

26
28

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



INFECCIONES CAUSADAS POR
Chlamydia spp.

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
MERCEDES EDNA GARCIA CRUZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1. ANTECEDENTES
2. OBJETIVOS
3. CARACTERISTICAS GENERALES DE Chlamydia spp.
 - 3.1 CLASIFICACION
 - 3.2 MECANISMO DE INFECCION
 - 3.3 CICLO DE DESARROLLO
4. Chlamydia trachomatis Y SU RELACION CON ENFERMEDADES
 - 4.1 TRACOMA
 - 4.1.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD
 - 4.1.2 EPIDEMIOLOGIA
 - 4.2 CONJUNTIVITIS DE INCLUSION
 - 4.2.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD
 - 4.2.2 EPIDEMIOLOGIA
 - 4.3 NEUMONITIS NEONATAL
 - 4.3.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD
 - 4.3.2 EPIDEMIOLOGIA
 - 4.4 LINFOGRANULOMA VENEREO
 - 4.4.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD
 - 4.4.2 EPIDEMIOLOGIA
 - 4.5 URETRITIS NO GONOCOCCICA
 - 4.5.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD
 - 4.5.2 EPIDEMIOLOGIA
 - 4.6 OTRAS INFECCIONES
 - 4.6.1 CERVICITIS
 - 4.6.2 SALPINGITIS
 - 4.6.3 OTRAS (EPIDIDIMITIS, ENDOMETRITIS, BARTOLINITIS)

5. Chlamydia psittaci Y SU RELACION CON ENFERMEDADES

5.1 PSITACOSIS

5.1.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

5.1.2 EPIDEMIOLOGIA

5.2 ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA

6. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

7. TRATAMIENTO

8. RESUMEN

9. DISCUSION

10. CONCLUSIONES

11. BIBLIOGRAFIA

1. ANTECEDENTES

El desarrollo de la investigación en relación con Chlamydia spp. se inicia a partir de este siglo. En 1907, Halberstaed y Prowazek, observan las inclusiones intracitoplasmáticas características del microorganismo, en frotis conjuntivales de pacientes con tracoma, en frotis conjuntivales de neonatos con una forma tardía de ophthalmia neonatorum, y en células de tracto genital de pacientes con uretritis o cervicitis (147, 196, 229). Después de estas observaciones citológicas y manifestaciones clínicas, los investigadores determinan que la infección causada por Chlamydia spp. afecta principalmente a los ojos y al tracto genital (195). Posteriormente el interés decae, y continúa en 1929, debido a la psitacosis pandémica que se presenta en E.E.U.U. En el mismo año se introduce el primer método de cultivo para el aislamiento del agente infeccioso causante de la psitacosis y del linfogranuloma venéreo, que consiste en inocular el saco vitelino de un embrión de pollo e incubarlo durante 13 días a una temperatura de 37 °C, posteriormente se colecta su contenido en condiciones estériles y se tiñe para observar las inclusiones intracitoplasmáticas características (193, 195, 196, 198).

Debido a que esta técnica es muy laboriosa cae en desuso, ya que solamente se puede aplicar para obtener grandes cantidades de este microorganismo. El interés decrece y reaparece en la década de 1950, cuando se logra aclarar el origen de la

ornitosis en aves de corral, al igual que las infecciones en mamíferos (196).

En 1957, Tang y colaboradores, logran el aislamiento del agente etiológico del tracoma, lo cual ayuda en la introducción de métodos para el control epidemiológico de la enfermedad por medio de la quimioterapia y de vacunas. Esto último no tiene éxito debido a su baja efectividad, sin embargo se presenta controversia, debido a que en estudios recientes se demuestra que la respuesta inmune en infecciones causadas por Chlamydia spp. es muy buena (84, 153, 205). El microorganismo se aisla por primera vez en 1959, a partir de muestras de cérvix (160, 161, 190, 195).

Con la investigación del aspecto epidemiológico, se concluye que el tracoma es una de las principales causas de ceguera en el mundo (89).

En 1964, se logra el aislamiento de Chlamydia spp. a partir de pacientes con uretritis o cervicitis (33).

En 1965, Gordon y Quan, describen la técnica de cultivo de tejido para el aislamiento del agente etiológico tanto del tracoma, como de la conjuntivitis de inclusión. Esta técnica reemplaza a la única utilizada hasta ese momento que era la inoculación en saco vitelino de embrión de pollo, que era laboriosa y no aplicable a estudios en gran escala. El empleo de la técnica de cultivo de tejido para el aislamiento de Chlamydia spp., es el principio de un interés general por las enfermedades oculares y del tracto genital causadas por Chlamydia spp. (66, 156, 183, 198).

Durante la década de 1970, se logra aclarar el papel que Chlamydia spp. desempeña en enfermedades del tracto genital y su transmisión por contacto sexual. También se descubre la importancia de C. trachomatis como causante de uretritis no gonocócica, debido a que se le asocia con otros agentes etiológicos como Mycoplasma y Ureaplasma (26, 55, 128, 189, 192).

Inicialmente Chlamydia spp. se considera como virus, debido a que es un parásito intracelular y presenta un ciclo de desarrollo diferente al de las bacterias. Chlamydia spp. se relaciona con las siguientes enfermedades: traqoma, conjuntivitis por inclusión, linfogranuloma venéreo, uretritis no gonocócica, psitacosis, etc. Estas enfermedades tienen importancia médica y económica, lo que incrementa el interés en su estudio (197).

Las enfermedades oculares que provoca C. trachomatis son de evolución muy diferente y pueden ir desde el hallazgo del microorganismo en conjuntivitis, hasta la ceguera total del individuo. Entre las infecciones genitales que provoca se encuentran: linfogranuloma venéreo (LGV), uretritis no gonocócica (UNG), cervicitis, salpingitis. Cada enfermedad presenta diferentes cuadros clínicos y niveles de gravedad. Aunque el hombre se considera su único huésped natural, se puede demostrar experimentalmente infectando a cuyos, marmotas y primates, tanto en tracto genital como en ojos (42, 45, 97, 102, 103, 143, 170).

En el caso de C. psittaci, en 1876, Ritter en Suiza, describe casos severos de neumonía atípica causada por el microorganismo y asociados con la exposición a aves tropicales. Morange en París, investiga un brote en 1894, y concluye que su origen son los loros y le da el nombre de psitacosis (Psitakosloro). En Grecia y Europa la enfermedad ocurre raramente. Meyer estudia entre 1929- 1930, brotes de la infección relacionados con la importación a gran escala de aves, de Sudamérica a Europa y E.E.U.U. Bedson aísla al agente causal en 1930, a partir de muestras de origen humano y avícola. Estudios realizados por Rivers en relación con la infección en animales de laboratorio, demuestra que la ruta de infección en humanos es por inhalación de materia fecal seca procedente de aves infectadas. Estudios realizados en aves de Australia, demuestran que la infección sucede antes de que abandonen el nido, y es a partir de portadores asintomáticos (195, 198).

La mayoría de las enfermedades causadas por C. psittaci son de importancia económica. Tanto aves de corral, como ganado bovino y ovino son susceptibles a la infección. Si esta no se detecta a tiempo puede provocar aborto, artritis y llegar hasta la muerte. La infección humana es casual y generalmente de tipo ocupacional considerándose una zoonosis (70, 79, 86, 89, 99, 108, 184, 195, 203).

Ambas especies, C. trachomatis y C. psittaci, presentan un antígeno común, por lo que anteriormente su diferenciación por métodos inmunológicos era difícil. Actualmente se sabe que comparten un antígeno de género, asociado a su pared celular

(lipopolisacárido), también se logran diferenciar los antígenos de especie específicos, y de variedad y serotipo de C. trachomatis que se asocian con proteínas de membrana externa, lo que facilita el diagnóstico, utilizando anticuerpos específicos de variedad o serotipo. Las características utilizadas para diferenciar las son la presencia de inclusiones de glucógeno, afines al yodo y la susceptibilidad a las sulfonamidas (20, 193).

Ambas especies son susceptibles al tratamiento con tetraciclinas y eritromicina, aunque también se pueden utilizar rifampicina, sulfametoxazol, cloramfenicol y bencilpenicilina (20, 22, 27, 29, 78, 92, 118, 148, 196, 198, 201).

2. OBJETIVOS

1. Establecer la importancia de las infecciones causadas por Chlamydia spp.
2. Describir el mecanismo de infección y el ciclo de desarrollo de Chlamydia spp.
3. Establecer el diagnóstico diferencial en infecciones oculares y de tracto genital entre Chlamydia spp. y otros microorganismos.

3. CARACTERISTICAS GENERALES DE Chlamydia spp.

El género Chlamydia se clasifica en la división II: Firmicutes, sección 9: Rickettsia y Chlamydia, Orden II: Chlamydiales, a causa de su ciclo unico de desarrollo, Familia I: Chlamydiaceae, género Chlamydia y dos especies C. trachomatis y C. psittaci (20).

Las clamidias son bacterias Gram negativas, inmóviles, aerobias, parásitos intracelulares obligados, que presentan un sistema enzimático muy avanzado que induce fagocitosis en la célula huésped. La fagocitosis de C. trachomatis y C. psittaci involucra sitios específicos, tanto en el parásito como en la célula huésped (7, 11, 12, 31, 32, 35, 36, 37, 54, 72, 117, 119, 132, 151, 175, 193, 197, 252). El microorganismo se replica dentro de la célula huésped, presentando inclusiones intracitoplasmáticas características. Chlamydia spp. se diferencia de los virus en que contiene ambos ácidos nucleicos, el desoxirribonucleico (ADN) y el ribonucleico (ARN), y pared celular similar en estructura y contenido, a las bacterias Gram negativas, aunque contiene trazas de peptidoglicanas. Estos microorganismos son incapaces de sobrevivir extracelularmente debido a que requieren de sustancias como isoleucina, pirimidina y se consideran parásitos energéticos, porque son incapaces de sintetizar adenosin- trifosfato (ATP). Carecen de citocromos y flavinas que son necesarios para la producción de ATP. Las clamidias presentan poca actividad metabólica fuera de la célula.

pero dentro de ella, se sabe que metaboliza la glucosa-6-fosfato, piruvato, aspartato y glutamato en presencia de ATP, NADH_2 y otros cofactores formando como producto final CO_2 . Dentro de la célula huésped se multiplican por fisión binaria (20, 35, 63, 84, 110, 150, 155, 193, 197).

Con respecto a la composición de ADN, C. trachomatis y C. psittaci contienen 45 % y 41 % de guanina-citosina, respectivamente. Su genoma es muy pequeño (de 6 a 8.5×10^5 pares de nucleótidos) en comparación con otras bacterias, siendo aproximadamente la mitad del tamaño del ADN de Neisseria sp. y Rickettsia sp.; y es mayor que el genoma viral, como el del bacteriófago T_4 que tiene 2×10^5 pares de nucleótidos. El DNA de C. trachomatis tiene un peso molecular de 500×10^6 daltons (obtenido por gradiente de densidad), y para C. psittaci es de 360×10^6 daltons. Ambas especies presentan un plásmido que tiene 4.4 megadaltons, del cual, solo se sabe que es diferente para ambas especies, por estudios con enzimas de restricción (12, 20, 94, 193, 197).

Chlamydia spp. presenta morfológicamente dos entidades: el cuerpo elemental y el cuerpo reticular.

El cuerpo elemental es la forma infectante, está adaptado al ambiente extracelular, pero es incapaz de sobrevivir en ambiente intracelular, tiene la capacidad de infectar células, es pobre en ARN y su ADN se presenta en forma condensada y mide aproximadamente 350 nm.

El cuerpo reticular es la forma metabólicamente activa, está bien adaptado para sobrevivir en ambiente intracelular, es incapaz de infectar por sí mismo células y de sobrevivir en ambiente extracelular, es rico en ARN y su ADN se presenta en forma reticular, mide aproximadamente 800 nm (12, 31, 32, 90, 132, 197).

3.1 CLASIFICACION

La clasificación taxonómica de las clamidias se hace en base a su ciclo de desarrollo, a la composición de su pared celular, y por sus características metabólicas. Se conocen dos especies del género Chlamydia que son C. trachomatis y C. psittaci (10, 20, 31, 32, 38, 51, 130, 153). A continuación se enumeran algunas de las características que diferencian entre sí a ambas especies.

Presentan un antígeno común que es termoestable y se puede demostrar utilizando la técnica de fijación de complemento. La naturaleza del antígeno es lipopolisacárida, y su grupo dominante es el ácido 2- octo- 3- desoxioctanoico que es similar, pero no idéntico al de la mutante Ke de Salmonella (31, 32, 38, 120, 197, 238).

Todas las clamidias producen una hemaglutinina contra eritrocitos de algunos roedores y aves de corral, que presenta diferentes características en especificidad y estructura, dependiendo del grupo antigénico que la produce, se presenta a lo largo del ciclo de desarrollo y solamente puede ser liberada de los cuerpos elementales por desintegración sónica (20).

Los antígenos específicos de género son resistentes al calor y a tratamientos con fenol o formalina. Estos antígenos son los causantes de la reacción de hipersensibilidad en los pacientes con infección por C. trachomatis variedad LGV (Prueba

de Frei) (41).

