrecido buenos resultados para evitar la propagación de la infección (Finco et al., 2011).

Uno de los retos al momento de desarrollar una vacuna frente algunos géneros de la *Chlamydia* se centra en la dificultad existente para encontrar regiones genéticamente estables que puedan ser blancos viables para una vacuna. Además, determinar las características de una respuesta inmune protectora puede ser otro de los obstáculos al momento de realizar y comprobar los ensayos clínicos, que permitirían encontrar un tratamiento antigénico apropiado (Timms y Hafner, 2015). Por ello, se han propuesto varios modelos de vacunas que puedan ser utilizados para disminuir la infección por *Chlamydia*, dependiendo de los mecanismos de fabricación de cada tecnología.

9. Tipos de vacunas propuestas y su aplicación en contra de *Chlamydia*

Los primeros prototipos de vacunas contra *Chlamydia* comenzaron a fabricarse a inicios de los setenta, frente a la enfermedad de tracoma. Dado que, se presentaba con mayor incidencia en las poblaciones en condiciones precarias y con alta pobreza. La principal fuente de estimulación antigénica consistía en el uso de toda la bacteria con la particularidad de que se utiliza el microorganismo vivo (vacunas vivas), sin embargo; empezaron a encontrarse algunos problemas debido a que, no proporcionaba una inmunidad duradera (ya que solo permanecía un par de semanas) y en algunos casos llegaba a generar hipersensibilidad cuando se aplicaba en los niños (Bergan, 2018; Grayston y Wang, 1978; Phillips, Quigley, y Timms, 2019; Shewen, Povey, y Wilson, 1980; Stagg, 1998). Las vacunas realizadas a partir de microorganismos completamente vivos tiene la ventaja de que contiene todos los antígenos presentes de la bacteria (lo que mejora la respuesta inmunitaria), pero presenta dificultades al momento del almacenamiento (grados centígrados bajo cero). Sin embargo, el uso de cepas a virulentas podrían llegar a generar la reducción de la infección en los pacientes que eran inoculados con el biológico (Igietseme y Black, 2013).

En años posteriores al uso de vacunas con base en el uso de microorganismos, otras tecnologías como el uso de cepas como *Chlamydia muridarum* y *Chlamydia trachomatis* con presencia de un plásmido atenuado, fueron utilizadas como componente antigénico para el desarrollo de una vacuna efectiva, no obstante, su aplicación en el modelo de ratón con presencia de infección genital fue poco efectiva, sin embargo, infecciones relacionadas con la parte ocular demostraron una mejor respuesta frente a la aplicación de la vacuna (Bergan, 2018; Igietseme y Black, 2013). Estas estrategias suponían en aquel momento, una metodología funcional para el desarrollo de vacunas que pudieran contrarrestar los efectos de la infección que pudieran causar patologías oculares y/o genitales.

Con el desarrollo de otras tecnologías de extracción de proteínas y con la comprensión de la estructura conformacional de la morfología del género *Chlamydia*, se propone como metodología de inmunización el uso de antígenos específicos de la bacteria purificados que pudiesen facilitar la respuesta inmunitaria. Estas vacunas son más seguras y estables gracias a que, no contienen ningún tipo de factor de virulencia la cual pueda afectar al huésped directamente, además son incapaces de causar infección cuando son aplicadas al paciente (Yu, Karuna P, Xiaozhou, y Bruham, 2016). Al ser la proteína MOMP uno de los mayores componentes de la membrana externa, siendo una de las proteínas más estudiadas en este microorganismo, ha sido empleada como candidata para la creación de una vacuna gracias a la posibilidad de modificar, purificar y de mejorar su efectividad al hacer uso de adyuvantes que no solo llegan a mejorar la respuesta inmunitaria, sino que también presentan una alta capacidad para reducir la infección con *Chlamydia* (Conlan, Ferris, Clarke, y Ward, 1990). En algunos estudios, se ha comprado que esta metodología induce la activación inmunitaria mediada por una respuesta de celular de clase Th1. Dicha respuesta es clave en el tratamiento de la infección por *Chlamydia* y se demostrado que puede ayudar en los casos en los que la infección se manifiesta en puntos específicos, como en el caso de órganos sexuales (Conlan et al., 1990; Kari et al., 2009). Los retos encontrados en vacunas basadas en estas tecnologías radican principalmente en el precio,

la purificación, reestructuración y extracción de estas proteínas que son poco conocidas y aun los métodos no han sido estandarizados completamente (Bergan, 2018).

Otras tecnologías relacionadas con el uso de organismos transgénicos han favorecido el desarrollo de metodologías para la creación de una vacuna potencial en contra la *Chlamydia* (Rose et al., 2018). La clonación molecular permite aprovechar la maquinaria celular con la finalidad de producir una gran cantidad de proteínas, dentro de las que se encuentran aquellas que son parte de la bacteria, y que puedan tener una alta capacidad antigénica para ser usadas como potenciales vacunos (Rose et al., 2018). La reestructuración de proteínas sigue siendo un desafío hasta los días de hoy, sin embargo, el uso de vectores basados en sistemas vegetales, en conjunto con el aprovechamiento de la biotecnología vegetal, han demostrado ser eficaces para producir configuraciones variables de la proteína MOMP (proteínas recombinantes) con alto potencial para ser usados como vacunas, en algunos realizados con plántulas de *Arabidopsis thaliana* y *Daucus carota* (zanahoria) (Kalbina et al., 2011).

