

Tratamientos alternativos de medicina tradicional para *Chlamydia trachomatis*, agente causal de una infección asintomática

Alternative Treatments of Traditional Medicine for *Chlamydia trachomatis*, Causal Agent of an Asymptomatic Infection

Daniela Lara Gutiérrez¹, Ruth Mélida Sánchez Mora²

Resumen

En la actualidad, *Chlamydia trachomatis* (CT) es una de las causas más frecuentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) y morbilidad reproductiva en el mundo, Incluye tanto países desarrollados como en vía de desarrollo, con un reporte alrededor de 92 millones de casos anuales. CT es una bacteria intracelular obligada cuyo inicio de la infección es asintomático, causa infección crónica, puede generar infección persistente y complicaciones como cáncer de ovario. Las infecciones por CT son asintomáticas en el 70% de las mujeres y el 40% de los hombres, lo que dificulta el diagnóstico en las fases tempranas de la infección y el tratamiento oportuno, lo que conlleva a un aumento en los contagios en la población.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tratamiento para CT incluye la utilización de antibióticos tipo tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas. Sin embargo, a pesar de su alta tasa de eficacia, cada vez son más recurrentes las infecciones. Reportes recientes han demostrado resistencia por parte de los cuerpos elementales y se ha podido determinar que los antibióticos disminuyen la población de lactobacillus vaginales beneficiosos, causando mayores complicaciones en los pacientes. Basados en estos hallazgos, las investigaciones actuales se han centrado en terapias alternativas que reduzcan la actividad antichlamydia y que sean de libre acceso, generando el menor daño posible en los pacientes.

Palabras claves: *Chlamydia trachomatis*, asintomático, multirresistente, terapia alternativa, anti-chlamydia.

¹ Bacterióloga Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Joven Investigadora, Colciencias. Grupo de Investigación Biotecnología y Genética, UCMC, Bogotá D.C, Colombia.

² PhD Biotecnología. MSc Genética Humana. Docente Bacteriología-Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá D.C, Colombia.

Correspondencia: rmsanchezm@unicolmayor.edu.co
Calle 28 No. 5B-02.
Teléfono 2418800. Ext 289

Recibido: 30/06/2018
Aceptado: 31/08/2018

Abstract

Currently, *Chlamydia trachomatis* (CT) is one of the most frequent causes of sexually transmitted infections (STIs) and reproductive morbidity in the world, including both developed and developing countries, with a report of around 92 million annual cases. CT is an obligate intracellular bacterium whose onset's infection is asymptomatic, causes chronic infection, can generate persistent infection and complications such as ovarian cancer. CT infections are asymptomatic in 70% of women and 40% of men, which makes diagnosis difficult in the early stages of infection and timely treatment, which leads to an increase in infections in the population.

According to the World Health Organization (WHO), treatment for TC includes the use of antibiotics such as tetracyclines, macrolides and fluoroquinolones. However, despite their high efficacy rate, infections are becoming more frequent. Recent reports have shown resistance on the part of elementary bodies and it has been determined that antibiotics decrease the beneficial vaginal lactobacillus population, causing greater complications in patients. Based on these findings, current research has focused on alternative therapies that reduce antichlamydial activity and that are freely accessible, generating the least possible harm to patients.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, asymptomatic, multiresistant, alternative therapy, antichlamydial.

Introducción

Las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) son un problema de salud pública en el mundo, y su manejo eficaz refleja uno de los mayores trabajos multidisciplinarios en los últimos tiempos (1). Afectan a países industrializados y en vías de desarrollo, generando altos costos para los sistemas de salud debido a su tratamiento y pueden causar secuelas en el aparato reproductor, tanto de hombres como mujeres, a mediano y largo plazo e incluso pueden provocar la muerte (2). Las infecciones por CT son consideradas un problema de salud pública., Además, en Colombia no se conoce información epidemiológica completa de todas las ITS, considerando que solo el VIH, la hepatitis B y la sífilis gestacional y congénita son de reporte obligatorio (3).

A pesar de ser una infección presente en todo el mundo, es subnotificada por las entidades de Salud Pública debido a la ausencia de síntomas y manifestaciones clínicas, lo que contribuye a un desconocimiento generalizado sobre su verdadera prevalencia

(3). La utilización de antibióticos tipo tetraciclinas (doxiciclina), macrólidos (azitromicina) y fluoroquinolonas se emplean como tratamiento convencional para CT (4), con alta tasa de eficacia (5)., Sin embargo, cada vez son más recurrentes las infecciones por esta bacteria. Estudios han demostrado la aparición de cepas multirresistentes (6-7), que explicarían la persistencia de la infección como consecuencia de la resistencia a los antibióticos., También se ha reportado que el constante uso de antibióticos puede generar resistencia por parte de otros patógenos y también se puede presentar una disbiosis vaginal. En la actualidad no hay vacunas para prevenir la infección por CT y la respuesta inmunológica favorece la cronicidad de la enfermedad (8-9).

A raíz de esta problemática surge la necesidad de realizar una revisión bibliográfica actualizada, comprendiendo como tema principal las investigaciones de tratamientos alternativos frente a esta infección.