Los antígenos específicos de especie son de naturaleza proteica (termolábil), se encuentran distribuidos a lo largo de la membrana externa, y se asocian con la proteína mayor de ésta (con un peso molecular de 30,000), se obtiene por sonicación de la pared celular y se demuestra utilizando las técnicas de fijación de complemento, hemaglutinación indirecta o doble inmunodifusión (20, 40, 127, 131, 155, 188, 197, 238).

C. trachomatis presenta tres variedades antigénicas: variedad LGV, causantes de linfogranuloma venéreo; variedad TRIC, causante de enfermedades oculares y genitourinarias; y la variedad de ratón, capaz de causar neumonía en ratón. Los serotipos causantes de linfogranuloma venéreo (LGV), son los que se denominan L₁, L₂ y L₃; existen también doce serotipos causantes de enfermedades oculares y genitourinarias, que se denominan A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, y K. Los serotipos causantes de tracoma son A, B, Ba, C; los restantes causan conjuntivitis de inclusión y enfermedades en tracto genital. Los serotipos L son capaces de infectar espontáneamente a células de cultivo de tejido, mientras que los que causan enfermedad ocular (tracoma), requieren de ayuda mecánica para poder infectar, siendo letales si se inoculan intracerebralmente en ratones (20, 51, 120, 127, 154, 193, 202).

Se observa que C. trachomatis presenta un mosaico antigénico similar al del virus de la influenza, sobre todo en muestras de pacientes con tracoma (39).

En cuanto a C. psittaci, no se diferencia ningún serotipo en especial, ya que son cepas muy similares entre sí, lo que hace difícil su diferenciación por serotipificación (197).

Actualmente, se conoce un tipo diferente de C. psittaci que se asocia con enfermedad respiratoria aguda, diferente en el cuadro clínico al de la psitacosis, la denominación de este tipo de C. psittaci se hace durante esta década, a partir de los primeros aislamientos del microorganismo (TW-183 y AR-39) durante un brote epidémico en Taiwan. (71, 203).

En la tabla 1. se enlistan las enfermedades humanas y serotipos más frecuentes, que provoca Chlamydia spp. (20, 71, 108, 183, 193, 197, 203)

TABLA 1. ENFERMEDADES CAUSADAS POR Chlamydia spp. (20, 71, 108, 108, 183, 197, 203)

ESPECIE	SEROTIPO	ENFERMEDAD
<u>C. psittaci</u>	Muchos serotipos no identificados	Psitacosis
<u>C. psittaci</u>	tipo TWAR	Enfermedad respiratoria aguda
<u>C. trachomatis</u>	A, B, Ba, C	Tracoma
<u>C. trachomatis</u>	D, E, F, G, H, I, J, K	Conjuntivitis de inclusión Uretritis no gonocócica Cervicitis Endometritis Salpingitis Síndrome uretral Proctitis Epididimitis Neumonitis neonatal Síndrome de Fitz-Hugh/ Curtis Prostatitis Enfermedad inflamatoria pélvica Síndrome de Reiter's
<u>C. trachomatis</u>	L ₁ , L ₂ , L ₃	Linfogranuloma venéreo

3.2 MECANISMO DE INFECCION

La unión de Chlamydia spp. con la célula huésped no es mediada inmunológicamente, sino que se realiza a través de sitios específicos presentes, tanto en la célula huésped como en el microorganismo. Los sitios específicos son de naturaleza proteica, en la célula huésped éstos son externos, y en el microorganismo están integrados a su membrana externa (36). Este proceso todavía no está bien descrito, recibe el nombre de fagocitosis mediada por fagocitos no profesionales (35, 37).

Existen varios factores que influyen en la unión de Chlamydia spp. con la célula huésped:

1. Integridad física de la membrana celular de la célula huésped.
2. La cantidad de inóculo y de células.
3. Multiplicidad, viabilidad y virulencia de Chlamydia spp.
4. Viabilidad de la célula huésped.
5. Temperatura.

La integridad física de la membrana de la célula huésped, es importante debido a los sitios específicos de unión, sin los cuales la célula huésped ya no es susceptible a la infección por Chlamydia spp. La cantidad de inóculo y sus características como virulencia y multiplicidad deben ser óptimas para lograr la infección y multiplicación intracelular

en la célula huésped. Si el microorganismo infecta a células, pero no se multiplica, la enfermedad cursa asintóticamente y sin la presencia de anticuerpos anticlamidiales, a esta particularidad se le llama período de latencia. Después de que el microorganismo es fagocitado por la célula huésped, evita los mecanismos de defensa del huésped como son la fagocitosis por macrófagos y la fusión del fagosoma con el lisosoma dentro de la célula infectada. Si la célula huésped no es viable, el microorganismo no se desarrolla en su interior debido a que es un parásito energético. La temperatura no debe exceder de 37 °C ya que el microorganismo no soporta temperaturas más elevadas (7, 35, 56, 117, 129, 252).

Todos estos factores facilitan el ataque, unión e ingestión de *Chlamydia* spp. provocando cambios en la estructura de la membrana de la célula huésped (117).

Estudios realizados en Inglaterra, E.E.U.U. y Suecia, demuestran la presencia de sustancias que favorecen o evitan la ingestión de *Chlamydia* spp. por la célula huésped. Entre tales sustancias están los nucleótidos, el ion calcio (Ca^{++}), las prostaglandinas, los monosacáridos, los disacáridos, la concanavalina A, etc. (36, 37, 63, 119, 132, 152, 219, 239, 240).

Los nucleótidos importantes en el control de la infección clamidial a células metabólicamente activas, son el GMPc y AMPc. El GMPc activa la unión y el AMPc la inhibe.

La concentración normal de GMPc no es efectiva en el proceso de adhesión, por lo que *Chlamydia* spp. promueve la

producción de prostaglandinas que son los reguladores de la síntesis de GMPC. El proceso se acompaña con la movilización de Ca^{++} de la membrana celular, aumentando su concentración intracelular, esto se lleva a cabo por activación de fosfolipasa A_2 , que a su vez, también promueve la síntesis de prostaglandinas y de lisolecitas que son agentes de fusión e incrementan la fluidez en la membrana de la célula huésped (63, 253). En la unión formada entre Chlamydia spp. y la célula huésped, el microorganismo controla otras funciones como son la fagocitosis y la degranulación lisosomal, no aclarándose hasta hoy el mecanismo que interviene en éstas. Todos estos cambios se presentan dos horas antes de la ingestión (132, 152, 239, 240).

El AMPc inhibe la síntesis de proteínas, generalmente bloquea la liberación de ácidos grasos mediada por la fosfolipasa A_2 , necesarios para la síntesis de prostaglandinas. También se demuestra que el AMPc bloquea a las endoperoxidasas de las prostaglandinas necesarias para su activación (239).

La unión se lleva a cabo en presencia de ligandos polivalentes en ambas membranas, que provocan la formación de la invaginación en la membrana celular del huésped. La membrana celular sufre cambios termodinámicos similares a los que se presentan en una infección viral. La unión es tan estrecha que no permite distinguir ambas estructuras, recibiendo el nombre de "cierre de corredora", descrita por Griffin en 1975 (72, 239).

Söderlund observa que disacáridos con enlace β (1-4) cercanos a N-acetil-D-glucosamina, reducen el ataque,

ingestión y formación de inclusiones, siendo menos inhibitoria la concanavalina A, por el impedimento estérico de los receptores de la célula huésped. En cambio, los grupos N-acetil-amino presentes en la celobiosa con uniones β (1-4) de glucosa, el monosacárido de N-acetil-D-glucosamina, citocalasin B y colchicina, no presentan ningún efecto en el ataque e ingestión de Chlamydia spp. (125, 152, 211, 219, 239, 240).

3.3 CICLO DE DESARROLLO

Chlamydia spp. existe en dos formas en la naturaleza: como partículas infecciosas llamadas cuerpos elementales, que son capaces de infectar otras células y las partículas intracitoplasmáticas llamadas cuerpos reticulares, que representan la forma esencial de reproducción del microorganismo (Figura 1 y 2) (13).

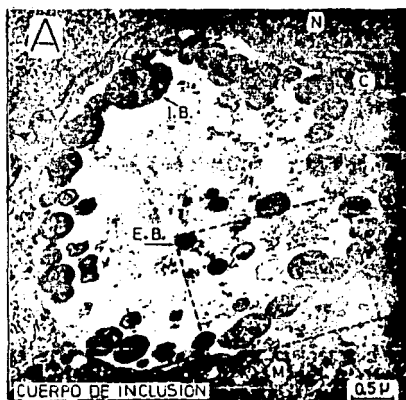


FIGURA 1. A. Micrografía electrónica de Chlamydia trachomatis en forma de cuerpo de inclusión en el citoplasma (C) de la célula infectada. Se observa parte del núcleo (N) y la mitocondria (M) de la célula huésped. Se muestran otras estructuras como el cuerpo elemental (E.B.) y el cuerpo reticular (I.B.) (13).

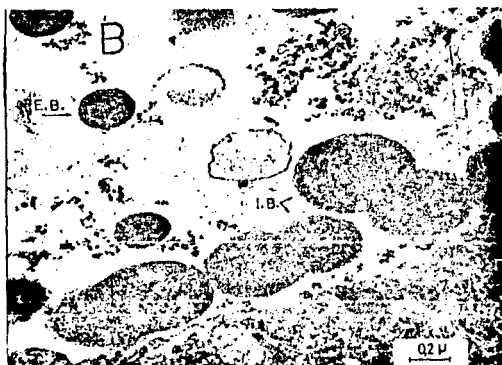


FIGURA 1. B. La sección ampliada del cuerpo de inclusión muestra cuerpos elementales (E.B.) y cuerpos reticulares (I.B.) (13).

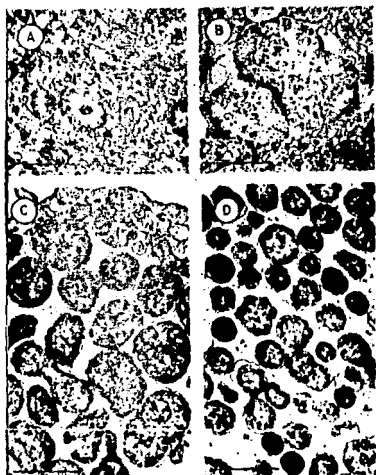


FIGURA 2. Micrografía electrónica del ciclo de desarrollo de *C. psittaci* en cultivo celular (13).

- A. Después de hora y media o dos horas de la infección. La flecha señala la diferencia de tamaño entre la célula clamidial y la célula huésped (x 36000).
- B. Doce horas después de la infección (x 23000).
- C. Veinte horas después de la infección (x 23000).
- D. Treinta horas después de la infección (x 23000).

Quando el cuerpo elemental es envuelto por la membrana celular contiene un ADN con un peso molecular de 660×10^6 daltons (aproximadamente una cuarta parte de la información genética presente en el ADN de *E. coli*). Cuando el cuerpo elemental entra en la célula huésped, inicia su ciclo de desarrollo con ayuda de una ARN polimerasa que interviene en el proceso de transcripción del AfN. A lo largo del ciclo de desarrollo el ADN, las proteínas y los ribosomas se retienen en el borde de la membrana del cuerpo reticular, dando lugar a la formación de cuerpos de inclusión o vacuolas en el citoplasma de la célula eucariótica infectada. Los cuerpos reticulares pueden incrementar su número y tamaño durante el ciclo de desarrollo, pero la célula huésped detiene su desarrollo (13, 23).

Quando *Chlamydia spp.* infecta a la célula huésped, desvía la actividad metabólica de ésta, para cubrir sus propios requerimientos metabólicos, incluyendo ATP.

La duración del ciclo de desarrollo es de 48 horas, el cual varía según el número de células infectadas, el tipo de célula y la temperatura.

Después del contacto del cuerpo elemental con la superficie de la célula huésped, la partícula penetra en la célula dentro de una vesícula fagocítica. El cuerpo elemental permanece intacto y ya dentro de la célula huésped, provoca su reorganización, que dura de 0 a 6 horas, durante este intervalo.

a partir del cuerpo elemental, se forma el cuerpo inicial (cuerpo reticular) que es metabólicamente activo (90). El cuerpo inicial sintetiza nuevo material genético y se divide por fisión binaria en 18 a 24 horas después de la infección. Durante este estadio del ciclo de desarrollo, solamente se observan cuerpos iniciales de 800 nm, los cuales después de 18 a 24 horas detienen su multiplicación y sufren una reorganización, durante la cual se condensan hasta obtener un tamaño de 350 nm.

Chlamydia spp., como todos los parásitos intracelulares obligados tiene la capacidad de evadir el mecanismo normal de defensa de la célula, evitando que el fagosoma se fusione con el lisosoma (20, 36, 37, 54, 132, 150, 240). La inhibición de la fusión lisosomal no se ha dilucidado, pero depende por completo de la existencia de antígenos específicos y de la virulencia de la célula clamidial (131, 175, 239).

Una serie de eventos complejos ocurren durante el ciclo de desarrollo de Chlamydia spp., tanto en la célula huésped como en el microorganismo. Estos cambios, se resumen en la tabla 2 (13).

Estudios realizados por Becker, con respecto al ciclo de desarrollo de C. trachomatis y C. psittaci en cultivo celular, revelan que durante el desarrollo de cuerpos elementales pueden diferenciarse in vitro de los cuerpos reticulares. Durante la infección, 20 horas después de la fase de eclipse, no se encuentran partículas infecciosas dentro de la célula (12, 13).