Las tecnologías basadas en el uso de plásmidos que contengan regiones específicas para la codificación de proteínas presentan varias ventajas de interés para ser usadas en el desarrollo de vacunas potenciales contra *Chlamydia* (Pal et al., 1999; L. Wang et al., 2017) (Tabla 3). Los plásmidos basados en ADN pueden utilizarse gracias a que son fáciles de manipular y rápidos de purificar por lo que, pueden codificar para múltiples epítomos con configuraciones tridimensionales (L. Wang et al., 2017). Las vacunas basadas en tecnologías de ADN evitan la preocupación de que se puedan generar reversiones hacia formas de virulencia. También los anticuerpos anti ADN que pueden ser inducidos por medio de inoculación como molécula antigénica, no han demostrado tener cambios en los marcadores clínicos de autoinmunidad (Bergan, 2018). Sin embargo, el uso de estas tecnologías basadas en ADN y plásmidos han sido poco estudiadas en humanos y se considera una tecnología abandonada, debido a la dificultad que presenta en la transferencia adecuada ADN y su concentración óptima, dado que en

algunos casos suelen obtenerse bajos resultados de inmunidad (Bergan, 2018). En la Tabla 3 se describen algunos de los principales estudios realizados con potenciales vacunas y sus principales beneficios durante los ensayos clínicos.

Tabla 3. Estudios realizados con tecnologías usadas como candidatos para vacunación en contra de *Chlamydia spp.*

Tecnología	Molécula o microorganismo	Modelo	Adyuvantes	Beneficios	Referencias
ADN	MOMP	Porcinos	GM-CSF Enterotoxina <i>E.coli</i> (subunidad A y B)	Inmunidad contra <i>C.trachomatis</i> .	(Schautteet et al., 2012).
Plásmidos en VPH	epítopes MOMP	Ratones	N/A	Protección contra infección vaginal y estimulación Th1.	(Xu et al., 2011).
ADN	MOMP	Ratones	N/A	Protección inmunogénica.	(D. J. Zhang et al., 2000).
Proteínas recombinantes	CPAF OmcB-CT521	Ratones	N/A	Mejora la respuesta celular Th1.	(Murthy et al., 2011).
Subunidad proteica	MOMP	Ratones	Adyuvante de Freud.	Reducción de la infección genital.	(Pal, Davis, Peterson, y De la Maza, 2002).
Subunidad proteica	MOMP	Ratones	Complejo inmune estimulante basado en saponinas.	Mejora la respuesta de Th1 y disminuye infección vaginal luego de una semana.	(Igietseme y Murdin, 2000).

Capítulo IV - *Chlamydia trachomatis*: un microorganismo con avances en tratamientos, diseño de vacunas e investigaciones relevantes para el ámbito médico

Tecnología	Molécula o microorganismo	Modelo	Adyuvantes	Beneficios	Referencias
Subunidad Proteica	MOMP	Ratones	Toxina colérica (sub-B) CPG-CpG Montanida ISA 720.	Inducen una robusta producción de anticuerpos y respuesta medida por células T.	(Cheng et al., 2009).
Vacunas con organismos vivos	<i>C. trachomatis</i>	Niños taiwaneses	Fijación con formalina.	Protección parcial por al menos 3 años.	(Grayston y Wang, 1978).
Vacunas con organismos vivos	TRIC/WAG/MRC-187/OT	Niños Gambiaños	Aceite mineral.	Protección en contra de tracoma al menos durante 6 meses.	(Sowa, Sowa, Collier, y Blyth, 1969).

Recientemente en 2022 encontraron en el CT584 un gen candidato que codifica para el sistema de secreción tipo III de *Chlamydia*, pudiendo ser utilizado con éxito para inducir de manera específica la modulación de la respuesta hacia la producción de anticuerpos de tipo IgG contra *Chlamydia* (Webster et al., 2022). Esta estrategia se basa en el uso de partículas similares a virus derivadas de bacteriófagos Q β (VLPs) las cuales fueron usadas como vehículos para ser ensayadas en modelo de ratón in vivo (Webster et al., 2022). Aunque se obtuvo una buena respuesta por parte de los sujetos de prueba, la producción de anticuerpos fue de baja concentración por lo que, los autores discuten la posibilidad de combinarlo con otras estrategias para hacer más eficiente el sistema (Webster et al., 2022).

Una de las problemáticas más comunes en el desarrollo de vacunas se encuentra en el uso de organismos completos o atenuados, debido a los problemas de seguridad que se puedan presentar para la persona que es inoculada con el biológica. Sin embargo, el enfoque del desarrollo de vacunas, específicamente capaces de contrarrestar los efectos de la infección por *Chlamydia*, han direccionado la investigación hacia el desarrollo de vacunas basadas en subunidades proteicas inocuas, a

causa de su alto potencial inmunológico y efectividad (Bergan, 2018). Para ello, muchas de las proteínas desarrolladas a la fecha requieren de sustancias que puedan potenciar la respuesta inmunológica y mantengan la viabilidad de la molécula que presenta el mayor efecto inmunogénico, para lograrlo estas subunidades proteínicas generalmente son aplicadas en conjunto con sustancias conocidas como adyuvantes que pueden activar células efectoras innatas e inducir la producción de citoquinas de tipo 1, con la finalidad de mejorar la presentación antigénica e inducir la protección mediada por la respuesta celular y humoral (Yu, Karunakaran, Jiang, y Brunham, 2014). A pesar de ello, existe en la actualidad un número muy limitado de adyuvantes que pueden llegar a usarse para el desarrollo de vacunas de manera exitosa (Bergan, 2018).