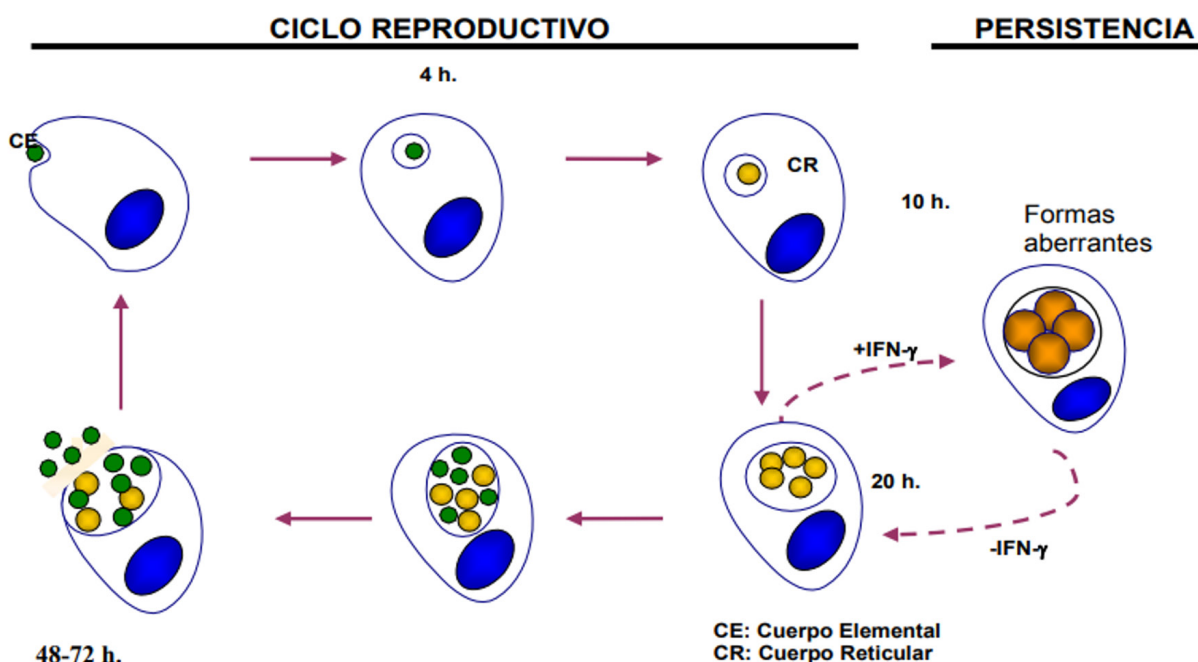
Chlamydia trachomatis y su persistencia

CT es una bacteria intracelular obligada con un ciclo de desarrollo bifásico (10-11), Gram negativa, no móvil y aeróbica (12), es patógena en humanos, perteneciente a la familia *Chlamydiaceae* (13) y considerada uno de los microorganismos de transmisión sexual más prevalentes en el mundo (14). Existen 15 serovariedades de CT clasificadas de acuerdo con la variabilidad antigénica de la proteína principal de la membrana externa (MOMP). Dentro de estas serovariedades están las causantes de tracoma (Serogrupos A-C), las causantes de infecciones urogenitales (Serogrupos D-K) y las que causan linfogranuloma venéreo "LGV" (L1-L2-L3) (15-18).

Al tener un desarrollo bimórfico, posee una forma metabólicamente inactiva conocida como cuerpo elemental (CE), el cual posee una membrana externa que le brinda estabilidad extracelular otorgándole la resistencia a factores ambientales adversos de forma

semejante a una espora (19). Esta forma inactiva es capaz de entrar en contacto con las células epiteliales, a través de la interacción de receptores de la célula blanco (receptores de factor de crecimiento, proteoglicanos heparán sulfato) con proteínas bacterianas de la membrana externa (MOMP, OmcB, PmpD) (20). Después de entrar en contacto con las células epiteliales se transforma en cuerpo reticular (CR) que es la forma intracelular del microorganismo metabólicamente activo y se multiplican dentro de las vacuolas formadas por endocitosis (inclusiones) dentro de células del huésped, transcurridas 48 a 72 horas los CRs se transforman nuevamente en CEs infecciosos y se liberan por lisis celular para infectar células vecinas. Esta bacteria puede generar un estado de persistencia (formas aberrantes) en el área endocervical durante un tiempo prolongado. Por lo anterior, dicho microorganismo depende de la viabilidad y funcionalidad de la célula huésped para efectuar su ciclo de vida, siendo capaz de bloquear la apoptosis de la célula infectada y evadir el sistema inmune (10,21).

Figura 1. Ciclo de vida de *Chlamydia trachomatis*.



Fuente. Tomado de:

<https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia44.pdf>

Epidemiología de la infección con CT

La bacteria CT es el microorganismo que causa la principal ITS bacteriana tanto en países desarrollados como países subdesarrollados (22). CT tiene una prevalencia creciente con casi 100 millones de nuevas infecciones cada año (14). Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2005 se registraron en el mundo 101 millones de casos nuevos de infección por CT. La mayor frecuencia de esta bacteria se presentó en la región de las Américas, con una prevalencia de 5,5 % en mujeres y 3,45 % en hombres (23).