El cuerpo reticular se divide por fisión binaria y forma nuevos cuerpos elementales; después de 36 a 50 horas de la infección solo se observan cuerpos elementales (12, 13, 20, 193, 197).

TABLA 2. RESUMEN DE LOS EVENTOS QUE OCURREN DURANTE EL CICLO DE DESARROLLO DE *Chlamydia* spp. (13, 23)

ESTADIO	<i>Chlamydia</i> spp.	CELULA HUESPED
1	Fase latente	
	El cuerpo elemental no tiene actividad metabólica, contiene ADN, subunidades ribosomales, citoplasma, membrana y pared celular.	La célula huésped puede o no estar en fase de crecimiento.
	Adsorción a la membrana de la célula huésped.	La célula huésped fagocita cuerpos elementales.
2	Iniciación del metabolismo del cuerpo elemental.	Duración del estadio de 0 a 12 horas después de la infección.
	Organización del cuerpo elemental:	Formación de vacuolas alrededor del cuerpo elemental.
	- El cuerpo elemental utiliza funciones mitocondriales.	Las mitocondrias son el apoyo del metabolismo del cuerpo elemental.
	- El cuerpo elemental utiliza como sustrato, glucosa-6-fosfato.	Las enzimas celulares que intervienen en el metabolismo de glucosa, son utilizadas por el cuerpo elemental.
	- El ADN del cuerpo elemental sufre cambios en su configuración, desde su organización compacta hasta un desdoblamiento, que permite el proceso de transcripción.	El metabolismo de los ácidos nucleicos de la célula, continúa.

TABLA 2. CONTINUACION ...

ESTADIO	<i>Chlamydia</i> spp.	CELULA HUESPED
	<p>- La ARN polimerasa- dependiente de ADN, se une al ADN y transcribe.</p> <p>Durante este estadio el cuerpo elemental es muy sensible a rifampicina e hidroxiaurea.</p> <p>- Se inicia la síntesis de proteínas, la síntesis de ADN es lenta.</p> <p>- El cuerpo elemental incrementa su masa.</p>	<p>El microorganismo usa los nucleótidos de la célula huésped.</p> <p>Se incrementa el tamaño de la vacuola donde desarrolla el microorganismo.</p>
3	<p>Desarrollo del cuerpo elemental a cuerpo reticular:</p> <p>- El ADN se replica en forma semiconservativa, en presencia de una ARN polimerasa que codifica para el genoma clamidial.</p> <p>- La síntesis de ADN se acompaña, por la síntesis endógena de timidina, por un precursor de deoxicitidina. La síntesis de ADN se inhibe por análogos del ácido fólico e hidroxiaurea.</p>	<p>Duración del estadio de 12 a 35 horas después de la infección.</p>

TABLA 2. CONTINUACION ...

ESTADIO	<i>Chlamydia</i> spp.	CELULA HUESPED
	<p>- Se sintetiza rARN y tARN, de 1.1×10^6 y 0.55×10^6 - daltons, respectivamente, - según la información genética del ADN. Al mismo tiempo <i>C. trachomatis</i> sintetiza glucógeno que deposita en la vacuola.</p> <p>- El cuerpo reticular se divide por fisión binaria, formando los precursores reticulares.</p>	<p>Inhibición de la síntesis de proteínas en los ribosomas por cloranfenicol.</p> <p>Las vacuolas están llenas de cuerpos reticulares.</p>
4	<p>Maduración de los cuerpos reticulares.</p> <p>Formación de cuerpos elementales:</p> <p>Organización interna de los precursores reticulares:</p> <p>- El ADN se condensa, la pared celular compacta fuertemente al precursor reticular, se forman los cuerpos elementales.</p> <p>El ciclo se completa, y los cuerpos elementales se liberan de la célula.</p>	<p>Duración del estadio de 20 a 48 horas después de la infección.</p> <p>La vacuola se rompe y la muerte celular es inevitable. Las cepas de la variedad (R1C se liberan por exocitosis, no causan muerte celular.</p>

4. Chlamydia trachomatis Y SU RELACION CON ENFERMEDADES

C. trachomatis es el microorganismo responsable de tracoma, conjuntivitis de inclusión, infecciones en recién nacidos, infecciones en tracto genitourinario y linfogranuloma venéreo, siendo el hombre su único huésped natural (198).

4.1 TRACOMA

4.1.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

El tracoma típico en niños y adultos empieza con una conjuntivitis folicular, manifiesta sobre todo en la conjuntiva del párpado superior y lámina óculo-tarsal. Se presenta como queratitis epitelial con infiltración corneal subepitelial, seguida de vascularización corneal gradual. Esto origina un pannus fibrovascular denso que se extiende sobre parte de la córnea, que puede afectar totalmente la visión (mancha grisácea, formada por tejido vascularizado de aspecto membranoso, que cubre la mitad superior de la córnea y a veces toda ella) . En la conjuntiva aparecen cicatrices lineales o estrelladas. La cicatrización progresiva de los tejidos subepiteliales causa la deformación de la lámina del tarso, originando entropión, triquiasis y lesión mayor de la córnea. Estos cambios pueden ocurrir después de una infección bacteriana secundaria, que puede llegar a provocar ulceración de la córnea y pérdida prematura de la visión, siendo el ojo el único órgano afectado (70, 87).

El tracoma grave que origina ceguera, ocurre como consecuencia de infección recurrente, reacciones de hipersensibilidad y sobreinfección bacteriana repetida (99).

Los criterios tradicionales para el diagnóstico clínico de tracoma son la tríada de hipertrofia folicular, particularmente manifiesta en la conjuntiva del tarso-ocular superior, pannus y cicatrices conjuntivales (98).

4.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Desde las antigüedades la infección ocular por C. trachomatis se describe en la cuenca del Mediterráneo y Oriente, habiéndose extendido en la actualidad a Asia y África. Se calcula que aproximadamente unos 400 millones de personas pueden estar infectadas por C. trachomatis, de los cuales 20 millones probablemente queden ciegos (89, 99).

El tracoma predomina en zonas geográficas secas y cálidas, en donde las condiciones de higiene son deficientes. En estas zonas la infección inicial suele tener lugar durante la primera infancia (0 a 2 años), como es el caso en África del Norte, donde toda su población se infecta con Chlamydia sp. antes de alcanzar la edad adulta. La elevada frecuencia de infección bacteriana en dichas poblaciones contribuye indudablemente a la gravedad de la infección ocular y el elevado porcentaje de ceguera provocado por C. trachomatis.

En el caso de E.E.U.U., la infección endémica por

Chlamydia spp. se presenta en el suroeste del país, siendo poco frecuentes los casos graves, debido a que se logra evitar la infección bacteriana secundaria (183, 195, 197, 198).

El tracoma generalmente puede transmitirse por contacto con el exudado conjuntival de los enfermos. Son contagiosas las prendas de vestir, toallas, pañuelos, barandilla de las escaleras y todos aquellos objetos contaminados con secreciones conjuntivales de enfermos. Por fortuna, para que el microorganismo infecte, en condiciones naturales, es necesario que se presente un locus minoris resistentiae (lugar de menor resistencia), con pequeñas ulceraciones, que son frecuentes en los habitantes de zonas calurosas y polvorientas (215).

En los cuarteles e internados, las moscas desempeñan el papel de vector intermediario con sus patas sucias y en las familias el contagio es por fómites, como toallas.

Jawetz sugiere que el desarrollo del tracoma se debe al alto nivel de infección subclínica en los residentes de esas zonas endémicas (99).

Como se señaló anteriormente, el tracoma está difundido por todo el mundo. En algunos lugares llegan a padecerlo el 50 % de los moradores, como ocurría en España en ciertos pueblos de Almería. Y en Egipto, China, India, Rusia y los Balcanes, dentro de estas regiones hay comarcas donde el 90 % de la población está infectada. En América la enfermedad es más rara, y en Australia apenas se observa (168).

A pesar de su gran difusión en ciertos lugares, está destinada a desaparecer con la higiene y civilización. Las aldeas y pueblos pobres, que viven en condiciones de hacinamiento y con poca agua, son los más afectados. Los niños se infectan precozmente, como se señaló antes, poseyendo mayor predisposición los que padecen diátesis linfática. En la pubertad el contagio es mucho más difícil, y aún lo es más en el adulto.

Richmond, en la década pasada, investigó el papel del subgrupo A en la uretritis no gonocócica y postgonocócica, concluyendo la posibilidad de su transmisión por contacto con el canal de parto de la madre en el momento del nacimiento (177).

4.2 CONJUNTIVITIS DE INCLUSION

4.2.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

La conjuntivitis de inclusion del recién nacido suele presentarse entre el quinto y décimo cuarto día del nacimiento. Sus síntomas son irritación, lagrimeo y exudado mucopurulento. Se presenta como una conjuntivitis purulenta aguda, con hipertrofia papilar y poca participación de la córnea. Durante semanas tiende a hacerse recurrente y finalmente cura sin dejar cicatriz, o solamente delgadas cicatrices lineales en conjuntiva y córnea, pannus mínimo o nulo (2, 58, 59, 62, 87, 146).

En el adulto, la conjuntivitis de inclusion es una conjuntivitis mucopurulenta aguda, muchas veces acompañada de adenopatía periauricular. La hipertrofia folicular se observa sobre todo en la conjuntiva del párpado inferior; tiende a persistir semanas o meses, a veces acompañada de queratitis epitelial e infiltración subepitelial de la córnea. Algunos adultos con infección crónica de conjuntivitis de inclusion desarrollan pannus limitado y algunas cuantas cicatrices en conjuntiva y córnea (98, 147).

4.2.2 EPIDEMIOLOGIA

La conjuntivitis de inclusion es una infección que tiene su origen en las vías genitales del adulto y se

transmite como enfermedad venérea. Los adultos pueden transmitir la infección a los ojos a través de manos o fómites. Algunos autores reportan la transmisión de la infección en aguas de piscina (82, 99, 147, 168, 195). La infección puede pasar del cuello uterino de la madre infectada a los ojos del recién nacido durante el parto. El lactante puede desarrollar la enfermedad en un período de cinco a catorce días después del nacimiento (70, 89, 172).

Generalmente la conjuntivitis de inclusión se presenta en zonas endémicas del tracoma, donde afecta a menores de edad. Existen reportes que demuestran que la enfermedad puede presentarse en zonas no endémicas, afectando principalmente a los adultos, como ocurre en los países desarrollados (82, 147).

La infección ocular por C. trachomatis se reporta en 2 a 6 % de los recién nacidos, de los cuales el 50 % desarrolla tracoma.

Estudios realizados en E.E.U.U. sugieren que un gran número de neonatos pueden desarrollar infección por Chlamydia. En 1976, Chandler y Alexander desarrollaron un estudio prospectivo en 142 mujeres embarazadas seguidas hasta el momento del parto. De estas mujeres 18 (13 %) estaban infectadas al momento del parto; 9 (50 %) de los hijos de éstas desarrollaron conjuntivitis de inclusión y 12 (67 %) mostraron evidencia de infección demostrada por la presencia de anticuerpos contra C. trachomatis en el suero (82). Frommell, estudió a 340 mujeres embarazadas y sus hijos, encontrando que 30 (9 %) de ellas

tuvieron infección por *Chlamydia*, de ellas 12 se negaron a seguir en el estudio. De las 18 restantes, 11 (61 %) de sus hijos tuvieron cultivo positivo y evidencia de infección conjuntival, 8 de los 18 niños (44 %) mostraron evidencias clínicas de conjuntivitis (64). Schachter, en San Francisco, estudió 20 recién nacidos de madres que habían presentado cultivos positivos para *C. trachomatis*, de los cuales 14 (70 %) presentaron anticuerpos en suero. Así, con estos estudios, se estima que del 35 al 50 % de las madres con infección cervical por *C. trachomatis*, infecta a sus recién nacidos provocándoles conjuntivitis (Tabla 3.) (82).

TABLA 3. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS Y COMPARACION ENTRE INFECCIONES POR *C. trachomatis* EN MUJERES Y RECIÉN NACIDOS (75, 77, 81, 82, 133, 209)

AUTOR	MADRES n	CONJUNTIVITIS	RECIÉN NACIDOS CON INFECCION			
			PNEUMONIA	INFECCION TOTAL		
		%	CULTIVO	SEROCONVERSION		
Schachter	(900)	4 %	38 %	20 %	30 %	70 %
Chandler	(142)	13 %	44 %	-	-	67 %
Frommell	(340)	9 %	44 %	22 %	44 %	33 %
Hammerschlag(322)		2 %	33 %	17 %	67 %	-
Hammerschlag(572)		12 %	33 %	8 %	81 %	-
Mardh	(273)	8 %	12 %	-	-	-

* Cultivos tomados de cérvix.

+ Recién nacidos de madres con aislamiento positivo de *Chlamydia trachomatis*.

Los números entre paréntesis representan el total de madres estudiadas, por cada uno de los autores.

4.3 NEUMONITIS NEONATAL

4.3.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

La neumonía neonatal suele presentarse en un período de 3 a 11 semanas después del nacimiento, como consecuencia de una conjuntivitis de inclusión no tratada, debido a que el microorganismo coloniza también tracto respiratorio superior (14, 31, 82, 93, 133, 146, 147, 191, 195, 210, 216, 241). Los síntomas iniciales son tos, disnea sin fiebre e infiltrado pulmonar bilateral. Su evolución es benigna, el infiltrado pulmonar desaparece aproximadamente en 2 meses. Los síntomas posteriores son tos con congestión y acumulación de secreción mucosa y saliva, taquipnea y estertor inspiratorio, semejante al que provoca *B. pertussis*. La gran cantidad de secreción puede llegar a provocar obstrucción nasal parcial, lo que aumenta las respiraciones hasta 70 por minuto (14). El examen sanguíneo revela eosinofilia e hipergammaglobulinemia, los cuales desaparecen, un mes después con el tratamiento adecuado (82, 93, 114, 146, 209).