Los adyuvantes más usados llegan funcionar como sistemas de distribución antigénica incluyen el desarrollo de complejos inmunes estimulantes (ISCOMs por sus siglas en inglés) partículas similares a virus, nanopartículas, emulsiones, liposomas, fosfato de calcio, tirosina y aluminio. Aunque, solo aquellos que puedan estimular la respuesta celular mediada por Th1, son los que mayor efectividad han presentado para ser usados en conjunto con otras subunidades proteicas para la vacunación específica contra *Chlamydia*. Por lo que, la respuesta celular permite inducida, permite una mejor modulación de la inmunidad (Igietseme, Eko, y Black, 2011). Algunos adyuvantes derivados de plantas como la inulina y la saponina han demostrado tener una amplia habilidad para mejorar la respuesta inmune e inducir la activación de la protección mediada por respuestas de protección tipo 1 (Bergan, 2018; Igietseme et al., 2011). Otros candidatos llegan extraerse a partir de bacterias o virus e incluso se han logrado sintetizar algunos adyuvantes que pueden imitar la producción de una importante respuesta inmune, debido a su parecido con otras moléculas encontradas en la naturaleza provenientes de otros organismos (Igietseme et al., 2011). Por ello, es importante realizar más investigaciones que puedan profundizar sobre el desarrollo de adyuvantes y su posible aplicación en el diseño de vacunas realizadas a partir de epitopes antigénicos.

Por último, cabe resaltar que para poder obtener una inmunidad y una protección ideal a partir del uso de vacunas, estas deben inducir la activación de la inmunidad humoral y celular de la mucosa. Debido a que, esta es la vía de entrada más común de la bacteria por lo que, se ha propuesto como ruta de vacunación ideal, el direccionamiento de los tratamientos hacia la inducción de la respuesta inmune usando como blanco los sitios adyacentes a la mucosa genital. A causa de que, algunos estudios sugieren que dicha inducción puede favorecer la protección inmunogénica mejorando su eficiencia gracias a la correcta inmunización de las células mucoides en contra de patógenos con tropismo específico por esta clase de tejidos, estos deben estar acompañados preferiblemente por vehículos o moléculas como los adyuvantes que puedan favorecer la respuesta de la inmunidad enfocándose específicamente hacia una respuesta efectora mediada por la activación celular de Th1, que es la principal en contrarrestar los efectos por la infección por *Chlamydia* (Bergan, 2018; Pal et al., 1999).

10. Conclusiones y perspectivas

Existen varias estrategias en la actualidad las cuales están siendo diseñadas para aumentar la cantidad de tratamientos contra la infección por la *Chlamydia* como consecuencia de su difícil diagnóstico. Gran cantidad de casos asintomáticos y problemas que existen en los registros epidemiológicos hacen de esta enfermedad compleja de detectar en las primeras fases de la infección, debido a los mecanismos que la bacteria presenta para evadir la respuesta inmune. Por lo que, el diseño de nuevos antimicrobianos, mecanismos de acción eficaces que puedan afectar el ciclo de la bacteria y la búsqueda de una vacuna eficaz que pueda aumentar la protección natural de la respuesta humoral y celular son necesarias para contrarrestar los 131 millones de casos anuales que se presentan a nivel mundial, los cuales hacen que tanto hombres como mujeres se vean expuestos.

El uso de metabolitos secundarios provenientes de plantas, hongos, bacterias, insectos, etc, son la clave para encontrar alternativas al

tratamiento convencional, que en algunos casos ha presentado fallas en la práctica médica a causa de los mecanismo que la bacteria presenta para evadir la acción antimicrobiana y los cuales aún no están muy esclarecidos. Aunque, los medicamentos aún son eficaces para disminuir la infección. Además, el desarrollo de péptidos antimicrobianos específicos capaces de penetrar la bacteria de manera intracelular favorece el desarrollo de sustancias con potencial antimicrobiano. Las cuales pueden evitar la infección con la *Chlamydia* que, puede llegar a ser un factor predisponente para la infección con otras enfermedades de transmisión sexual. Por lo que, se necesitan más estudios que complemente la busque de alternativas con función bactericida y bacteriostática.

Finalmente, el desarrollo de vacuna aún es un reto complicado debido a que, es difícil encontrar una vacuna eficaz a consecuencia del ciclo de reproducción que presenta la bacteria que genera un retraso en el reconocimiento oportuno de patrones moleculares antigénicos de la misma, afectando la correcta activación temprana de la respuesta inmune (comprobado en modelos *in vitro* e *in vivo*). Por lo que, el uso de sustancias que mejoren la actividad celular mediada por Th1 a partir del uso de compuestos como las subunidades proteicas y los adyuvantes para el diseño de vacunas, podría llegar a mejorar el diseño actual y permitir el desarrollo de una vacuna que evite la infección principalmente en países subdesarrollados o de bajos recursos. Además, se requiere diseñar otras alternativas que puedan evitar la entrada de la bacteria a la célula, ya que la mayoría de tecnologías se centran en antígenos específicos encontrados en la membrana celular, pero es importante tener en cuenta que la variabilidad de la bacteria en cada estadio que presenta (cuerpos elementales, cuerpos reticulados, cuerpos aberrantes) puede afectar la creación de una inmunidad de memoria. Dado que, la transformación presentada en cada estadio puede dificultar el reconocimiento de patrones específicos por las células de la mucosa, y por esta razón, aun no se ha diseñado de manera completa una vacuna que presenta alta especificidad y sensibilidad.

11. Referencias bibliográficas

- Adachi, K. N., Nielsen-Saines, K., & Klausner, J. D. (2021). *Chlamydia Trachomatis Screening and Treatment in Pregnancy to Reduce Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes: A Review*. In *Frontiers in Public Health* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.531073>.
- Adler, A., Chaudhry, S., y Goldberg, T. (2018). *BaxdelaTM (Delafloxacin): A Novel Fluoroquinolone for The Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*. *P and T*, 43(11), pp. 662-666.
- Antcheva, N., Guida, F., y Tossi, A. (2013). *Defensins*. En *Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edi)*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00018-X>.
- Bahar, A. A., y Ren, D. (2013). *Antimicrobial Peptides*. *Pharmaceuticals*, 6(12), pp. 1543-1575. <https://doi.org/10.3390/ph6121543>.
- Bergan, T. (2018). *Biology of Chlamydia*. En G. Hacker (Ed.), *Current Topics in Microbiology and Immunology* (412.a ed., Vol. 412). Freiburg, Germany: Springer International Publishing AG,. https://doi.org/10.1007/978-3-642-14663-3_7.
- Bergaoui, I., Zaïri, A., Gharsallah, H., Aouni, M., Hammami, A., Hani, K., y Selmi, B. (2013). *The in Vitro Evaluation of Anti-Chlamydial and Cytotoxic Properties of Dermaseptin S4 and Derivatives: Peptides From Amphibian Skin*. *Medicinal Chemistry Research*, 22(12), pp. 6096-6104. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0601-9>.