En el 2008 y 2011 se reportaron cerca de 92 millones de casos de infección al año causados por CT, siendo esta una de las principales causas de infertilidad en hombres y mujeres (23-25). La clamidiasis tiene mayor prevalencia en adolescentes y adultos de un 5% a 10%, donde la población más afectada son mujeres menores de 24 años y hombres en edades de 15 a 24 años (22). Es importante resaltar que alrededor de un 70% de los casos en mujeres y de un 30% a un 50% de casos en hombres no son diagnosticados a tiempo debido a que es una enfermedad asintomática en un 80% de los casos (22,26).

Por otro lado, CT también causa el tracoma, la principal causa de ceguera prevenible alrededor del mundo. Éste tipo de manifestación clínica se presenta en áreas endémicas como Asia y Sudáfrica (18). En América Latina, se ha encontrado que Brasil, Guatemala y México presentan 1,1 millones de personas con tracoma (15). Sumado a lo anterior, las comunidades indígenas de Colombia muestran una prevalencia de tracoma en 18% de los casos (27).

En Colombia las ITS causadas por CT y *Neisseria gonorrhoeae*, constituyen un serio problema de salud pública. La Clamidiasis se ha detectado en gestantes (2% a 25%), en mujeres que acuden a clínicas de ITS (15% a 33%) y en población general (3% a 5 %) (28).

Un reporte emitido por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en el que se analizaron los datos registrados en “El Sistema de Información de Prestadores de Salud (RIPS)”, permite evidenciar que sólo se diagnosticaron 1.538 personas con infección por clamidia en 2009, en el año 2010 se encontraron 1.525 casos y en el año 2011 se reportaron 1.313 casos. Como se puede evidenciar estos casos reportados son una muy pequeña parte del total de casos reales que deberían registrarse, pero debido a sus múltiples complicaciones se presentan boletines alejados de la realidad (29).

Patología de la infección por CT

La infección por CT cursa de manera asintomática en la mayoría de los casos, lo que favorece la propagación y reinfección (6,14,30-31). Desde el punto de vista fisiopatológico CT genera inflamación e infección persistente (originada por la entrada de los cuerpos elementales a las células) que puede durar meses o años en el área endocervical y/o perianal, por lo que factores como resistencia al tratamiento, infecciones repetidas, o un tratamiento antimicrobiano tardío favorecen la invasión a los órganos genitales femeninos superiores, como los ovarios o las trompas de Falopio (32), ocasionando daño en los tejidos cercanos, produciendo enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad y convirtiéndose en un cofactor de cáncer de ovario (33) y cáncer cervical, principalmente en células escamosas de cérvix (30)., Esta inflamación crónica favorece la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH) (31).

Las partículas infecciosas de CT invaden la superficie mucosa del tracto genital femenino y pueden persistir por un largo tiempo (34). En mujeres causa uretritis, salpingitis, endometriosis y cervicitis, cuyos síntomas iniciales incluyen flujo vaginal intermitente, intermenstrual y/o después de las relaciones sexuales puede estar acompañado de sangrado. Si no se trata a tiempo, la infección progresa hacia la parte superior del aparato reproductor ocasionando la enfermedad pélvica infla-

matoria (4% a 12%), dolor pélvico crónico (18% a 24%) y otras secuelas reproductivas, que pueden ser asintomáticas y generan complicaciones severas como infertilidad del factor tubular (6% a 21%), embarazo ectópico (7% a 9%), muerte fetal o parto prematuro (35-38).

Además, se ha reportado que el neonato puede infectarse durante el parto natural al tener contacto con las membranas mucosas (ojos, orofaringe, tracto urogenital y recto), con el tejido cérvico y secreciones infectados., Igualmente, puede presentar conjuntivitis (tracoma) después de 5 a 12 días de nacimiento, y neumonía del 1 a 3 meses de edad con cuadro subagudo y afebril (39).

En hombres causa la uretritis no gonocócica y en más del 50% son asintomáticos. También pueden presentarse complicaciones como epididimitis o infección en los ductos espermáticos. Estas infecciones conllevan a complicaciones como la uretritis, prostatitis, epididimitis, estenosis de uretra y conductos deferentes con el riesgo de esterilidad por azoospermia. En hombres que tienen sexo con hombres, se presenta el LGV y estenosis rectal; además, dicha infección se ha relacionado con el síndrome de Reiter (uretritis, artritis reactiva y uveitis) (18,25).

Tratamiento convencional contra la infección de CT

De acuerdo con la OMS y el Centro de Prevención y Control de enfermedades (CDC) (18), el tratamiento para la clamidiasis no complicada incluye la utilización de doxiciclina (100 mg dos veces por día durante 7 días) y azitromicina (1 g en una dosis, indicado principalmente en mujeres embarazadas) como régimen convencional (18,40-41). Mientras que, amoxicilina, eritromicina, ofloxacina y tetraciclina se emplean como régimen alterno (42), estos tratamientos presentan una eficacia entre el 96% a 98%., Sin embargo, aunque en algunos casos se resuelve la infección, éstos no mejoran los daños ocasionados en el tejido (41-43).