El examen radiológico revela inflamación, hiperexpansión con infiltrado difuso en la zona alveolar (82).

El único signo que se presenta después de la neumonía es una bronquitis crónica que desaparece cuando llega a la niñez (2 a 5 años).

4.3.2 EPIDEMIOLOGIA

Sobre la epidemiología de la neumonía neonatal, se tiene muy poca información, pero se sabe que tiene su origen en las vías genitales del adulto y se presenta como consecuencia de un tratamiento inadecuado de la conjuntivitis de inclusión. Solamente algunos autores hacen referencia a este padecimiento presentando estimaciones de 5 a 10 casos por cada 1000 recién nacidos, que corresponde del 11 al 20 % de las infecciones neonatales por Chlamydia adquiridas durante el parto (21, 82, 113, 145, 200).

4.4 LINFOGRANULOMA VENEREO

El linfogranuloma venéreo (LGV) es una enfermedad venerea aguda o crónica con manifestaciones generalizadas prominentes, causada por C. trachomatis, serotipos L₁, L₂ y L₃. Presenta tres fases, en la primera se presenta una lesión pasajera, en la segunda una linfadenopatía regional supurativa y síntomas generales, y en la última, secuelas relacionadas con fibrosis y daño linfático (1, 3, 159, 205).

4.4.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

C. trachomatis produce lesiones tempranas, en forma de pequeñas vesículas seguidas de agrandamiento y supuración de ganglios linfáticos regionales y una diversidad de manifestaciones generalizadas febriles. Llega a presentar fistulas inguinales prominentes que pueden afectar tracto gastrointestinal, provocando proctitis fibrosante y/o estrechez rectal en mujeres y homosexuales (6, 46, 124, 139, 199).

Su periodo de incubación varfa desde unos días a semanas después del inóculo en el que se desarrolla una vesícula evanescente pequeña, ya sea en genitales externos, o en ano y recto. Sobre todo en mujeres esta lesión no se nota, y cura espontaneamente en unos días, por lo que no ayuda al diagnóstico de la enfermedad. Poco después los ganglios linfáticos regionales se inflaman.

En hombres, los ganglios inguinales son los más frecuentemente afectados y la piel se fistuliza (1, 46). En mujeres, se afectan los ganglios perirrectales presentándose proctitis con secreción anal mucosanguinopurulenta, que también se observa en homosexuales (124, 139). Abrams, refiere que durante la etapa de linfadenitis activa hay a menudo síntomas generalizados, incluyendo fiebre, cefalea, meningismo, conjuntivitis, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos y artalgias. Raramente se presenta meningitis, artritis, o pericarditis. Si la linfadenitis se vuelve crónica, puede desarrollar fibrosis, obstrucción linfática, estrechez rectal y hasta elefantiasis de pene, escroto o vulva, obstrucción rectosigmoidea o fistulación en el recto. Cuando se presenta infección anorrectal, las manifestaciones iniciales pueden ser diarrea, tenesmo, descarga mucosa o sanguinolenta asociada a pequeñas ulceraciones en colon o rectosigmoides (1).

De 2 a 6 semanas después de la infección, se desarrolla una linfadenopatía regional. Cuando la infección se localiza en el pene o vulva, los ganglios generalmente afectados son los inguinales y femorales; cuando se localiza en ano se afecta la región ilíaca. La manifestación más común es el síndrome inguinal con dolor unilateral o bilateral (1:3 casos). frecuentemente asociado a linfadenopatía femoral e ilíaca palpables en el lado ipsilateral (168).

Los ganglios son pequeños inicialmente. llegando a notarse bajo la piel, con periadenitis. Histológicamente el

ganglio se presenta como un pequeño absceso rodeado por histiocitos. El absceso eventualmente se vuelve necrótico y purulento, la piel se lacerada y el ganglio supura por las múltiples fistulas en un periodo que puede ser de meses, sin llegar a desaparecer. Las complicaciones de esta fase incluyen fistula en ano, absceso perirrectal y fistulas rectovaginal, rectovesical e isquiorrectal asociadas a infección anorrectal (46, 124, 159).

Entre los síntomas generales que se presentan en la segunda fase son comunes la fiebre, anorexia, meningismo, mialgias y artralgias. Otros síntomas menos comunes son meningitis aséptica, meningoencefalitis, conjuntivitis, hepatitis, eritema o artritis no bacteriana (109).

La enfermedad puede progresar y desarrollar complicaciones en la tercera fase. Aproximadamente el 5 % de los hombres con linfogranuloma venéreo desarrollan infiltrado o úlceras en pene, uretra, o escroto, otras complicaciones se relacionan con fibrosis y daño linfático. En el examen clínico y radiológico, se confunde con un carcinoma. Comúnmente junto con la induración y la linfadenopatía puede presentarse elefantiasis con alargamiento del pene o vulva. Otras complicaciones pueden ser ulceraciones en la vulva (testimene) y un pequeño crecimiento en la zona perianal (linforoide) (108, 104).

En hombres homosexuales, quienes son receptores anales pueden presentar proctitis aguda, inflamación de ganglios

inguinales y estrechez rectal (68, 124).

La frecuencia de infección como resultado de la exposición es desconocida, el linfogranuloma venéreo es probablemente menos contagioso que la gonorrea. Las formas infecciosas de linfogranuloma venéreo son las lesiones herpetiformes primarias, uretritis, cervicitis, proctocolitis y las ulceraciones crónicas, aunque en mujeres el sitio más comúnmente afectado en la infección aguda es el endocervix (99).

Al parecer, la enfermedad no es congénita, pero la infección puede adquirirse durante el paso a través del canal del parto (3).

Los reservorios de la enfermedad, son personas con infección uretral, cervical o anorrectal asintomáticas (68).

4.4.2 EPIDEMIOLOGIA

El linfogranuloma venéreo es una enfermedad esporádica en Norteamérica, Europa, Australia y gran parte de Asia y una pequeña parte de Sudamérica. Es endémica en el este y oeste de Africa, India y parte del sudeste de Asia, en el Norte y Sur de Sudamerica y el Caribe (1, 3, 124, 128). Desde 1950, no se reportan casos de linfogranuloma venéreo en Europa, en comparación con E.E.U.U. donde se reportaron aproximadamente 595 casos anuales, durante las guerras de Corea y Vietnam, en contraste con Etiopía, en donde se reportan 1.000 casos de linfogranuloma venéreo por año. Muchos de los casos reportados

de linfogranuloma venéreo (LGV) en zonas endémicas, ocurren en soldados o viajeros, quienes adquieren la infección al visitar o vivir en zonas endémicas (3). Al igual que otras enfermedades transmitidas sexualmente, el linfogranuloma venéreo es más común en áreas urbanas que rurales, y en clases socioeconómicas bajas. Sin embargo, muchos de los reportes epidemiológicos de linfogranuloma venéreo se basan en los resultados de pruebas serológicas y prueba de Frei (actualmente obsoleta), que son específicas para el diagnóstico de la enfermedad. Cuando estas pruebas se usan en estudios de prevalencia, una gran parte de la población, resulta positiva inevitablemente sin presentar evidencia o antecedentes físicos de la enfermedad. Muchos de estos estudios ayudan a concluir que en los E.E.U.U., del 20 al 40 % de los negros y 2 a 5 % de los blancos han tenido contacto con C. trachomatis (serotipos L₁, L₂ ó L₃). Estos estudios demuestran la alta prevalencia de infecciones por C. trachomatis en este grupo de población, y la selectividad racial de éstas. Otros reportes, hablan de una infección en bubón, en hombres de raza blanca expatriados de Africa y Sudamerica (3, 70, 89, 108).

La infección aguda de linfogranuloma venéreo ocurre más frecuentemente durante la tercera década de la vida, que corresponde a la edad pico de actividad sexual. La infección en adolescentes es extragenital. La infección aguda se reporta con más frecuencia en mujeres que en hombres, con una relación de 5:1 o más, esto se debe a que la infección asintomática es menos común en las mujeres, en las que usualmente el diagnóstico se hace durante el inicio de la infección, o en el

caso de infección asintomática desarrollar proctocolitis o menos comunes la inflamación de los ganglios inguinales. Las complicaciones son hiperplasia, ulceraciones e hipertrofia en los genitales y en estructuras rectales que se reportan más frecuentemente en mujeres (194, 195).

4.5 URETRITIS NO GONOCOCCICA- SINDROME URETRAL

4.5.1 CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

En E.E.U.U., la uretritis no gonocócica (UNG) es una enfermedad que se presenta en ambos sexos, aunque frecuentemente cursa asintóticamente. *C. trachomatis* puede provocar un síndrome uretral (25, 26, 88, 89, 99).

Los síntomas de la enfermedad en el sexo masculino son descarga uretral que puede presentar intermitencia, o continuidad, o simplemente aparecer como irritación del meato urinario. Esta descarga puede ser completamente clara, mucopurulenta o francamente purulenta, e ir desde blanco, amarillo, verde o café. El paciente puede presentar por la mañana, una costra en el meato, o dificultad para orinar. Ocasionalmente, la descarga uretral puede ir acompañada de mal olor o presencia de moco en la orina. Al orinar, la descarga uretral se elimina transitoriamente, con lo cual desaparecen los signos de la infección. En la mujer no se presenta la descarga uretral (9, 24, 50, 53, 195, 198, 215, 234).

En hombres, la uretritis puede tomar un curso severo, la disuria es común, puede localizarse en el meato, o a todo lo largo de la uretra. Esta puede ser incrementada por la acidez o contenido de sales en la orina, por lo que es más marcada en la mañana, también se incrementa por la ingestión de irritantes como alcohol, algunos alimentos y líquidos. Las molestias

persisten entre micción y micción, y pueden ser prurito, dolor, aumento en la frecuencia y urgencia en la micción o sensación de pesadez genital. En las mujeres, los síntomas son similares, sin dolor uretral (8, 108).

La incomodidad durante la eyaculación, o el dolor pélvico intenso que irradia hacia la espalda son poco frecuentes, pero sugieren prostatitis o inflamación de alguna otra porción del tracto genitourinario. La hematuria y sangre en la eyaculación no son comunes en uretritis y sugieren malignidad (137, 157). La uretritis no gonocócica cursa sin fiebre y sin leucocitosis.

4.5.2 EPIDEMIOLOGIA

Anteriormente se denominaba como uretritis no específica, ya que hasta hace poco, los agentes etiológicos de más del 90 % de los casos se desconocían (53, 224). Actualmente se denomina uretritis no gonocócica (UNG), enfermedad transmitida sexualmente, que suele presentarse durante el período pico de actividad sexual, y en grupos de población con alta prevalencia de otras enfermedades transmitidas sexualmente (137, 174, 191, 235).

El microorganismo más claramente relacionado con uretritis no gonocócica es *C. trachomatis*, que se asocia en un 30 a 50 % de los casos, aunque existen reportes donde se habla de que se recupera del 90 % de pacientes con infección uretral (24, 26, 53, 89, 96, 156, 177, 198, 223, 224).

La frecuencia de la infección después de la exposición es de aproximadamente 78 a 88 %, en los que generalmente la infección cursa asintóticamente (107).

C. trachomatis no se llega a aislar del 5 % de muestras de pacientes con uretritis no gonocócica, aunque los síntomas de éstos, son similares a los que están infectados por Chlamydia (96). Bowie y colaboradores sugieren que la descarga uretral es menor en pacientes con aislamiento de C. trachomatis, que en los pacientes con cultivo negativo (25).

Otros microorganismos asociados con uretritis no gonocócica son U. urealyticum y M. hominis; U. urealyticum se aísla de 81 % de muestras de pacientes sin infección por Chlamydia y del 60 % de pacientes asintomáticos (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 88, 89).

Estudios realizados por Taylor- Robinson sostienen que ambos agentes (C. trachomatis y U. urealyticum) son los principales causantes de uretritis no gonocócica (223).

Dunlop reporta la recuperación de C. trachomatis en el 40 % de pacientes con uretritis no gonocócica, que no tienen contacto con pacientes con enfermedad ocular (53). En un estudio posterior recomienda la necesidad de coleccionar las muestras después de que los pacientes sanan, ya que Chlamydia se puede recuperar del 32.5 % de estos pacientes. Richmond realizó un estudio en el cual demuestra que la uretritis no gonocócica es causada por C. trachomatis (variedad TRIC incluyendo el serotipo

A) en un 39 % de los casos. Estos resultados son similares en E.E.U.U. e Inglaterra (157, 158, 177, 178).

Estudios realizados en San Francisco, demuestran que C. trachomatis se encuentra entre los patógenos que más comúnmente se transmiten por contacto sexual, siendo más frecuente que la gonorrea (194, 195, 198).

C. trachomatis se aísla del 50 % de hombres sexualmente activos, asintomáticos y aproximadamente del 32 % de hombres con gonorrea. Cuando la gonorrea se trata con medicación específica (penicilina, espectinomina o norfloxacin) muchos de los pacientes desarrollan uretritis postgonocócica (158, 160, 176).