- Broekaert, W. F., Cammue, B. P. A., De Bolle, M. F. C., Thevissen, K., De Samblanx, G. W., y Osborn, R. W. (1997). *Antimicrobial Peptides from Plants. Critical Reviews in Plant Sciences*, 16(3), pp. 297-323. <https://doi.org/10.1080/07352689709701952>.
- Brown, M., Potroz, M., Teh, S.-W., y Cho, N.-J. (2016). *Natural Products for the Treatment of Chlamydiaceae Infections. Microorganisms*, 4(4), 39. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4040039>.
- Buege, M. J., Brown, J. E., y Aitken, S. L. (2017). *Solithromycin: A Novel Ketolide Antibiotic. American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(12), pp. 875-887. <https://doi.org/10.2146/ajhp160934>.
- Ceovic, R., y Gulin, S. J. (2015). *Lymphogranuloma Venereum: Diagnostic and Treatment Challenges. Infection and Drug Resistance*, 8(March), pp. 39-47. <https://doi.org/10.2147/IDR.S57540>.
- Chang, L., Hsu, M., y Zhang, Y. (s. f.). *Nemonoxacin (Taigexyn ®): A New Non-Fluorinated Quinolone*.
- Cheng, C., Bettahi, I., Cruz-Fisher, M. I., Pal, S., Jain, P., Jia, Z., ... de la Maza, L. M. (2009). Induction of protective immunity by vaccination against *Chlamydia trachomatis* using the major outer membrane protein adjuvanted with CpG oligodeoxynucleotide coupled to the nontoxic B subunit of cholera toxin. *Vaccine*, 27(44), pp. 6239-6246. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.108>.
- Churchward, C. P., Alany, R. G., y Snyder, L. A. S. (2018). *Alternative Antimicrobials: The Properties of Fatty Acids and monoglycerides. Critical Reviews in Microbiology*, 44(5), pp. 561-570. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1467875>.

- Conlan, J. W., Ferris, S., Clarke, I. N., y Ward, M. E. (1990). *Isolation of Recombinant Fragments of The Major Outer-Membrane Protein of Chlamydia Trachomatis: Their Potential as Subunit Vaccines. Journal of General Microbiology*, 136(10), pp. 2013-2020. <https://doi.org/10.1099/00221287-136-10-2013>.
- De Souza, S. M., Delle Monache, F., y Smânia, A. (2005). *Antibacterial Activity of Coumarins. Zeitschrift fur Naturforschung-Section C Journal of Biosciences*, 60(9-10), 693-700. <https://doi.org/10.1515/znc-2005-9-1006>.
- Donati, M., Di Leo, K., Benincasa, M., Cavrini, F., Accardo, S., Moroni, A., Cevenini, R. (2005). *Activity of Cathelicidin Peptides Against Chlamydia spp. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(3), pp. 1201-1202. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.3.1201-1202.2005>.
- Dukers-Muijters, N. H. T. M., Evers, Y. J., Hoebe, C. J. P. A., Wolffs, P. F. G., de Vries, H. J. C., Hoenderboom, B., van der Sande, M. A. B., Heijne, J., Klausner, J. D., Hocking, J. S., & van Bergen, J. (2022). *Controversies and Evidence on Chlamydia Testing and Treatment in Asymptomatic Women and Men Who Have Sex With Men: a Narrative Review. In BMC Infectious Diseases .Vol. 22, Issue 1.. BioMed Central Ltd.* <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07171-2>.
- Elwell, C., Mirrashidi, K., y Engel, J. (2016). *Chlamydia Cell Biology and Pathogenesis. Neuropeptides*, 14(6), pp. 385-400. [https://doi.org/10.1016/0143-4179\(88\)90065-0](https://doi.org/10.1016/0143-4179(88)90065-0).
- Fan, H., y Zhong, G. (2014). *Chlamydia trachomatis. En Molecular Medical Microbiology: Second Edition*. Vol. 3. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00081-0>.

- Finco, O., Frigimelica, E., Buricchi, F., Petracca, R., Galli, G., Faenzi, E., Grifantini, R. (2011). *Approach to Discover T- and B-Cell Antigens of Intracellular Pathogens Applied to the Design of Chlamydia Trachomatis Vaccines. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(24), pp. 9969-9974. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101756108>.
- Gomes, J. P., Bruno, W. J., Borrego, M. J., y Dean, D. (2004). *Recombination in the Genome of Chlamydia Trachomatis Involving the Polymorphic Membrane Protein C Gene Relative to OmpA and Evidence for Horizontal Gene Transfer. Journal of Bacteriology*, 186(13), pp. 4295-4306. <https://doi.org/10.1128/JB.186.13.4295-4306.2004>.
- Grajales-Zapata, J. C., Vélez-Gómez, D., Villegas-Castaño, A., McEwen-Ochoa, J. G., y Martínez, A. (2019). Redes de transmisión sexual de *Chlamydia trachomatis* y *neisseria gonorrhoeae* en habitantes de calle de la ciudad de medellín: resultados finales. Vol. 33.
- Grayston, J. T., y Wang, S. P. (1978). The potential for vaccine against infection of the genital tract with chlamydia trachomatis. *Sexually Transmitted Diseases*, 5(2), 73-77. <https://doi.org/10.1097/00007435-197804000-00011>
- Hadfield, J., Harris, S. R., Seth-Smith, H. M. B., Parmar, S., Andersson, P., Giffard, P. M., Thomson, N. R. (2017). *Comprehensive Global Genome Dynamics of Chlamydia Trachomatis Show Ancient Diversification Followed by Contemporary Mixing and Recent Lineage Expansion. Genome Research*, 27(7), pp. 1220-1229. <https://doi.org/10.1101/gr.212647.116>.
- Hao, H., Aixia, Y., Dan, li, lei, F., Nancai, Y., y Wen, S. (2009). *Baicalin Suppresses Expression of Chlamydia Protease-Like Activity Factor in Hep-2 Cells Infected by Chlamydia Trachomatis*.