Se han visto fallas en el tratamiento, complicándose el panorama con los casos asintomáticos, pues en infecciones cervicales pueden pasar desapercibidas hasta por 4 años. No obstante, la persistencia o la repetición de la infección ocurre entre 10% y 15% de las mujeres que han sido tratadas (18). Diversos estudios han demostrado que la persistencia de la infección puede ser ocasionada por fallas en el tratamiento (8,44-46)., Uno de los factores que contribuyen al aumento de casos, es la persistencia de la infección inicial debido a la presencia constante de cuerpos elementales que pueden invadir una nueva célula y generar la reinfección, al encontrarse esta persistencia de la enfermedad, diversas investigaciones se han centrado en el bloqueo o inhibición de los cuerpos elementales su ingreso a la célula (47). Esta situación deja un mal pronóstico de este problema de salud pública, donde la fitoterapia proporciona nuevas alternativas terapéuticas.

Tratamientos alternativos de medicina tradicional contra CT

Existen al menos cuatro razones para realizar investigaciones sobre nuevas terapias antichlamydiales. En primer lugar, la persistencia de los cuerpos elementales de CT desde la infección inicial. La segunda razón es la resistencia a los antibióticos (tetraciclina, doxiciclina, azitromicina y ofloxacina). En tercer lugar, la aparición de resistencia a los antibióticos por parte de otros patógenos, debido al uso constante de estos. Por último, el daño a la microbiota por el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, lo cual puede producir disbiosis vaginal, lo que a su vez puede terminar en una vaginosis por *Candida spp* (48). Dada la importancia de los cuerpos elementales para la reaparición de la enfermedad, diversas investigaciones se han centrado en el bloqueo o inhibición de su ingreso a la célula (49).

Con el fin de buscar terapias alternativas a los medicamentos antibacterianos para el tratamiento de infecciones causadas por CT, que sean eficaces y que no causen resistencia, investigaciones recientes

se enfocan en el estudio de extractos de plantas y metabolitos secundarios aislados de plantas, reconociendo un amplio rango de compuestos que en diferentes estudios han demostrado actividad antimicrobiana, muchos de los cuales han exhibido actividad antichlamydiales in vitro, encontrándose flavonoides, cumarinas, terpenoides y alcaloides. Los autores sugieren además el empleo de formulaciones “poliherbales” promisorias para la prevención y control del desarrollo de la resistencia al tratamiento (43). De acuerdo con lo anterior, la fitoterapia podría proporcionar nuevas alternativas de tratamiento mediante el descubrimiento de extractos y/o fracciones obtenidos de plantas medicinales que sean eficaces y seguros.

Actualmente la OMS reconoce que cerca del 80% de la población en países en vía de desarrollo depende de la Medicina Tradicional (MT) para satisfacer sus necesidades sanitarias y al menos el 70% de las fórmulas farmacéuticas utilizadas en la actualidad provienen de elementos naturales (50). En Latinoamérica las poblaciones emplean la MT como resultado de circunstancias históricas y creencias culturales (42). Colombia es reconocido como el segundo país a nivel mundial en diversidad de especies vegetales de las cuales cerca de 6000 cuentan con propiedades medicinales (51-52), lo que convierte a sus especies vegetales en una fuente de conocimiento con potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades en salud pública como la clamidiasis.

Los productos naturales abarcan una amplia variedad de compuestos bioquímicos, entre los cuales los metabolitos secundarios de plantas representan el grupo más amplio, siendo los polifenoles el grupo con más investigaciones relacionadas al tratamiento de *Chlamydiaceae*. También es importante mencionar los compuestos lipídicos y proteináceos que han demostrado una actividad antichlamydiales, al igual que otros metabolitos celulares y los probióticos que han revelado un potencial efecto negativo contra las infecciones por clamidias (53). Otros metabolitos de interés son los taninos, cumarinas,

terpenos, alcaloides, aceites esenciales, lectinas, polipéptidos, glicósidos y saponinas (54).

Se han realizado diversas investigaciones a lo largo de los años que han permitido encontrar compuestos útiles, la mayoría de los cuales se centran en la medicina tradicional de cada uno de los continentes (61-63). Una investigación realizada por Al-Marzooky en 1981 sobre medicina etnobotánica árabe, permitió corroborar la actividad antibacteriana de un extracto de trufa hervida de *Terfezia clavaryi*, indicando que todos los extractos acuosos, polares y no polares de esta hierba mostraban una buena actividad antichlamydiales (55). De igual manera un estudio realizado por Zaretsky y colaboradores en 1995 (56), demostró el bloqueo de la infección empleando polianiones sulfatados en una línea de epitelio cervical.

De igual forma Vermani y colaboradores en 2002, proponen que prescripciones tópicas de berberina, el cual es un alcaloide de tipo isoquinolínico cuya eficacia y seguridad clínica ha mostrado ser comparable con la sulfacetamida, pueden ser efectivas para el tratamiento de la infección por *Chlamydia* (57). Por otra parte, estudios etnobotánicos han permitido la identificación y el aislamiento de metabolitos con actividad antichlamydiales entre los más reconocidos se encuentra la berberina (43, 58-60), empleada en el tratamiento de tracoma ocular (58), infecciones vaginales (43, 57) y en paciente con uretritis y cervicitis (64). En Colombia este compuesto ha sido identificado en *Berberis aquifolium*, *Berberis vulgaris* e *Hydrastis canadensis idifolia* colectada en cercanías a Bogotá (57). También se ha encontrado en *Zanthoxylum monophyllum*, una rutácea colectada en la Sierra Nevada de Santa Marta, con propiedades citotóxicas en líneas celulares de tumor de seno, colorrectal, laringe y gástrico (65).