En hombres homosexuales, C. trachomatis se puede aislar de tracto urinario, recto, garganta y faringe, en un 75 % de los pacientes con uretritis activa (8, 68, 139, 185, 198, 226).

Al igual que C. trachomatis, U. urealyticum es sensible a tetraciclinas y eritromicina, por lo que son el tratamiento de elección para la uretritis no gonocócica. El 16 % de pacientes con uretritis no gonocócica, de quienes no se aísla C. trachomatis o U. urealyticum, podrán desarrollar en un futuro la infección por cualquiera de estos agentes (67, 96, 128, 156, 174, 177, 198, 205), quedando el 3 % de pacientes con uretritis no específica, en los que no se logra aislar el agente etiológico de la enfermedad.

Según reportes en E.E.U.U. la uretritis no gonocócica es dos veces más frecuente que la gonorrea en las clínicas de

enfermedades venéreas y probablemente tres o cuatro veces más frecuente en la práctica privada (107, 192, 194).

4.6 OTRAS INFECCIONES

4.6.1 CERVICITIS

El epitelio normal de la vagina, debido a la influencia de estrógenos, no permite la infección por gran número de patógenos. Sin embargo, el endocervix conformado por epitelio columnar, es más susceptible a infecciones cuyo origen es generalmente una vaginitis. Estudios realizados por Rees, sobre la epidemiología, demuestran que la cervicitis es un síndrome, causado por diferentes agentes etiológicos (171). La cervicitis aguda usualmente se manifiesta con un incremento en la secreción cervical que puede ser mucoida o purulenta, el área inmediatamente debajo del cérvix, es extremadamente eritematosa, con ulceraciones o necrosis franca, el moco puede ser profuso aunque en mujeres que toman anticonceptivos orales puede presentarse este tipo de secreción, una coloración roja alrededor del cérvix puede revelar inflamación. Los neutrófilos polimorfonucleares, normalmente están presentes en la porción distal del endocervix, en menor cantidad que en la vagina, lo que dificulta el diagnóstico e identificación plena de una cervicitis (43, 77, 111, 112, 170).

La cervicitis crónica puede estar asociada a leucorrea crónica de características muy variables; o puede manifestarse solamente a nivel del epitelio columnar (171, 182).

El trachomatis puede aislarse del 50 al 90 % de muestras

del endocérvix de parejas de pacientes sexualmente activos con uretritis no gonocócica, causada por Chlamydia sp. Las anormalidades del cérvix se observan en el 90 % de mujeres de quienes se aísla C. trachomatis. Muchas de estas mujeres son asintomáticas, pero algunas (1:3) presentan secreción vaginal, que se origina por la inflamación del cérvix (101, 189). El microorganismo se aísla también del 50 al 90 % de pacientes sexualmente activos con una forma específica de cervicitis caracterizada por erosión, congestión, edema e hipertrofia del cervix, como la que provoca N. gonorrhoeae, aislando solamente C. trachomatis (165, 179, 194), por lo que la cervicitis clamidial puede confundirse con una infección gonocócica (160, 182, 215).

4.6.2 SALPINGITIS

La salpingitis se presenta como resultado de la difusión ascendente del proceso infeccioso en útero provocado por C. trachomatis (69, 76). La infección ascendente de las trompas de Falopio ocurre durante la menstruación o inmediatamente después de esta, como suele ocurrir con la gonorrea. O bien, como consecuencia de una cervicitis que avanza por vía canalicular hasta las trompas de Falopio (101, 103).

Se manifiesta con fiebre y dolor abdominal bajo. El examen físico muestra hipersensibilidad abdominal baja, dolor al mover el cuello uterino e hipersensibilidad en los anexos (con masas palpables o sin ellas). La enfermedad inflamatoria pélvica aguda tiende a recidivar y se puede observar dolor pélvico ,

fiebre, en forma intermitente. Suele curar dejando fibrosis y adherencias en el conducto sin llegar a obstruir; se presenta de manera unilateral y depende de cómo se infecta el adulto, ya sea por contigüidad o por coito rectal. La esterilidad es frecuente (144, 245).

La salpingitis causada por C. trachomatis, cobra mayor importancia debido a que en los casos severos, se considera a esta como causante del 35 % de infertilidad (149, 220).

4.6.3 OTRAS

EPIDIDIMITIS

C. trachomatis es también una causa de epididimitis en hombres sexualmente activos. Harnisch, encuentra que C. trachomatis y N. gonorrhoeae están asociados con la tercera parte de las muestras de pacientes con epididimitis. Berger, reporta que en infecciones causadas por C. trachomatis, el microorganismo se aísla de uretra, orina, semen, aspirado epididimal o se detecta por serología en la tercera parte de pacientes con epididimitis (18, 19).

La presencia de secreción uretral asociada a epididimitis sugiere el diagnóstico de infección clamidial o gonocócica, mientras que la presencia de piuria con prurito y bacteriuria, además de secreción uretral, sugiere infección por coliformes o por Pseudomonas sp. (66, 80, 205, 215).

Actualmente se ha demostrado que Chlamydia trachomatis presenta adherencia a los espermatozoides humanos, lo cual explica su forma de transmisión (251).

La enfermedad puede provocar esterilidad por engrosamiento de los conductos seminíferos y la infección puede llegar hasta gónadas (orquitis) (83, 149).

ENDOMETRITIS

Un pequeño porcentaje de casos de endometritis son causados por C. trachomatis. Mandh, describe dos casos en los que C. trachomatis se aisló de aspirados uterinos, pero no de cultivo cervical, presentando signos de salpingitis y presencia de anticuerpos anti-Chlamydia. Lo mismo observaron Stamm, Gump y Hamark, quienes reportan el aislamiento de C. trachomatis en raspados endometriales de mujeres con salpingitis, demostrada por laparoscopia.

Estos estudios sugieren que la cervicitis clamidial puede progresar por vía canalicular rápidamente hacia la cavidad endometrial y las trompas de Falopio. La endometritis suele presentarse con dolores y secreciones vaginales intermitentes, y a veces con signos de salpingitis (74, 76, 133, 134, 215).

BARTOLINITIS

La infección purulenta de las glándulas de Bartholin puede ser causada por C. trachomatis, y se presenta como una infección secundaria durante la gonococciemia. En el estudio realizado por Davies, 32 % de las pacientes presentaron evidencia de bartolinitis, con aislamiento positivo de N. gonorrhoeae y C. trachomatis. El 28.5 % de los casos se relacionan con C. trachomatis (49).

SINDROME DE FITZ-HUGH / CURTIS (Perihepatitis)

Generalmente se considera que la perihepatitis ocurre como consecuencia de una infección gonocócica, pero estudios recientes sugieren que C. trachomatis se asocia con mucho mayor frecuencia a perihepatitis que N. gonorrhoeae. La perihepatitis se presenta en mujeres sexualmente activas, quienes desarrollan dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, náusea o vómito. Los signos y síntomas de salpingitis pueden o no estar presentes (89, 207, 217, 250).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PELVICA

Como consecuencia de endometritis, salpingitis y perihepatitis en pacientes en los que estas enfermedades cursan sin molestias, se puede presentar la enfermedad inflamatoria

salvica, que progresa rápidamente a través de la vía canalicular. Ocasionalmente puede provocar peritonitis aguda, que requerirá de cirugía inmediata (171, 213).

FARINGITIS

La faringitis causada por *C. trachomatis* se presenta como antecedente de enfermedad respiratoria pulmonar, como neumonía, tanto en adolescentes como en adultos, sobre todo en hombres sexualmente activos.

Los signos clínicos de la faringitis son, irritación de la faringe, tos, resequedad en la mucosa de tracto respiratorio superior, y síntomas generales como cefalea, mialgias, dolor en el cuello, y dificultad para deglutir (65, 93, 215).

Esta sintomatología se presenta también en hombres homosexuales (132).

Los casos de neumonía en adultos se relacionan con intervenciones quirúrgicas, o con pacientes inmunocomprometidos; colonizados por *C. trachomatis* en faringe (65, 93, 95, 105, 113, 142, 145, 221).

5. Chlamydia psittaci Y SU RELACION CON INFECCIONES

C. psittaci es el agente causal de la psitacosis (fiebre de los loros), que es una enfermedad infecciosa de las aves transmisible al hombre. Anteriormente se describió asociándola con loros y papagayos, ahora se reconoce en muchas especies de aves y por esta razón algunos autores prefieren designarla como ornitosis, ambos, términos utilizados indistintamente (79).

C. psittaci es un parásito intracelular obligado cuyo genoma contiene ADN y ARN, presenta un metabolismo independiente pero limitado. Se reproduce por fisión binaria que es inhibida por antibióticos. Se puede observar en el interior de la célula como inclusiones largas (0.3 a 1.0 μ m de diam.). Actualmente se consideran bacterias especializadas (20).

La enfermedad respiratoria aguda se asocia con este microorganismo, presentando las mismas características que el agente causal de la psitacosis, diferenciándose solamente por ser el hombre su único huésped natural (lo cual es una hipótesis) (71).

5.1 PSITACOSIS

La psitacosis suele adquirirse por vía respiratoria, al inhalar materia fecal seca proveniente de pájaros infectados. En raras ocasiones la enfermedad puede adquirirse por una lesión abierta. En el hombre, el órgano más afectado es el pulmón. El período de incubación varía entre 7 a 15 días, pero puede ser mayor. Probablemente las infecciones asintomáticas de tipo influenza son las más comunes (184).

5.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

El período de incubación es de 7 a 15 días. El principio de la enfermedad suele ser incidiioso, pero a veces se inicia con escalofríos y fiebre que se eleva lentamente desde 38 °C a 40 °C durante la primera semana de la enfermedad, cursa con cefalea intensa. Son frecuentes la anorexia, mialgias intensas, particularmente en el cuello y espalda, y artralgias. Suele haber tos, expulsión de esputo mucoso a veces con sangre y dolor pectoral (184).

5.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Actualmente la distribución de la psitacosis es mundial. Muchas especies de aves pueden servir de huéspedes a U. psittaci. Los loros y los pericos se consideran como el mejor reservorio, pero la infección humana se asocia también con

canarios, palomas, gorriones, patos y ocasionalmente mamíferos. Especialmente en los criaderos de patos y pavos se presentan casos muy severos.

La psitacosis en el hombre es una enfermedad esporádica (87). En E.E.U.U. se reportan anualmente de 40 a 60 casos, habiendo tenido contacto con aves aproximadamente la mitad de los casos. Esta enfermedad se considera de tipo ocupacional, pues la presentan empleados de granjas, trabajadores de zoológicos, veterinarios y ornitólogos.

Estudios recientes demuestran que también la pueden presentar trabajadores de fábricas de forrajes y estiércol.

Tres factores han contribuido a que disminuya el número de casos en la actualidad:

1. La incorporación de antibióticos en el alimento de las aves,
2. El requerimiento de que al comercializar los loros, pericos, y otras aves que se importan, reciben medicación durante 30 días antes de entrar en el país.
3. Los animales domésticos.

La medicación no elimina completamente la infección en las aves, pero sí reduce la transmisión de este microorganismo. Se sabe que la enfermedad es común en Inglaterra, debido a que no se tiene control sobre los pájaros que se importan. La

infección se adquiere a través de contacto, breve o prolongado, con las aves (99).

5.2 ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA

La faringitis, bronquitis y neumonía se relacionan con enfermedad respiratoria aguda. La faringitis puede ir acompañada de laringitis (su primer síntoma), y confundirse con una infección causada por Mycoplasma pneumoniae. El agente causal de la enfermedad es C. psittaci, tipo TWAR (71).

Los signos clínicos de la enfermedad son muy generales, como dolor severo en la garganta, fiebre (38.2 °C) y exudado productivo en los primeros 4 días. La faringe se vuelve eritematosa. El examen radiológico muestra infiltrado en la base de los pulmones. El número de glóbulos blancos puede o no estar alterado, la velocidad de sedimentación globular se incrementa en el principio de la enfermedad. Después de unas semanas estos signos desaparecen y solo se puede detectar la enfermedad por examen radiológico.

Los estudios serológicos realizados hasta el momento, muestran una prevalencia de anticuerpos del 25 al 45 % en adultos con problemas respiratorios en diferentes áreas del mundo, en comparación con anticuerpos contra C. trachomatis cuya prevalencia en este tipo de padecimientos es de 5 a 10 % en la población menor de 8 años de edad. La presencia de anticuerpos IgM en el suero de pacientes con enfermedad respiratoria aguda (11:126) es sugestivo de infección reciente, obtenido por la

técnica de fijación de complemento, aunque también se puede utilizar ELISA. La prevalencia de infección crónica es de 42 % en varones y 35 % en mujeres (71, 203).

6. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de laboratorio de las enfermedades causadas por *Chlamydia* spp. consiste en la búsqueda del antígeno presente en el agente etiológico de la enfermedad, por medio del examen directo de muestras y el aislamiento y hallazgo de anticuerpos en el suero del paciente (195, 197, 202).

6.1 RECOLECCION DE MUESTRAS

Las diferentes muestras se colectan dependiendo de la enfermedad, del agente y del huésped (73).