Fitoterapia, 80(7), pp. 448-452. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.06.004>

Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., y Yi, H. (2020). *Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields*. *Frontiers in Microbiology*, 11(October), pp. 1-21. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582779>.

Igietseme, J. U., y Black, C. M. (2013). *Chlamydia Vaccine Development*. En *Chlamydial Infection: A Clinical and Public Health Perspective*, Vol. 7, pp. 115-130). Basel, Karger. <https://doi.org/10.1159/000348762>.

Igietseme, J. U., Eko, F. O., y Black, C. M. (2011). *Chlamydia Vaccines: Recent Developments and The Role of Adjuvants in Future Formulations*. *Expert Review of Vaccines*, 10(11), pp. 1585-1596. <https://doi.org/10.1586/erv.11.139>.

Igietseme, J. U., y Murdin, A. (2000). Induction of protective immunity against *Chlamydia Trachomatis* Genital Infection By a Vaccine Based on Major Outer Membrane Protein-Lipophilic Immune Response-Stimulating Complexes. *Infection and Immunity*, 68(12), pp. 6798-6806. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.12.6798-6806.2000>.

Jacobsson, S., Golparian, D., Alm, R. A., Huband, M., Mueller, J., Jensen, J. S., Unemo, M. (2014). *High in Vitro Activity of The Novel Spiropyrimidinetrione AZD0914, a DNA Gyrase Inhibitor, Against Multidrug-Resistant Neisseria Gonorrhoeae Isolates Suggests a New Effective Option for Oral Treatment of Gonorrhea*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(9), pp. 5585-5588. <https://doi.org/10.1128/AAC.03090-14>.

Jacquier, N., Viollier, P. H., y Greub, G. (2015). *The Role of Peptidoglycan in Chlamydial Cell Division: Towards Resolving the*

Chlamydial Anomaly. FEMS Microbiology Reviews, 39(2), pp. 262-275. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv001>.

Jamwal, K., Bhattacharya, S., y Puri, S. (2018). *Plant Growth Regulator Mediated Consequences of Secondary Metabolites in Medicinal Plants. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 9(March), pp. 26-38. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2017.12.003>.

Jiang, Y., Zhu, H., Yang, L. N., Liu, Y. J., Hou, S. P., Qi, M. L., y Liu, Q. Z. (2015). *Differences in 23S Ribosomal RNA Mutations Between Wild-Type and Mutant Macrolide-Resistant Chlamydia Trachomatis Isolates. Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(3), pp. 1189-1193. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2595>.

Jones, R. B. (1991). *New Treatments for Chlamydia Trachomatis. American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 164(6 Part 2), pp. 1789-1793. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90561-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90561-5).

Joseph, S. J., Didelot, X., Gandhi, K., Dean, D., y Read, T. D. (2011). *Interplay of Recombination and Selection in The Genomes of Chlamydia Trachomatis. Biology Direct*, 6, pp. 23-26. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-6-28>.

Kalbina, I., Wallin, A., Lindh, I., Engström, P., Andersson, S., y Strid, A. K. (2011). *A Novel Chimeric MOMP Antigen Expressed in Escherichia Coli, Arabidopsis thaliana, and Daucus Carota as a Potential Chlamydia Trachomatis Vaccine Candidate. Protein Expression and Purification*, 80(2), pp. 194-202. <https://doi.org/10.1016/j.pep.2011.08.010>.

Kari, L., Whitmire, W. M., Crane, D. D., Reveneau, N., Carlson, J. H., Goheen, M. M., Caldwell, H. D. (2009). *Chlamydia*

trachomatis Native Major Outer Membrane Protein Induces Partial Protection in Nonhuman Primates: Implication for a Trachoma Transmission-Blocking Vaccine. *The Journal of Immunology*, 182(12), pp. 8063-8070. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804375>.

Kohlhoff, S. A., y Hammerschlag, M. R. (2015). *Treatment of Chlamydial Infections: 2014 Update. Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(2), pp. 205-212. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.999041>.

Leandro, L. F., Mendes, C. A., Casemiro, L. A., Vinholis, A. H. C., Cunha, W. R., De Almeida, R., y Martins, C. H. G. (2015). *Antimicrobial Activity of Apitoxin, Melittin and Phospholipase A2 of Honey Bee (Apis mellifera) Venom Against Oral Pathogens. Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 87(1), pp. 147-155. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520130511>.

Lenart, J., Andersen, A. A., y Rockey, D. D. (2001). *Growth and Development of Tetracycline-Resistant Chlamydia Suis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(8), pp. 2198-2203. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.8.2198-2203.2001>.

Leonard, C. A., Dewez, F., y Borel, N. (2016). *Penicillin G-Induced Chlamydial Stress Response in a Porcine Strain of Chlamydia Pecorum. International Journal of Microbiology*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3832917>.

Maldonado-Calderón, J. L., López-Márquez, F. C., y Ruiz-Flores, P. (2018). ¿Azitromicina como tratamiento contra *Chlamydia trachomatis*? *Gaceta Medica de Mexico*, 154(6), pp. 689-692. <https://doi.org/10.24875/GMM.17003458>.