De igual manera, Muschiol y colaboradores en 2006 (66), demostraron que el empleo de INP0400, una molécula pequeña perteneciente a las hidrazonas, inhibe la replicación intracelular e infectividad de CT mediante microscopía de inmunofluores-

encia. Investigaciones realizadas por Adedapo en 2008 y Korir en 2011 permitieron determinar actividad antichlamydiales en *Erythrina abyssinica* y *Calpurnia aurea* respectivamente. Ese último año, Entrocassi evaluó una infusión al 10%, un extracto metanólico y un extracto de cloruro de metileno de *Hydrocotyle bonariensis*. Esta es una planta herbácea que crece en norte y centro de la Argentina, empleada en etnomedicina como antiséptica, diurética y estimulante., También fue estudiada frente a aislamientos clínicos de CT, el extracto de cloruro de metileno demostró una inhibición del 99% a 100 % del ingreso de los cuerpos elementales a la célula. Por otro lado tanto la infusión al 10% como el extracto metanólico no demostraron actividad (67).

Una investigación realizada por Semenya en 2013, buscó analizar la medicina tradicional de los curanderos Bapedi de la provincia de Limpopo en Sudáfrica, y se pudieron identificar ocho especies de plantas antichlamydiales: *Aloe marlothii* subsp. *marlothii*, *Eucomis pallidiflora* subsp. *Pole-evansii*, *Gethyllis namaquensis* (Schonland) Oberm, *Hypoxis obtusa* Burch. Ex Ker Gawl, *Kleinia longiflora* DC, *Protea caffra* subsp. *caffra*, *Tribulus terrestris* L, y *Ziziphus mucronata* Willd. Es importante resaltar que la mayoría de las terapias efectivas resultaban de la mezcla de varias plantas (68).

En una revisión reciente realizada por Protoz y Cho en 2015, sobre productos naturales para el tratamiento de tracoma e infecciones por CT, se evidencia la amplia gama de compuestos que en diferentes estudios han demostrado actividad antimicrobiana, muchos de los cuales han exhibido actividad antichlamydiales *in vitro*. Dentro de estos compuestos se encuentran flavonoides, cumarinas, terpenoides, alcaloides y péptidos; los cuales han tenido una respuesta favorable como tratamiento de infecciones bacterianas (43). En esta misma revisión se resaltan los usos del “Praneem”, una crema en base acuosa para aplicación tópica que contiene tres principios activos: extracto purificado de semillas de *Azadirachta indica* (neem), hidrocloreuro de quinina y extracto de saponinas del pericarpio de

Sapindus mukorossi. La efectividad y confianza de este producto se confirman con estudios realizados en India, Brasil, Egipto y la República Dominicana (57, 69). Finalmente, un estudio en el Hospital Safdarjung, Nueva Delhi, determinó que para el octavo día de aplicación, CT había sido eliminada de la región cervicovaginal (69). Esta preparación también ha demostrado actividad antibacteriana y antifúngica contra *Gardnerella vaginalis* y *Candida albicans* (69).

Otros estudios realizados por Nardini y colaboradores en 2016 (70), demostraron la importancia de metabolitos tipo ácidos orgánicos que representan una barrera de defensa importante frente a la infección por CT. Más adelante una investigación muy importante realizada por Zigangirova y colaboradores en 2017, evaluó la actividad antichlamydiales del licopeno, uno de los principales carotenoides de la dieta que está presente en el tomate y algunas otras frutas (71). Esta investigación logró determinar la toxicidad del licopeno sobre clamidia con la prueba de MTT (BioVision, EE. UU.) 24 horas después de la adición al cultivo celular., Estos hallazgos confirmaron un efecto inhibitorio del crecimiento de *Chlamydia* del 90%, los resultados se confirmaron por inmunofluorescencia y por microscopía electrónica (72). Los investigadores sugieren que el licopeno tiene antioxidantes que son capaces de bloquear la replicación de Chlamydia en las células del huésped, y recomiendan seguir realizando investigaciones sobre este efecto antioxidante (73).

Conclusiones

CT es un microorganismo de alta prevalencia mundial, por lo que se resalta la importancia de su estudio básico en Colombia, ya que como se mencionó, por su asintomatología, persistencia y por el desarrollo de infección crónica puede verse asociado al desarrollo de enfermedades ginecológicas como el cáncer de ovario (74-75).