Así, para las infecciones clamidiales en mamíferos, se incluyen muestras de tejido, secreciones y exudados. Las muestras de pacientes con linfogranuloma venéreo se toman del contenido ganglionar; de conjuntiva, en el caso de tracoma o conjuntivitis de inclusión; de la porción anterior de la uretra en caso de uretritis no gonocócica; de cérvix (canal endometrial) o por laparoscopia, en caso de cervicitis o salpingitis. Las muestras de cérvix se toman de la zona transicional del epitelio. En homosexuales se debe muestrear de mucosa rectal, nasofaringe y garganta, aunque se pueden obtener aspirados bronquiales.

En el caso de la psitacosis, se debe muestrear esputo, sangre, y biopsias de hígado y bazo.

En aves se puede muestrear sangre y materia fecal, y en necropsias de cavidades aéreas, hígado, bazo y pericardio.

Debido a que la obtención de muestras para observación directa de inclusiones es difícil, se debe tener mucho cuidado en el momento de la toma y el manejo de la muestra.

Las muestras para el aislamiento de Chlamydia spp. se recolectan directamente del sitio de la infección con hisopos estériles de algodón, o dacrón, y con mango de aluminio (129) siendo los menos tóxicos, los primeros. Se hace un frotis, y el hisopo se transporta en solución amortiguadora que contiene 75 % de albúmina bovina y 25 µg/ml de gentamicina, con un pH final de 7.2 a 7.4, que sirve como medio de transporte. La muestra también puede transportarse en medio de sacarosa 2- fosfato, adicionado con 75 % de albúmina bovina y 25 µg/ml de gentamicina (espectinomicina o nistatina). La muestra debe ser transportada al laboratorio a una temperatura no mayor de 4 °C. Se recomienda la congelación de la muestra a -70 °C o -85 °C, si no se procesa inmediatamente (17, 46, 57, 73, 230).

En las tablas 4 y 5 se resumen la toma de muestra y la técnica de recolección que se debe llevar a cabo según el sitio de la infección (45).

TABLA 4. RECOLECCION DE MUESTRAS DE TRACTO GENITAL DE MUJERES CON INFECCION CLAMIDIAL (56).

SITIO	ORGANISMO serotipo	PREPARACION DEL PACIENTE Y TIPO DE MUESTRA	TECNICA DE RECOLECCION
VULVA	<i>C. trachomatis</i> L ₁ , L ₂ , L ₃	Desinfección de la piel; Aspirado de nódulo linfático.	1. Nódulo linfático floculante, aspirado de pus. 2. Nódulo linfático no - floculante; inyectar un poco de solución salina estéril y aspirar.
GLANDULA DE BARTHOLIN	<i>C. trachomatis</i>	Desinfección de la piel con yodo, no usar alcohol; Aspirado	Exudado del ducto. Aspirado del absceso con jeringa.
CERVIX	<i>C. trachomatis</i> D hasta K	Cervix limpio de secreción, no usar lubricantes; Hisopo	Colectar con el hisopo raspando la zona transicional del cervix.
URETRA	<i>C. trachomatis</i>	Se colecta la muestra una hora después de la micción. Hisopo	Introducir 2 cm el hisopo en la uretra, rodándolo suavemente.
RECTO	<i>C. trachomatis</i>	Hisopo rectal.	Insertar el hisopo después del esfínter, dejarlo de 10 a 30 segundos, para que se absorba el microorganismo.
ENDOMETRIO	<i>C. trachomatis</i>	Aspirado o hisopo	1. Aspirado transabdominal. 2. Raspado endometrial.
TRAMPAS DE FALOPIO	<i>C. trachomatis</i>	Aspirado o hisopo durante cirugía.	La cirugía es necesaria. Laparoscopia.

TABLA 5. RECOLECCION DE MUESTRAS DE HOMBRES CON INFECCION CLAMIDIAL (56).

SITIO	ORGANISMO	PREPARACION DEL PACIENTE Y TIPO DE MUESTRA	TECNICA DE RECOLECCION
URETRA	<i>C. trachomatis</i>	Exudado uretral	Uso de hisopos insertados 3 o 4 cm dentro de la uretra.
RECTO	<i>C. trachomatis</i>	Hisopo rectal	Con el hisopo, recorrer las áreas que contienen pus.

6.2 EXAMEN DIRECTO

Desde la descripción de las inclusiones intracitoplasmáticas típicas, observadas en pacientes con tracoma en 1907, las tinciones con yodo y Giemsa son las únicas utilizadas hasta 1957 para el diagnóstico de infecciones oculares y de tracto genital causadas por Chlamydia spp. En áreas donde el tracoma es un problema, la tinción de Giemsa se usa para diferenciar entre una infección clamidial y una infección bacteriana secundaria. También se utiliza en estudios de prevalencia de infecciones clamidiales, ya que proporciona información sobre la flora bacteriana ocular. La evaluación citológica por examen directo permite discernir entre una infección (provocada por una infección bacteriana o viral) y una reacción alérgica, en donde predominan los eosinófilos.

En el caso de neumonía neonatal, la tinción de Giemsa tiene valor diagnóstico, si se localizan inclusiones en expectoración, esputo o aspirado pulmonar.

Las tinciones de Giemsa y Gram proporcionan información para un diagnóstico en casos severos de conjuntivitis de recién nacidos, que requiere especial atención en la obtención de la muestra de células epiteliales, en donde se pueden observar diplococos o inclusiones intracitoplasmáticas.

La técnica de inmunofluorescencia es más sensible que la tinción de Giemsa para demostrar la presencia de inclusiones en

muestras obtenidas de ojo y tracto genital, y se usa con mucho mayor frecuencia en estudios clínicos y epidemiológicos de infecciones clamidiales.

Las infecciones causadas por C. trachomatis en conjuntiva, uretra o cérvix se pueden diagnosticar mediante una observación directa de las inclusiones intracitoplasmáticas, aunque el cultivo de tejido es más apropiado para ese propósito.

A continuación se describen cada una de las técnicas que se han utilizado en el diagnóstico de infecciones por Chlamydia spp.

1. TECNICA DE INMUNOFUORESCENCIA

En el análisis rutinario, la técnica de inmunofluorescencia indirecta es la más utilizada para la detección de Chlamydia sp., que es altamente sensible en la detección del antígeno (57, 214, 232).

PROCEDIMIENTO

Los frotis se secan a temperatura ambiente. Se fijan con acetona fría (-20 °C), se pueden almacenar entre -20 a -70 °C, hasta su procesamiento. El procesamiento se lleva a cabo en cámara húmeda. El frotis se cubre con suero anti-Chlamydia (preparado según especificaciones del fabricante), obtenido generalmente en conejo; contiene anticuerpos contra distintos serotipos de Chlamydia sp. causantes de enfermedades como: tracoma, conjuntivitis de inclusión, linfogranuloma venéreo, uretritis no gonocócica, dependiendo del origen de la muestra.

La preparación se incuba durante una hora a 37 °C. Los frotis se lavan dos veces con amortiguador de fosfatos, pH 7.2 a 7.4, durante 5 minutos cada vez. Después se incuba con gama-globulina anti-conejo marcada con fluoresceína o rodamina, durante una hora a 37 °C, con el propósito de que se lleve a cabo la reacción antígeno- anticuerpo. Los frotis se lavan con el amortiguador durante 15 minutos. Se colocan en una solución de glicerol al 9 % en amortiguador, con el objeto de activar el grupo cromógeno de la fluoresceína unida al anticuerpo. Los frotis se examinan en microscopio de campo oscuro. Las típicas inclusiones se observan como masas intracitoplasmáticas fluorescentes.

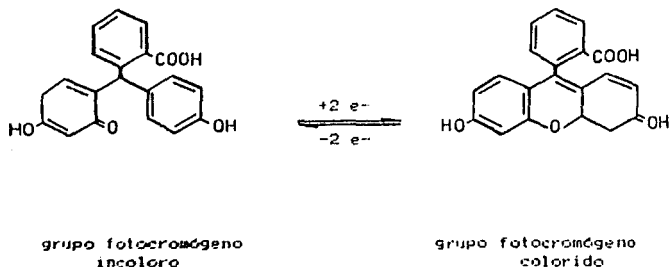
Estas inclusiones se observan con mayor frecuencia en muestras provenientes de pacientes con infecciones agudas, que de infecciones crónicas (178, 190, 214).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con el Centro de Investigación del Tracoma y Otras Enfermedades Clamidiales, utiliza cepas LGV 434B tipo L₂, para inmunizar conejos y obtener un suero hiperinmune que sirva para poder detectar pacientes con linfogranuloma venéreo, por la técnica de inmunofluorescencia. También se puede usar el suero de pacientes convalecientes de linfogranuloma venéreo, aunque es difícil de obtener (60, 236, 237).

Los fluorocromos más utilizados en esta técnica son la fluoresceína, la rodamina B y la auramina, en forma de isotiocianatos (SCN).

La siguiente reacción explica el fundamento de la tinción con anticuerpos fluorescentes (193):

El grupo fotocromógeno se activa con la luz.



2. TÉCNICA DE TINCIÓN CON YODO

La tinción con yodo se utiliza para el examen directo de muestras clínicas, donde se sospecha la presencia de *C. trachomatis*. Esta tinción aprovecha la formación de una vacuola de glucógeno, fácilmente detectada con yodo (196, 202).

PROCEDIMIENTO

Los frotis se secan a temperatura ambiente. Se fijan con metanol absoluto. Se tiñen con lugol (5 % de yodo en 10 % de yoduro de potasio) de 3 a 5 minutos, se lava.

Después de la tinción se examinan en microscopio óptico. Las inclusiones se observan de color café- rojizo.

El frotis se puede decolorar con metanol para realizar posteriormente la tinción de Giemsa.

Esta técnica es menos sensible que la de inmunofluorescencia y su uso no es recomendable para muestras clínicas, debido a que solamente detecta un 79 % de las muestras positivas en cultivo de tejido. La tinción es muy usada para examinar células de cultivo de tejido infectadas con Chlamydia spp., ya que es rápida y simple.

3. TECNICA DE TINCION DE GIEMSA

Aunque la preparación del reactivo de Giemsa es difícil, ésta es una de las técnicas que mejor detectan las inclusiones intracitoplasmáticas causadas por Chlamydia spp.

La composición del colorante debe ser exacta:

Azur II- eosina	3.0 gr.
Azur II	0.8 gr.
Glicerina	250.0 ml.
Metanol	250.0 ml.

Los ingredientes se mezclan y se dejan reposar durante una semana, la solución se filtra y diluye 1:10 para su uso posterior.

PROCEDIMIENTO

Los frotis se secan a temperatura ambiente. Se fijan con metanol absoluto. Se tiñen con el colorante de Giemsa (dil 1:10) durante 15 a 20 minutos, se lavan.

Después, los frotis se examinan bajo el microscopio óptico. Las inclusiones intracitoplasmáticas se observan de color azul-violeta.

Esta técnica tiene una sensibilidad del 95 %, en cultivo de tejido (195, 196).

En estudios de muestras directas, esta técnica no es tan sensible ya que sólo detecta del 45 al 55 % de muestras positivas (47, 48, 248).

4. TÉCNICA DE TINCIÓN DE MACCHIAVELLO

Los reactivos utilizados en esta tinción, se preparan de la siguiente manera:

Fuchsin básica	0.25 g en 100 ml de agua bidestilada
Ácido cítrico	0.50 g en 200 ml de agua bidestilada
Azul de metileno	1.00 g en 100 ml de agua bidestilada

La solución de ácido cítrico debe prepararse diariamente. La solución de fuchsin se debe filtrar antes de utilizarse.

PROCEDIMIENTO

El frotis se fija al calor. Se cubre con fuchsina básica durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se lava con agua y se coloca en la solución de ácido cítrico durante unos segundos. Para el propósito se utiliza una jarra de Coplin. Se lava con agua. Se cubre con solución de azul de metileno al 1 %, durante 20 a 30 minutos. Se lava y se seca.

Los frotis se examinan en microscopio óptico, Chlamydia spp. se tiñe de color rojo y los restos celulares se tiñen de color azul.

La exposición prolongada del frotis teñido con fuchsina básica a la solución de ácido cítrico decolora a Chlamydia spp., si esto sucede los cuerpos de inclusión no se observan de color rojo, sino de color azul (196).

5. TÉCNICA DE TINCIÓN DE GIMENEZ (Modificación de la tinción de Macchiavello)

Soluciones utilizadas para esta tinción:

1. Solución concentrada de fuchsina básica.

Fuchsina básica al 10 % en etanol al 95 %	100 ml
Fenol acuoso al 4 %	250 ml
Agua destilada	650 ml

2. Amortiguador salino de fosfatos 0.1 M. pH 7.45

Solución 0.2 M de NaH_2PO_4	3.5 ml
Solución 0.2 M de Na_2HPO_4	15.5 ml
Agua destilada	19.0 ml

3. Solución acuosa de verde malaquita al 0.8 %.

Para preparar la solución acuosa de carbol fuchsin básica, se mezclan 4 ml de solución concentrada de fuchsin básica con 10 ml de amortiguador salino (pH 7.45), se filtra inmediatamente y el filtrado se utiliza en la tinción. Este filtrado debe ser usado en un intervalo de 40 horas.

PROCEDIMIENTO

El frotis se seca a temperatura ambiente (la fijación no es necesaria por razones citológicas). El frotis se cubre con el filtrado de carbol fuchsin básica, durante 1 a 2 minutos. Después se lava con agua. Se cubre con la solución de verde malaquita, durante 6 a 9 segundos, se lava con agua. El frotis se seca finalmente con papel absorbente.