- Malhotra, M., Sood, S., Mukherjee, A., Muralidhar, S., y Bala, M. (2013). Genital Chlamydia trachomatis: An update. *Indian Journal of Medical Research*, 138(SEP), pp. 303-316.
- Marti, H., Borel, N., Dean, D., Leonard, C. A., Peruski, L., Leonard, C. A., y Leonard, C. A. (2018). *Evaluating the Antibiotic Susceptibility of Chlamydia – New Approaches for in Vitro Assays*. *Frontiers in Microbiology*, 9, pp. 1-17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01414>.
- Marti, H., Suchland, R. J., & Rockey, D. D. (2022). *The Impact of Lateral Gene Transfer in Chlamydia*. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.861899>.
- Mattiuzzo, M., Bandiera, A., Gennaro, R., Benincasa, M., Pacor, S., Antcheva, N., y Scocchi, M. (2007). *Role of the Escherichia coli SbmA in the antimicrobial activity of proline-rich peptides*. *Molecular Microbiology*, 66(1), pp. 151-163. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05903.x>.
- Maza, L. M. de la, Pal, S., Olsen, A. W., y Follmann, F. (2020). *Chlamydia Vaccines*. En *Chlamydia Biology: From Genome to Disease* . <https://doi.org/10.21775/9781912530281.15>.
- Mestrovic, T., Ljubin-sternak, S., Microbiology, C., Unit, P., y Profozic, P. Z. (2018). *Chlamydial mechanisms of antimicrobial resistance*. (3), pp. 656-670.
- Meyer, T. (2016). *Diagnostic Procedures to Detect Chlamydia trachomatis Infections*. *Microorganisms*, 4(3), p. 25. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4030025>.
- Miyasaki, K. T., Iofel, R., y Lehrer, R. I. (1997). *Sensitivity of Periodontal Pathogens to The Bactericidal Activity of Synthetic Protegrins*,

Antibiotic Peptides Derived from Porcine Leukocytes. Journal of Dental Research, 76(8), pp. 1453-1459. <https://doi.org/10.1177/00220345970760080701>.

Młynarczyk-Bonikowska, B., Majewska, A., Malejczyk, M., Młynarczyk, G., y Majewski, S. (2020). *Multiresistant Neisseria Gonorrhoeae: a New Threat in Second Decade of The XXI Century. Medical Microbiology and Immunology*, 209(2), pp. 95-108. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00651-4>.

Montesinos, L., Bundo, M., Izquierdo, E., Campo, S., Badosa, E., Rossignol, M., Coca, M. (2016). *Production of Biologically Active Cecropin A Peptide In Rice Seed Oil Bodies. PLoS ONE*, 11(1), pp. 9-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146919>.

Moore, A. J., Beazley, W. D., Bibby, M. C., y Devine, D. A. (1996). *Antimicrobial Activity of Cecropins. Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 37(6), pp. 1077-1089. <https://doi.org/10.1093/jac/37.6.1077>.

Murthy, A. K., Li, W., Guentzel, M. N., Zhong, G., y Arulanandam, B. P. (2011). *Vaccination with the Defined Chlamydial Secreted Protein CPAF Induces Robust Protection Against Female Infertility Following Repeated Genital Chlamydial Challenge. Vaccine*, 29(14), pp. 2519-2522. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.074>.

Namita, P., y Mukesh, R. (2012). *Medicinal Plants Used As Antimicrobial Agents: a Review. International Research Journal of Pharmacy*, 3(1), pp. 31-40.

O'Neill, C. E., Seth-Smith, H. M. B., Van Der Pol, B., Harris, S. R., Thomson, N. R., Cutcliffe, L. T., y Clarke, I. N. (2013). *Chlamydia Trachomatis Clinical Isolates Identified as Tetracycline Resistant*

Do not Exhibit Resistance in Vitro: Whole-Genome Sequencing Reveals a Mutation in PorB But no Evidence for Tetracycline Resistance Genes. Microbiology (United Kingdom), 159(4), pp. 748-756. <https://doi.org/10.1099/mic.0.065391-0>.

Ostos, O. L., y Mélida Sánchez, R. (2003). *Chlamydia trachomatis: avances y perspectivas. Nova, 1(1), pp. 81-93. Recuperado de http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/artorevi1_1.pdf,*

Otten, C., Brilli, M., Vollmer, W., Viollier, P. H., y Salje, J. (2018). *Peptidoglycan in Obligate Intracellular Bacteria. Molecular Microbiology, 107(2), pp. 142-163. <https://doi.org/10.1111/mmi.13880>.*

Pal, S., Barnhart, K. M., Wei, Q., Abai, A. M., Peterson, E. M., y De La Maza, L. M. (1999). *Vaccination of Mice With DNA Plasmids Coding for the Chlamydia Trachomatis Major Outer Membrane Protein Elicits an Immune Response But Fails to Protect Against a Genital Challenge. Vaccine, 17(5), pp. 459-465. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(98\)00219-9](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00219-9).*

Pal, S., Davis, H. L., Peterson, E. M., y De la Maza, L. M. (2002). *Immunization with the Chlamydia Trachomatis Mouse Pneumonitis Major Outer Membrane Protein By Use of CpG Oligodeoxynucleotides as an Adjuvant Induces a Protective Immune Response Against an Intranasal Chlamydial Challenge. Infection and Immunity, 70(9), pp. 4812-4817. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.9.4812-4817.2002>.*

Pal, S., y Follmann, F. (2019). *Chlamydia Vaccines. <https://doi.org/10.21775/9781912530281.15>.*