Si bien es cierto que se ha ahondado en la búsqueda de nuevas terapias que han permitido el desarrollo

de varios tratamientos alternativos de medicina tradicional contra CT, aún es necesario realizar investigaciones en este campo para poder encontrar un tratamiento óptimo y seguro contra la clamidiasis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Referencias

- Taylor-Brown A, Vaughan L, Greub G, Timms P, Polkinghorne A. Twenty years of research into Chlamydia-like organisms: a revolution in our understanding of the biology and pathogenicity of members of the phylum Chlamydiae. *Pathog Dis*. 2015 Febrero ; 1(15).
- Ortiz O, Sánchez R. Chlamydia trachomatis: avances y perspectivas. *Revista Nova*. 2003; 1(1).
- Villegas C, Tamayo L. Prevalencia de infecciones de transmisión sexual y factores de riesgo para la salud sexual de adolescentes escolarizados, Medellín, Colombia, 2013. *Latreia*. 2016; 29(5).
- OMS. Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Syphilis and Trichomonas vaginalis. Methods and results used by WHO to generate 2005 estimates. *Research DoRHa*. 2011 Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections; 36.
- Lau C, Qureshi A. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sexually transmitted diseases*. 2002; 29(9).
- Ison C. Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections in the developed world: implications for rational treatment. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2012; 25(1).
- Rice R, Bhullar V, Mitchell S, Bullard J, Knapp J. Susceptibilities of Chlamydia trachomatis isolates causing uncomplicated female genital tract infections and pelvic inflammatory disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995; 39(3).
- Somani J, Bhullar V, Workowski K, Farshy C, Black C. Multiple Drug-Resistant Chlamydia trachomatis Associated with Clinical Treatment Failure. *Journal of Infectious Diseases*. 2000; 181(4).
- Misyurina O, Chipitsyna E, Finashutina Y, Lazarev V, Akopian T, Savicheva A, et al. Mutations in a 23S rRNA gene of Chlamydia trachomatis associated with resistance to macrolides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004; 48(4).
- Sixt B, Valdivia R, Kroemer G. Chlamydia trachomatis' struggle to keep its host alive. *Microbial Cell*. 2017; 4(3).
- Pinzón A, Ross T, Botero J, Baquero-Umaña M. Prevalencia y Factores Asociados a Enfermedades de Transmisión Sexual en Menores Explotados Sexualmente en Bogotá, Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2009; 11(3).
- Organización Mundial de la Salud. Infecciones de transmisión sexual. 2016.
- Manavi K. A review on infection with Chlamydia trachomatis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2006; 20(6).
- Giles D, Whittimore J, LaRue R, Raulston J, Wyrick P. Ultrastructural analysis of chlamydial antigen-containing vesicles everting from the Chlamydia trachomatis inclusion. *Microbes Infect*. 2006 Mayo; 1579(71).
- Bobrovsky P, Manuvera V, Polina N, Podgorny O, Prusakov K, Govorun V, et al. Recombinant human peptidoglycan recognition proteins reveal antichlamydial activity. *Infect Immun*. 2016.
- Kaser T, Pasternak J, Hamonic G, Rieder M, Lai K, Delgado-Ortega M, et al. Flow cytometry as an improved method for the titration of Chlamydiaceae and other intracellular bacteria. *Cytometry A*. 2016.
- Tan G, Lim H, Yeow T, Movahed E, Looi C, Gupta R, et al. Temporal proteomic profiling of Chlamydia trachomatis-infected HeLa-229 human cervical epithelial cells. *Proteomics*. 2016; 16(9).
- O'Connell C, Ferone M. Chlamydia trachomatis Genital Infections. *Microbial Cell*. 2016; 3(9).
- Vromman F, Laverrière M, Perrinet S, Dufour A, Subtil A. Quantitative Monitoring of the Chlamydia trachomatis Developmental Cycle Using GFP-Expressing Bacteria, Microscopy and Flow Cytometry. *Plos One*. 2014; 9(6).
- Meyer T. Diagnostic Procedures to Detect Chlamydia trachomatis Infections *Microorganisms*. 2016; 4(3).
- Jutinico A, Mantilla A, Sánchez R. Regulación de la familia de proteínas BCL-2 en células infectadas con Chlamydia trachomatis. *Nova*. 2015 Noviembre; 13(24).
- Broadbent A, Horner P, Fau - Wills G, Wills G, Fau - Ling A, Ling A, Fau - Carzaniga R, Carzaniga R, Fau - McClure M. HIV-1 does not significantly influence Chlamydia trachomatis serovar L2 replication in vitro. *Microbes Infect*. 2011; 13(6).
- Howie S, Horner A, Horne G, Entrican G. Immunity and vaccines against sexually transmitted Chlamydia trachomatis infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24(1).
- Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosálvez J, Fernández J. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril*. 2008 Agosto; 90(2).
- Rodríguez F, Barreto P, Sánchez R. Detección de Chlamydia trachomatis en hombres que tienen sexo con hombres en Bogotá: un estudio piloto. *Nova*. 2016; 14(26).
- Schautteet K, De Clercq E, Jönsson Y, Lagae S, Chiers K, Cox E, et al. Protection of pigs against genital Chlamydia trachomatis challenge by parenteral or mucosal DNA immunization.