Se examina bajo el microscopio óptico, los cuerpos de inclusión se tiñen de rojo, todos los componentes celulares se tiñen de verde (196).

En la actualidad se desarrollan técnicas más sofisticadas que tienen mayor sensibilidad en la detección del antígeno, como la técnica de ensayo inmuno-enzimático, que se describe a continuación.

6. TECNICA DE ENZAYO INMUNO-ENZIMATICO

Los reactivos para esta reacción inmunológica se preparan de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Chlamydiazyme, Abbott Laboratories) (44, 70, 178).

PROCEDIMIENTO

La muestra se toma con hisopo y se coloca en un tubo que contiene un mililitro de amortiguador. El tubo se incuba a temperatura ambiente (23 °C), durante 10 minutos. Se realizan 3 ciclos de agitación en el Vortex con duración de 15 segundos cada uno. Se extrae el hisopo y se exprime, contra los lados del tubo. Se toman 200 µl de esta muestra y se colocan en el pozo de una placa de plástico, previamente tratada con poliestireno. Se incuba durante una hora. Se lava y se coloca suero anti-Chlamydia obtenido en conejo. Se incuba durante una hora. Se lava y se coloca suero anti- IgG de conejo conjugado con peroxidasa. Se incuba durante una hora. Se lava. Se agrega el sustrato (orfenilendiamina- H₂O₂) se incuba durante 30 minutos. La reacción se detiene por adición de ácido.

La absorbancia se determina en espectrofotómetro a 492 nm de longitud de onda. Las lecturas superiores a las del control negativo (muestra sin antígeno) se consideran positivas, solamente si éste no excede una lectura de 0.10, en el mismo espectrofotómetro (44).

Chernesky compara las técnicas de microinmunofluorescencia y el ensayo inmunoenzimático, y obtiene la sensibilidad y especificidad de cada una de estas técnicas. Al realizar la validación estadística de estos resultados, puede concluir que en muestras obtenidas en mujeres, la sensibilidad y especificidad son mucho mayores que en muestras obtenidas de

hombres, por ambas técnicas (tabla 6) (44).

TABLA 6. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS TÉCNICAS DE ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO Y MICROINMUNOFLORESCENCIA EN LA DETECCIÓN DE *Chlamydia* spp. EN CULTIVO CELULAR (44).

TECNICA, SEXO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Chlamydiazyme		
Hombres	70.0 %	95.8 %
Mujeres	98.3 %	97.5 %
Microtrack		
Hombres	70.0 %	97.2 %
Mujeres	37.9 %	98.7 %
TOTAL	81.8 %	98.2 %

De los resultados presentados en las tablas 7 y 8 se concluye que no hay relación entre los síntomas y los resultados obtenidos en cultivo o en la detección del antígeno por cualquiera de ambas técnicas, estas diferencias se deben a las condiciones de transporte y procesamiento no adecuadas (38).

TABLA 7. COMPARACION DE RESULTADOS OBTENIDOS DE MUESTRAS DE HOMBRES CON URETRITIS NO GONOCOCCICA (44)

EDAD	CULTIVO* CELULAR	CHLAMYDIAZYME ⁺	MICROTRAK ^x	URETRITIS ^o
22	-	+ (0.281)	+ (>20)	-
34	-	+ (0.280)	+ (>10)	+
20	+ (4)	-	+ (50)	+
31	+ (50)	-	+ (15)	+
19	+ (5)	-	+ (11)	+
26	-	+ (0.207)	-	+
25	+ (15)	-	-	+
24	+ (12)	-	-	+
28	+ (2)	-	-	-
23	+ (3)	-	-	-
26	+ (2)	-	-	+
21	+ (7)	+ (0.142)	-	+

* número de inclusiones observadas

+ lectura en OD mayores al control negativo (0.10)

x lectura de >10 inclusiones fluorescentes

o descarga uretral con 4 o más polimorfonucleares

TABLA 8. COMPARACION DE RESULTADOS OBTENIDOS DE MUESTRAS DE MUJERES CON CERVICITIS (44)

EDAD	CULTIVO* CELULAR	CHLAMYDIAZYME ⁺	MICROTRAK ^x	CERVICITIS ^o
22	-	+ (0.250)	-	+
30	-	+ (0.880)	+ (14)	-
20	-	+ (0.220)	+ (>10)	+
16	-	+ (0.440)	+ (>14)	+
23	-	+ (2.000)	+ (1000)	+
20	-	+ (0.620)	+ (>100)	+
18	-	+ (0.152)	-	-
20	-	+ (0.220)	-	-
20	+ (100)	+ (0.288)	-	-
16	+ (500)	+ (2.000)	-	-
18	+ (26)	+ (0.825)	-	+
17	+ (2)	+ (1.669)	-	+
19	+ (3)	+ (0.363)	-	+
17	+ (13)	+ (1.040)	-	-
22	+ (2)	-	-	-

* número de inclusiones observadas

+ lectura de OD mayores al control negativo (0.10)

x lectura de >10 inclusiones fluorescentes

o definida como descarga cervical y/o inflamación del cérvix, con o sin erosión.

Muchos de los resultados falsos positivos en las técnicas utilizadas para el diagnóstico del microorganismo, se deben a la presencia de proteína A de Staphylococcus aureus o a tratamiento previo en los pacientes, ya que no se demuestra la presencia de C. trachomatis en el cultivo (45, 56, 115).

El uso de anticuerpos monoclonales ha sido de gran ayuda para los estudios de prevalencia (micro-epidemiológicos) ya que se puede diferenciar específicamente el serotipo de C. trachomatis causante de la infección (218).

Actualmente se intenta la obtención de anticuerpos monoclonales para diferenciar a C. psittaci ya que se observa que ciertas cepas de esta especie son capaces de provocar neumonía en adultos sin que se tenga un contacto previo con animales infectados (71, 203).

6.3 AISLAMIENTO DE Chlamydia spp.

Para el aislamiento de Chlamydia spp. se recomienda la técnica de cultivo de tejido. En los laboratorios de rutina se prefiere utilizar células Mc Coy o células HeLa- 229 (122, 126, 173, 181, 222, 243). Estas células requieren de un pretratamiento, para lo que se utilizan agentes mutagénicos, tanto físicos como químicos. Entre los agentes físicos la radiación es la más utilizada con un tiempo de exposición de 5 minutos. Entre los químicos, el más utilizado es la 5- yodo- 2- desoxiuridina, en una concentración de 25 a 50 µg/ml, durante tres días consecutivos (47, 173, 244).

En el caso de las células HeLa- 229 únicamente se puede utilizar dietil- amino- etil- dextran (116), en vez de la 5- yodo- 2- desoxiuridina (IDUR). En este caso el tratamiento es más prolongado y dura una semana.

También la muestra clínica puede mezclarse directamente con cicloheximida (1 µg/ml) y agregarse posteriormente al cultivo de tejido (17, 181).

La técnica de inoculación en embrión de pollo (saco vitelino), actualmente solo se utiliza para obtener grandes cantidades del microorganismo. Tiene la ventaja de poder aislar ambas especies de Chlamydia, en el mismo período (20, 193, 196).

1. TECNICA DE CULTIVO DE TEJIDO

El cultivo de tejido más utilizado para el aislamiento de Chlamydia spp., emplea células Mc Coy tratadas con 5- yodo- 2- deoxiuridina (188). Actualmente se utiliza también el tratamiento con cicloheximida, obteniendo resultados similares para ambos pretratamientos (17, 228, 243, 244).

PROCEDIMIENTO

Las células Mc Coy se cultivan en medio mínimo esencial, hasta obtener una concentración de 2×10^5 células/ml. Posteriormente las células se depositan en pozos de plástico y se incuban a 37 °C durante 24 a 48 horas, con el propósito de obtener una monocapa celular. El medio se decanta y la monocapa celular se trata con 25 a 50 µg/ml de 5- yodo- 2- desoxiuridina, durante 3 días. Se lava la monocapa celular y se inocula de 0.1 a 1.0 ml de la muestra clínica en la que se sospecha la presencia de Chlamydia spp. Se centrifugan a 3,000 r.p.m. a 35 °C durante 2 horas. Se decanta la muestra, se sustituye con medio mínimo esencial y se incuba a 37 °C durante 48 a 72 horas. Se decanta el medio de cultivo y la monocapa celular se lava, se fija y se tiñe, para observar la presencia de inclusiones (188).

Para muestras obtenidas de pacientes con tracoma, conjuntivitis de inclusión e infecciones en tracto genital, se deben homogenizar antes de seguir el procedimiento descrito.

Las muestras procedentes de pacientes con linfogranuloma

venéreo y psitacosis, se deben homogenizar y diluir (1:10 y 1:100) antes de la inoculación, la incubación es de 48 a 72 horas, en el caso de psitacosis es de 10 días.

En el caso de células Mc Coy tratadas con cicloheximida se evita el paso del pretratamiento durante tres días, ya que este agente se agrega simultáneamente con la muestra clínica (17).

2. TÉCNICA DE INOCULACION EN SACO VITELINO DE EMBRION DE POLLO

La técnica de inoculación en saco vitelino de embrión de pollo es capaz de aislar a ambas especies, *C. trachomatis* y *C. psittaci*, pero es menos sensible que la técnica de cultivo en tejido. Actualmente solo se utiliza para obtener grandes cantidades del microorganismo.

PROCEDIMIENTO

Las muestras clínicas se recolectan en medio mínimo esencial con antibióticos, como espectinomina (2.5 µg/ml), neomicina (0.5 mg/ml) y nistatina (100 U/ml). Las muestras se conservan durante una hora a temperatura ambiente antes de su inoculación en el saco vitelino de huevos embrionados. Los huevos embrionados de 7 días de incubación se deben obtener de aves sanas no infectadas por *Mycoplasma* sp. y alimentadas con dietas sin antibióticos. Los huevos embrionados se revisan para determinar la viabilidad. se marca la localización del saco de aire y la zona de inoculación con tintura de yodo. Antes de

inocularlos, se incuban de 38.5 a 39 °C en atmósfera húmeda, por cada muestra se inoculan de 3 a 4 huevos. El inóculo es de 0.25 ml de muestra clínica por huevo. El sitio de la inoculación se sella con goma o cinta adherible, para evitar contaminaciones. Los huevos embrionados se incuban en atmósfera húmeda a 35 °C durante 13 días, revisándolos diariamente, se descartan los embriones que mueren en los primeros tres días. Después de la incubación, se procede a la cosecha del microorganismo. Los sacos vitelinos de los embriones se recolectan de la siguiente manera:

La zona del huevo donde se localiza el saco de aire, se desinfecta con tintura de yodo. Se rompe la cáscara del huevo y se retira la membrana corioalantoidea. Se extrae el saco vitelino con mucho cuidado y en condiciones estériles, se deposita en caldo nutritivo, se mezcla y se centrifuga. El sobrenadante se utiliza para hacer el frotis y se inocula en otra serie de huevos embrionados de 7 días para corroborar la presencia de Chlamydia spp. La cantidad de inóculo utilizada es un mililitro por embrión. Después de dos resembras con resultados negativos se descarta Chlamydia spp. como agente causal de la infección.

Los criterios que se aceptan para considerar un aislamiento positivo para Chlamydia spp. son:

1. Observar cuerpos de inclusión en el examen directo de la muestra clínica y del saco vitelino después de 13 días de incubación.
2. La infección transmitida de embrión a embrión.

3. La presencia de Chlamydia spp. en el saco vitelino de embrión de pollo después de 13 días de incubación.
4. La ausencia de contaminación bacteriana durante el proceso.

Se debe comprobar la esterilidad, tanto en sacos vitelinos de embriones sin inocular, como en los inoculados y en la muestra clínica suspendida en medio mínimo esencial con antibióticos. Para este propósito se inocular 1 mililitro de cada una de las muestras en caldo tioglicolato y se incuban a 37 °C durante 24 a 48 horas. Las muestras que presentan contaminación bacteriana durante el proceso se descartan (20, 193, 196).

6.4 METODOS SEROLOGICOS

Los métodos serológicos pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico de enfermedades causadas por Chlamydia spp. Estos métodos consisten en la búsqueda de anticuerpos contra del microorganismo en sueros de pacientes en fase aguda y convaleciente de la enfermedad, en quienes se sospecha infección clamidial.

Las técnicas que se pueden llevar a cabo son: la técnica de fijación de complemento y la técnica de microimmunofluorescencia (20, 45, 56, 121, 178, 193, 196, 202, 209, 227).

1. TECNICA DE FIJACION DE COMPLEMENTO

La técnica de fijación de complemento es útil únicamente para el diagnóstico de psitacosis, usando para ello el suero de pacientes, como se dijo, en fase aguda y convaleciente de la enfermedad. Se hacen diluciones seriadas de los sueros, en el caso de psitacosis se consideran como positivos aquellos que tienen un título de $> 1:4$. Actualmente se utiliza también como un indicador de infección por la variedad LGV de C. trachomatis, ya que un título $> 1:64$ es indicativo de anticuerpos durante la fase aguda de la enfermedad (196, 202).