- Panche, A. N., Diwan, A. D., y Chandra, S. R. (2016). *Flavonoids: An Overview. Journal of Nutritional Science*, 5, pp. 1-15. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Panzetta, M. E., Valdivia, R. H., y Saka, H. A. (2018). *Chlamydia persistence: a Survival Strategy to Evade Antimicrobial Effects in-Vitro and in-Vivo. Frontiers in Microbiology*, 9(DEC), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03101>.
- Peuchant, O., Duvert, J. P., Clerc, M., Raherison, S., Bébéar, C., Bébéar, C. M., y De Barbeyrac, B. (2011). *Effects of Antibiotics on Chlamydia Trachomatis Viability as Determined By Real-Time Quantitative PCR. Journal of Medical Microbiology*, 60(4), pp. 508-514. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.023887-0>.
- Phillips, S., Quigley, B. L., y Timms, P. (2019). *Seventy Years of Chlamydia Vaccine Research-Limitations of The Past and Directions for The Future. Frontiers in Microbiology*, 10(JAN), pp. 1-18. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00070>.
- Potroz, M. G., y Cho, N. J. (2015). *Natural Products for the Treatment of Trachoma and Chlamydia Trachomatis. Molecules*, 20(3), pp. 4180-4203. <https://doi.org/10.3390/molecules20034180>.
- Raina, J. B., Tapiolas, D., Motti, C. A., Foret, S., Seemann, T., Tebben, J., Bourne, D. G. (2016). *Isolation of an Antimicrobial Compound Produced By Bacteria Associated with Reef-Building Corals. PeerJ*, 2016(8), pp. 1-20. <https://doi.org/10.7717/peerj.2275>.
- Redgrove, K. A., y McLaughlin, E. A. (2014). *The Role of The Immune Response in Chlamydia Trachomatis Infection of The Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. Frontiers in Immunology*, 5(OCT), pp. 1-22. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00534>.

- Rodríguez-Domínguez, M., Sanbonmatsu, S., Salinas, J., Alonso, R., Gutiérrez, J., y Galán, J. C. (2014). Diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Chlamydia* spp. y especies relacionadas. En *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (Vol. 32). <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.015>.
- Rose, F., Karlsen, K., Jensen, P. R., Jakobsen, R. U., Wood, G. K., Rand, K. D., Foged, C. (2018). *Unusual Self-Assembly of the Recombinant Chlamydia trachomatis Major Outer Membrane Protein–Based Fusion Antigen CTH522 Into Protein Nanoparticles*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(6), 1690-1700. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.02.005>.
- Samarasinghe, S., Durber, K., y Baho, S. (2020). *The Efficacy of Antibiotics in the Treatment of Chlamydia Trachomatis Infections during Pregnancy . A Systematic Review and a Meta-analysis . International Journal of Medical Science and Health Research*, 4(04), pp. 77-95.
- Sancho, S., Briz, M., Yeste, M., Bonet, S., y Bussalleu, E. (2017). *Effects of the Antimicrobial Peptide Protegrin 1 on Sperm Viability and Bacterial Load of Boar Seminal Does*. *Wiley*, 87(1,2), pp.149-200.
- Sandoz, K. M., y Rockey, D. D. (2010). *Antibiotic Resistance in Chlamydiae*. *Future Microbiology*, 5(9), pp.1427-1442. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.96>.
- Schautteet, K., De Clercq, E., Jönsson, Y., Lagae, S., Chiers, K., Cox, E., y Vanrompay, D. (2012). Protection of pigs against genital *Chlamydia trachomatis* challenge by parenteral or mucosal DNA immunization. *Vaccine*, 30(18), 2869-2881. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.044>

- Shewen, P. E., Povey, R. C., y Wilson, M. R. (1980). A comparison of the efficacy of a live and four inactivated vaccine preparations for the protection of cats against experimental challenge with *Chlamydia psittaci*. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 44(3), pp. 244-251.
- Sowa, S., Sowa, J., Collier, L. H., y Blyth, W. A. (1969). *Trachoma Vaccine Field Trials in The Gambia*. *Journal of Hygiene*, 67(4), pp.699-717. <https://doi.org/10.1017/S0022172400042157>.
- Stagg, A. J. (1998). *Vaccines Against Chlamydia: Approaches and Progress*. *Molecular Medicine Today*, 4(4), pp. 166-173. [https://doi.org/10.1016/S1357-4310\(98\)01232-5](https://doi.org/10.1016/S1357-4310(98)01232-5).
- Suchland, R. J., Carrell, S. J., Wang, Y., Hybiske, K., Kim, D. B., Dimond, Z. E., ... Rockey, D. D. (2019). Chromosomal recombination targets in chlamydia interspecies lateral gene transfer. *Journal of Bacteriology*, 201(23), pp. 1-15. <https://doi.org/10.1128/JB.00365-19>.
- Synytsya, A., Monkai, J., Bleha, R., Macurkova, A., Ruml, T., Ahn, J., y Chukeatirote, E. (2017). *Antimicrobial Activity of Crude Extracts Prepared from Fungal Mycelia*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(3), pp. 257-261. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.12.011>.
- Telléz, G. A., y Castaño, J. C. (2010). Péptidos antimicrobianos. *Infectio*, 14(1), pp. 55-67.
- Timms, P., y Hafner, L. (2015). *Development of a Vaccine for Chlamydia Trachomatis: Challenges and Current Progress*. *Vaccine: Development and Therapy*, 5, p. 45. <https://doi.org/10.2147/vdt.s69487>.