- Vaccine. 2012 Abril; 30(18).
27. Miller H, Gallego G, Rodríguez G. Evidencia clínica de tracomato en indígenas colombianos del departamento de Vaupés. *Biomédica*. 2010; 30(4).
 28. Narvéz M, López P, Guevara A, Izurieta A, Guderian R. Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en tres grupos de mujeres ecuatorianas de distinto comportamiento sexual. *Bol Of Sanit Panam.* ; 107(3).
 29. Ministerio de Salud y Protección Social. El Sistema de Información de Prestaciones de Salud. 2009-2010; <http://www.sispro.gov.co/Pages/Prestaciones%20de%20Salud/Reporte-RIPS.aspx>.
 30. Idahl A, Lundin E, Jurstrand M, Kumlin U, Elgh F, Ohlson N, et al. *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* plasma antibodies in relation to epithelial ovarian tumors. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011 Enero.
 31. Balakrishnan A, Wang L, Li X, Ohman-Strickland P, Malatesta P, Fan H. Inhibition of chlamydial infection in the genital tract of female mice by topical application of a peptide deformylase inhibitor. *Microbiol Res*. 2009 Enero.
 32. Villagrana J, López M, Flores V, Haro De Escobedo M, Guerra F. Persistencia de *Chlamydia trachomatis* en el endometrio y líquido peritoneal de pacientes con infertilidad pero cultivo cervical negativo. *Ginecol Obs MEx*. 2013; 81(8).
 33. Juntinico A, González J, Sánchez R. Asociación de HSP60 de *Chlamydia trachomatis* y desarrollo de cáncer de ovario. *Nova*. 2017 Julio; 15(28).
 34. Rizzo A, Fiorentino M, Buommino E, Donnarumma G, Losacco A, Bevilacqua N. *Lactobacillus crispatus* mediates anti-inflammatory cytokine interleukin-10 induction in response to *Chlamydia trachomatis* infection in vitro. *Int J Med Microbiol*. 2015.
 35. Beagley K, Timms P. *Chlamydia trachomatis* infection: incidence, health costs and prospects for vaccine development. *J Reprod Immunol*. 2000 Agosto; 48(1).
 36. Waaij D, Dubbink J, Peters R, Ouburg S, Morré S. Comparison of GMT presto assay and Roche cobas® 4800 CT/NG assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in dry swabs. *J Microbiol Methods*. 2015; 118(70).
 37. Paredes M, Gómez Y, Torres A, Fernández M, Tovar M. Prevalencia de infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en adolescentes de colegios de la provincia de Sabana Centro, Cundinamarca, Colombia. 2015.
 38. Hagen R, Frickmann H, Elschner M, Melzer F, Neubauer H, Gauthier Y, et al. Rapid identification of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* by fluorescence in situ hybridization (FISH) from culture and paraffin-embedded tissue samples. *Int J Med Microbiol*. 2011; 301(7).
 39. Abdelrahman Y, Belland R. The chlamydial developmental cycle. *FEMS Microbiol Rev*. 2005 Noviembre; 29(5).
 40. Ostos O, Sánchez R. *Chlamydia trachomatis*: avances y perspectivas. *Revista NOVA*. 2003; 1(1).
 41. Horner P. Azithromycin antimicrobial resistance and genital *Chlamydia trachomatis* infection: duration of therapy may be the key to improving efficacy. *Sexually Transmitted Infections*. 2012; 88(3).
 42. OMS. Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/es/index.html>. 2002.
 43. Potroz M, Cho NJ. Natural products for the treatment of trachoma and *Chlamydia trachomatis*. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2015; 20(3).
 44. Bragina E, Gomberg M, Dmitriev G. Electron microscopic evidence of persistent chlamydial infection following treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2001; 15(5).
 45. Lefevre J, Lepargneur J. Comparative in vitro susceptibility of a tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* strain isolated in Toulouse (France). *Sex Transm Dis*. 1998; 25(7).
 46. Mourad A, Sweet R, Sugg N, Schachter J. Relative resistance to erythromycin in *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1980; 18(5).
 47. Díaz M. ¿Cuál es el mejor tratamiento de la infección urogenital por *Chlamydia trachomatis*? *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2017; 43(1).
 48. Zhang H, Kunadia A, Lin Y, Fondell J, Seidel D, Fan H. Identification of a strong and specific antichlamydial N-acylhydrazone. *PLoS One*. 2017 Octubre; 12(10).
 49. Juntinico A, Malagón J, Manrique J, Gómez M, Gómez E, Sánchez R. Cultivo de la línea celular HEp-2: doblaje poblacional y coloración con Giemsa. *Nova*. 2013 Marzo; 11(20).
 50. Jantan I, Bukhari S, Mohamed M, Wai L, Mesaik M. The Evolving Role Natural Products from the Tropical Rainforests as a Replenishable Source of New Drug Leads. In *InTech L. Drug Discovery and Development - From Molecules to Medicine*: Chapter 1; 2015.
 51. Latinpharma. Estudio de Oferta y Demanda del Sector de Productos Naturales, Programa de Promoción del Comercio Sur-Sur (CCI). Colombia. 2003.
 52. Gualteros A, Gómez M, Sánchez R. The *Annona muricata* leaf ethanol extract affects mobility and reproduction in mutant strain NB327 *Caenorhabditis elegans*. *Biochem Biophys Rep*. 2017 Julio; 10.
 53. Brown M, Potroz M, Teh SW, Cho NJ. Natural Products for the Treatment of Chlamydiaceae Infections. *Microorganisms*. 2016 Octubre; 4(4).
 54. Kumar S, Pandey A. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*. 2013; 16.
 55. Al-Marzooky M. Truffles in eye disease. *Proc. Int. Islam. Med*. 1981; 1.
 56. Zaretsky F, Pearce-Pratt R, Phillips D. Sulfated polyanions block *Chlamydia trachomatis* infection of cervix-derived human epithelia. *Infection and Immunity*. 1995; 63(9).

57. Vermani K, Garg S. Herbal medicines for sexually transmitted diseases and AIDS. *J Ethnopharmacol.* 2002; 80(49).
58. Khosla P, Neeraj V, Gupta S, Satpathy G. Berberine, a potential drug for trachoma *Revue internationale du trachome et de pathologie oculaire tropicale et subtropicale et de sante. organe de la Ligue contre le trachome avec la collaboration de l'International Organization.* 1992; 69.
59. Hanski L, Genina N, Uvell H, Malinovskaja K, Gylfe A, Laaksonen T, et al. Inhibitory activity of the isoflavone biochanin A on intracellular bacteria of genus *Chlamydia* and initial development of a buccal formulation. *PLoS One.* 2014; 9(12).
60. Salin O, Alakurtti S, Pohjala L, Siiskonen A, Maass V, Maass M, et al. Inhibitory effect of the natural product betulin and its derivatives against the intracellular bacterium *Chlamydia pneumoniae*. *Biochemical pharmacology.* 2010; 80(8).
61. Bernal Luz Mery, López Greizy. Diagnóstico prenatal: retrospectiva. *Nova.* 2014; 12(21): 23-36.
62. Carrero Sandra Helena Suescún, HerediaMontoya Dina Paola, Bolaños Yoryany Mulato, Medellín Martín Orlando Pulido. Seroprevalencia de infección por *Leptospira* y factores de riesgo en estudiantes de una universidad de Colombia. *Nova.* 2017; 15(27): 131-138.
63. Ávila de Navia Sara Lilia, Estupiñán-Torres Sandra Mónica, Díaz González Liliana. Calidad bacteriológica del agua Vereda El Charco, San Miguel de Sema, Boyacá- Colombia. *Nova.* 2016; 14(25): 139-145.
64. Li Z, Chen C, Chen D, Wu Y, Zhong Y, Zhong G. Characterization of Fifty Putative Inclusion Membrane Proteins Encoded in the *Chlamydia trachomatis* Genome. *Infection and Immunity.* 2008; 76(6).
65. Cordero C, Gomez F, Leon C, Morantes F, Aristizabal F. Cytotoxic activity of five compounds isolated from Colombian plants. *Fitoterapia.* 2004; 75(7).
66. Muschiol S, Bailey L, Gylfe A, Sundin C, Hultenby K, Bergstrom S, et al. A small-molecule inhibitor of type III secretion inhibits different stages of the infectious cycle of *Chlamydia trachomatis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2006 Septiembre; 103(39).
67. Entrocassi A, Ouviaña A, Vaulet M, Catalano A, López P, Rodríguez M. Inhibición in vitro de *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae* por extractos de *Hydrocotyle bonariensis* Lam. Efecto inhibitorio sobre un sistema persistentemente infectado. *Dominguezia.* 2013; 63(10).
68. Semanya S, Potgieter M, Erasmus L. Bapedi phytomedicine and their use in the treatment of sexually transmitted infections in Limpopo Province, South Africa. *Pharm. Pharmacol.* 2013; 7.
69. Talwar G, Garg S, Dhar V, Chabra R, Ganju A, Upadhyay S. Praneem polyherbal cream and pessaries with dual properties of contraception and alleviation of genital infections. *Curr. Sci.* 1995; 68.
70. Nardini P, Nahui P, Parolin C, Laghi L, Foschi C, Cevenini R, et al. *Lactobacillus crispatus* inhibits the infectivity of *Chlamydia trachomatis* elementary bodies, in vitro study. *Scientific Reports.* 2016; 29(6).
71. Rissanen T, Voutilainen S, Nyssönen K, Salonen R, Kaplan G, Salonen J. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2003; 77(1).
72. Zigangirova N, Morgunova E, Fedina E, Shevyagina N, Borovaya T, Zhukhovitsky V, et al. Lycopene Inhibits Propagation of *Chlamydia* Infection. *Scientifica.* 2017 Agosto.
73. Di Pietro M, Filardo S, De Santis F, Mastromarino P, Sessa R. *Chlamydia pneumoniae* and oxidative stress in cardiovascular disease: state of the art and prevention strategies. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015; 16(1).
74. Almonacid Urrego Carmen Cecilia, Camarillo Romero María del Socorro, Gil Murcia Zulay, Medina Medina Claudia Yasmín, Rebellón Marulanda Jennifer Viviana, Mendieta Zerón Hugo. Evaluación de factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular en jóvenes universitarios de la Localidad Santafé en Bogotá, Colombia. *Nova.* 2016; 14(25): 9-17.
75. González Devia Johanna L., Monroy Romero Paola A., Almonacid Urrego Carmen C.. Homocisteína y otros factores de riesgo cardiovascular en niños de educación básica primaria del Colegio Distrital Manuel Elkin Patarroyo, Bogotá, D.C. Colombia. Estudio piloto. *Nova.* 2017 ; 15(27): 103-117.