- Varpaei, H. A., Yavari, M., Salesi, Z., Derakhti, A., Azimzadeh, S., Esmaeili, H., y Jafari, M. (2020). *Melittin and Breast Cancer: a Brief Review of the Evidence. Journal of Nursing and Patient Safety*, 1(1), pp. 1-7. <https://doi.org/10.47755/jnps.1000101>.
- Vasilevsky, S., Greub, G., Nardelli-Haeffliger, D., y Baud, D. (2014). *Genital Chlamydia Trachomatis: Understanding the Roles of Innate and Adaptive Immunity in Vaccine Research. Clinical Microbiology Reviews*, 27(2), pp. 346-370. <https://doi.org/10.1128/CMR.00105-13>.
- Vasilevsky, S., Stojanov, M., Greub, G., y Baud, D. (2016). Chlamydial Polymorphic Membrane Proteins: Regulation, Function and Potential Vaccine Candidates. *Virulence*, 7(1), pp.11-22. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1111509>.
- Wang, G. (2015). *Improved Methods for Classification, Prediction and Design of Antimicrobial Peptides. Methods in Molecular Biology*, 1268, pp. 44-66. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2285-7>.
- Wang, L., Cai, Y., Xiong, Y., Du, W., Cen, D., Zhang, C., ... Zhang, L. (2017). DNA Plasmid Vaccine Carrying *Chlamydia Trachomatis* (Ct) Major Outer Membrane and Human Papillomavirus 16L2 Proteins for Anti-Ct Infection. *Oncotarget*, 8(20), pp. 33241-33251. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16601>.
- Weber, J. T., y Johnson, R. E. (1995). New treatments for chlamydia trachomatis genital infection. *Clinical Infectious Diseases*, 20(Suppl 1), pp. 66-71. https://doi.org/10.1093/clinids/20.Supplement_1.S66.
- Webster, E., Seiger, K. W., Core, S. B., Collar, A. L., Knapp-Broas, H., Graham, J., Shrestha, M., Afzaal, S., Geisler, W. M., Wheeler, C. M., Chackerian, B., Fietze, K. M., & Lijek, R. S. (2022).

Immunogenicity and Protective Capacity of a Virus-like Particle Vaccine against Chlamydia trachomatis Type 3 Secretion System Tip Protein, CT584. Vaccines, 10(1). <https://doi.org/10.3390/vaccines10010111>.

- Wong, W. F., Chambers, J. P., Gupta, R., y Arulanandam, B. P. (2019). *Chlamydia and Its Many Ways of Escaping the Host Immune System . Journal of Pathogens, 2019*, pp. 1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/8604958>.
- Xu, W., Liu, J., Gong, W., Chen, J., Zhu, S., y Zhang, L. (2011). *Protective Immunity Against Chlamydia Trachomatis Genital Infection Induced by a Vaccine Mased on The Major Outer Membrane Multi-Epitope HumanP Papillomavirus Major Capsid Protein L1. Vaccine, 29(15)*, pp. 2672-2678. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.132>.
- Yamazaki, T., Kishimoto, T., Shiga, S., Sato, K., Hagiwara, T., Inoue, M., ... Hara, Y. (2005). *Biosynthesized Tea Polyphenols Inactivate Chlamydia Trachomatis in Vitro. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 49(6)*, pp. 2501-2503. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2501-2503.2005>.
- Yilma, A. N., Singh, S. R., Morici, L., y Dennis, V. A. (2014). *Flavonoid Naringenin : a Potential Immunomodulator for Chlamydia trachomatis Inflammation Flavonoid Naringenin : a Potential Immunomodulator for Chlamydia trachomatis Inflammation. (Mayo 2013). <https://doi.org/10.1155/2013/102457>.*
- Yu, H., Karuna P, K., Xiaozhou, J., y Bruham, R. (2016). *Subunit vaccines for the prevention of mucosal infection with Chlamydia trachomatis. Rev Vaccines, 15(8)*, pp. 977-988. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1161510>.

- Yu, H., Karunakaran, K. P., Jiang, X., y Brunham, R. C. (2014). *Evaluation of a Multisubunit Recombinant Polymorphic Membrane Protein and Major Outer Membrane Protein T Cell Vaccine Against Chlamydia Muridarum Genital Infection in Three Strains of Mice*. *Vaccine*, 32(36), pp. 4672-4680. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.002>.
- Zanetti, M. (2005). *The Role of Cathelicidins in The Innate Host Defenses of Mammals*. *Current Issues in Molecular Biology*, 7(2), pp. 179-196. <https://doi.org/10.21775/cimb.007.179>.
- Zapata-Granja, C. (2017). Educación médica continua linfogranuloma venéreo. *Peru*, 27(4), p. 233.
- Zhang, D. J., Yang, X., Shen, C., Lu, H., Murdin, A., y Brunham, R. C. (2000). *Priming With Chlamydia Trachomatis Major Outer Membrane Protein (MOMP) DNA Followed By MOMP ISCOM Boosting Enhances Protection and is Associated with Increased Immunoglobulin a and Th1 Cellular Immune Responses*. *Infection and Immunity*, 68(6), pp. 3074-3078. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.6.3074-3078.2000>.
- Zhang, L. J., y Gallo, R. L. (2016). *Antimicrobial peptides*. *Current Biology*, 26(1), R14-R19. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.017>.
- Zhang, L., Ravipati, A. S., Koyyalamudi, S. R., Jeong, S. C., Reddy, N., Bartlett, J., ... Vicente, F. (2013). *Anti-fungal and anti-bacterial activities of ethanol extracts of selected traditional Chinese medicinal herbs*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(9), pp. 673-681. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60117-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60117-0).

El libro *Chlamydia spp.: aspectos generales; ciclo de vida; tratamientos y diagnóstico*, nació como un proyecto de investigación de cuatro jóvenes talento y dos docentes que se encontraban estudiando en una población colombiana la prevalencia de *Chlamydia trachomatis*, un microorganismo de desarrollo asintomático en más del 50% de la población, pero con desenlaces perjudiciales para la salud. En el curso del proyecto nació la idea de hacer una revisión sistemática del género *Chlamydia spp.* y sus distintas especies, que permitiera entender y enseñar a la comunidad participante la complejidad de esta bacteria y transmitir lo aprendido a la comunidad científica. La revisión fue tomando distintas formas y enfoques hasta llegar a organizarlo como un texto de cuatro capítulos que describen las principales características del género *Chlamydia spp.*, enfocándose particularmente en *C. trachomatis*.

ISBN: 978-958-5198-14-2



9 789585 198142