PROCEDIMIENTO

El procedimiento se lleva a cabo en tubo de ensayo. Se

inactiva el suero del paciente, por calentamiento a 56 °C, durante 30 minutos. Se diluye el suero con amortiguador salino a partir de 1:2 hasta 1:256 o más (según el caso). En un tubo de ensayo se agrega un volumen de suero, previamente diluido y un volumen de antígeno (*C. psittaci*) (4 U/ml). Se incuba en baño maría, durante una hora a 37 °C. Se adicionan 2 volúmenes de complemento obtenido en cuyo (2 U/ml), se mezclan los reactivos y se incuban en baño maría a 37 °C, durante una hora. Se agregan los eritrocitos sensibilizados con amboceptor anti-carnero, se incuban en baño maría a 37 °C, durante una hora. La reacción finaliza cuando se presenta el 50 % de hemólisis.

Se reporta la dilución del suero correspondiente.

Los controles utilizados en esta técnica son: un suero positivo, un suero negativo, control de antígeno (saco vitelino normal), control de complemento y control de eritrocitos sensibilizados.

El antígeno se prepara por la técnica de inoculación en saco vitelino de huevos de pollo embrionados de 7 días. Se inocula la dosis de *C. psittaci* o *C. trachomatis* variedad LGV, capaz de matar la mitad de los embriones en un período de 5 a 7 días.

El control de eritrocitos se utiliza para observar si el sistema no se autoliza. Cuando no hay complemento, los eritrocitos deben permanecer intactos (196).

La técnica de fijación de complemento no es útil en el

diagnóstico de tracoma, conjuntivitis de inclusión, infección neonatal e infección superficial en tracto genital (227).

2. TECNICA DE MICROINMUNOFLUORESCENCIA

La técnica de microinmunofluorescencia es más sensible, en comparación con la técnica de fijación de complemento, para medir anticuerpos anti-clamidiales; ya que puede determinar cambios en los niveles de IgG e IgM. Se utiliza desde 1975 (236, 237).

En el caso de pacientes con linfogranuloma venéreo se presentan altos niveles de anticuerpo IgM ($>1:32$) e IgG ($>1:2,000$). Los sueros de pacientes en fase aguda y convaleciente, con tracoma, conjuntivitis de inclusión e infección en tracto genital se deben tomar apropiadamente. Sin embargo, entre la población sexualmente activa, es muy difícil demostrar la presencia de nuevos niveles de anticuerpos debido a infecciones repetidas o crónicas (5).

En general, la uretritis clamidial se relaciona directamente con cambios en los niveles de anticuerpos anti-Chlamydia (20). Durante la infección sistémica (epididimitis y salpingitis) se presenta un alto nivel de anticuerpos, similar al de infecciones superficiales (uretritis), siendo un poco más alto en mujeres que en hombres. Esta prueba debe apoyarse por el aislamiento del microorganismo en cultivo de tejido o en embrión de pollo.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

La técnica de microinmunofluorescencia es útil en el diagnóstico de neumonía clamidial, ya que los altos niveles de anticuerpo IgM se asocian con la enfermedad. Los anticuerpos IgG no son útiles, ya que se ha visto que todavía existen niveles maternos de este anticuerpo y que no desaparecen hasta después de 6 a 9 semanas del nacimiento. Un nivel por arriba de 1:64 se considera como diagnóstico positivo en caso de neumonía causada por C. trachomatis. (227, 232, 238).

PROCEDIMIENTO

Se coloca una cantidad conocida de antígeno en el pozo de una placa de microtitulación y se incuba durante 18 a 24 horas a 37 °C, con el objeto de pegar el antígeno al pozo de la placa. Se lavan los pozos con amortiguador de fosfatos pH 7.2- 7.4 (2 veces). Se colocan las diluciones del suero, se incuba a 37 °C durante una hora. Se lava con el amortiguador. Se coloca anti-IgG o anti-IgM humana (dil 1:1,000) según el caso, se incuba durante una hora a 37 °C. Se lava con el amortiguador y se incuba con anti-gamma globulina humana marcada con fluoresceína, durante una hora a 37 °C. Se lava y se observa en microscopio de campo oscuro.

Se considera lectura positiva la observación de 10 o más masas con fluorescencia y se reporta la dilución del suero correspondiente.

Actualmente se desarrollan técnicas similares usando anticuerpos, como es el ensayo inmunoenzimático, en el que el marcador, como es una enzima, ayuda a detectar visualmente la

presencia de anticuerpos contra Chlamydia sp. en el suero del paciente (44).

En la tabla 9, se presenta la sensibilidad de las diferentes pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de infecciones causadas por Chlamydia spp.

TABLA 9. SENSIBILIDAD DE DIFERENTES PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE INFECCIONES CAUSADAS POR Chlamydia spp. (195)

PRUEBA	SITIO ANATOMICO INFECTADO			
	CONJUNTIVA		URETRA	CERVIX
	RECIEN NACIDO (60)	ADULTO (130)	(200)	(300)
Examen directo de extendidos:				
Giemsa	95 %	45 %	15 %	41 %
Inmunofluorescencia	95 %	85 %	80 %	66 %
ELISA	ND	ND	70 %	98 %
Aislamiento:				
Cultivo de tejido	100 %	95 %	100 %	55 %
Yolk-sac	65 %	38 %	26 %	40 %
Anticuerpos en suero:				
Fijación de complemento	ND	50 %	15 %	40 %
Microinmuno- fluorescencia	ND	100 %	90 %	99 %
ELISA	ND	ND	78 %	93 %

ND DATO NO REPORTADO
() NUMERO DE PACIENTES ESTUDIADOS

Aunque en esta tabla se presentan las sensibilidades de algunas de las técnicas que se han utilizado en el diagnóstico de laboratorio de estas infecciones, actualmente se desarrollan técnicas para facilitar su diagnóstico.

7. TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones clamidiales depende del lugar de la infección y de lo avanzado del padecimiento. El tratamiento de elección son las tetraciclinas, pero se pueden utilizar otras drogas como cloramfenicol y rifampicina (20).

7.1 SENSIBILIDAD DE *Chlamydia* spp. A ANTIBIOTICOS

Para investigar la susceptibilidad de *Chlamydia* spp. a los antimicrobianos, se utilizan diferentes procedimientos, en la tabla 10. se resumen los resultados obtenidos en sistemas de cultivo de tejido (100, 180, 193, 194).

TABLA 10. CONCENTRACIONES MINIMAS INHIBITORIAS (MIC) DE AGENTES ANTIMICROBIANOS CONTRA *Chlamydia* spp. (180).

DRUGA	MIC (µg/ml o U/ml)
RIFAMPICINA	0.005 - 0.25
ROSARAMICINA	0.025 - 0.25
TETRACICLINA	0.030 - 1.00
ERITROMICINA	0.100 - 1.00
SULFAMETOXAZOL	0.500 - 4.00
AMPICILINA	0.500 - 10.00
PENICILINA	1.000 - 10.00
CLINDAMICINA	2.000 - 16.00
ESPECTINOMICINA	32.000 - 100.00
GENTAMICINA	- 500.00
VANCOMICINA	1000.00

Según los resultados anteriores, las drogas más activas contra Chlamydia spp. en cultivo de tejido son las tetraciclinas, la rifampicina, los macrólidos, sulfonamidas y clindamicina (22, 61, 108, 180).

Aunque hay drogas que son activas in vitro no presentan ninguna actividad contra el microorganismo in vivo, como es el caso de la ampicilina y penicilina (162, 164, 201, 212).

Actualmente se llevan a cabo pruebas de susceptibilidad con sales de quinolinas y piridonas, que son drogas mucho más activas contra Chlamydia spp., entre éstas se encuentran el norfloxacín, ciprofloxacín, cinoxifloxacín, ofloxacín, etc., que son las más activas de estos grupos (4, 16, 30, 52, 85, 100, 163).

7.2 TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR Chlamydia spp.

- URETRITIS NO GONOCOCCICA, CERVICITIS Y EPIDIDIMITIS

La mayoría de los estudios con antimicrobianos se hacen en pacientes con uretritis no gonocócica (UNG). En la tabla 11, se presentan los resultados de varios estudios en los que se evalúa la efectividad de diferentes tratamientos en pacientes con uretritis no gonocócica (118, 162, 180).

TABLA 11. EVALUACION DE TRATAMIENTO POR VIA ORAL EN PACIENTES CON URETRITIS NO GONOCOCCICA CAUSADA POR Chlamydia spp. (27, 28, 29, 30, 100, 118, 162, 167, 180, 225).

DRUGA	TRATAMIENTO	EFICACIA
MINDOCICLINA	200 mg al día durante 6 días	92 %
TETRACICLINA	500 mg cuatro veces al día durante 7 días	100 %
ERITROMICINA	500 mg cada 12 horas durante 12 días	97 %
DOXICICLINA	200 mg durante 12 horas	96 %
MINDOCICLINA	200 mg al día durante 6 días	98 %
RIFAMPICINA	600 mg al día durante 6 días	98 %
ERITROMICINA	500 mg cada 12 horas durante 15 días	90 %
LIMECICLINA	300 mg cada 12 horas durante 10 días	88 %
LIMECICLINA	300 mg cada 12 horas durante 21 días	86 %
DOXICICLINA	200 mg durante 1 día	98 %
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	160 y 500 mg en una tableta dos veces al día durante 10 días	90 %
ERITROMICINA	500 mg dos veces al día durante 10 días	78 %
TRIMETOPRIM-SULFADIAZINA	160 y 500 mg en una tableta dos veces al día durante 14 días	98 %
TETRACICLINA	250 mg cuatro veces al día durante 7 días	88 %
TETRACICLINA	500 mg cuatro veces al día durante 7 días	92 %
ROSARAMICINA	250 mg cuatro veces al día durante 7 días	90 %
AMOXICICLINA	750 mg tres veces al día durante 10 días	100 %

De los resultados de la tabla 11 se generan dos observaciones importantes: la penicilina, ampicilina y espectinomocina en una sola dosis pueden erradicar a N. gonorrhoeae, pero no a C. trachomatis, que solo puede ser erradicada con un tratamiento durante 7 días o más con tetraciclinas o macrólidos (27, 28, 29, 30, 100, 162, 168, 180, 225).

Después de 3 a 6 semanas del tratamiento, la infección recurrente se presenta en el 5 a 10 % de los pacientes con uretritis no gonocócica. Stamm, es el único investigador que trata de explicar el origen de la infección recurrente, sin llegar a ninguna conclusión. Por tanto, se cree que el origen de la infección recurrente es una reinfección o ineficacia del tratamiento (180).

Estudios clínicos indican que el tratamiento con clorhidrato de tetraciclina, doxiciclina, minociclina, tetraciclina triple, eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol y rosaramicina presentan una eficacia de 85 al 95 % en infecciones clamidiales (27). El tiempo de terapia recomendado para el tratamiento de la uretritis no gonocócica es de 7 a 21 días (27, 28, 30).

En el caso de pacientes con epididimitis el tratamiento de elección es con doxiciclina, 10 mg dos veces al día durante 10 días, debido a que el tratamiento con otras tetraciclinas es menos efectivo en ellos (19).

En el caso de mujeres con cervicitis el tratamiento de elección son las tetraciclinas, que presentan una efectividad del 100 %. Se recomienda el tratamiento con 250 a 500 mg cuatro veces al día, durante 7 a 10 días (Tabla 12) (92, 215, 242).

TABLA 12. EVALUACION DE TRATAMIENTO DE CERVICITIS CAUSADA POR Chlamydia trachomatis (215).

DROGA	TRATAMIENTO	EFICACIA
GATETRACICLINA	250 mg cuatro veces al día durante 14 días	98 %
OXITETRACICLINA	250 mg cuatro veces al día durante 21 días	96 %
CRIFROMICINA	500 mg dos veces al día durante 15 días	76 %
LIMECICLINA	300 mg dos veces al día durante 10 días	90 %
LIMECICLINA	300 mg dos veces al día durante 30 días	100 %
DOXICICLINA	100 mg dos veces al día durante 8 días	100 %
TRIMETOPRIM-SULFADIAZINA	160 y 500 mg en una tableta dos veces al día durante 14 días	100 %
DOXICICLINA	100 mg dos veces al día durante 10 días	100 %
DOXICICLINA	100 mg dos veces al día durante 9 días	95 %
ERITROMICINA	500 mg dos veces al día durante 10 días	92 %
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	160 y 800 mg en una tableta dos veces al día durante 10 días	93 %
TETRACICLINA	500 mg cuatro veces al día durante 7 días	100 %
TETRACICLINA	250 mg cuatro veces al día durante 7 días	100 %
ROSARAMICINA	250 mg cuatro veces al día durante 7 días	82 %
ERITROMICINA	250 mg cuatro veces al día durante 7 días	100 %
TETRACICLINA	500 mg cuatro veces al día durante 7 días	95 %
ERITROMICINA	250 mg cuatro veces al día durante 7 días	100 %
SULFISOXAZOL	500 mg cuatro veces al día durante 10 días	100 %

- CONJUNIVITIS DE INCLUSION, NEUMONIA EN RECIEN NACIDO

El tratamiento de la conjuntivitis de inclusión es únicamente local con tetraciclina, eritromicina o sulfonamidas, durante 2 a 3 semanas. Hieber, recomienda el tratamiento local. Schachter, encuentra que el 50 % de los niños tratados con terapia local, presentan infección recurrente (15, 87, 201). Actualmente, se administra al mismo tiempo eritromicina por vía oral (82).

La Sociedad Nacional para la prevención de Enfermedades Oculares en E.U.A., recomienda el tratamiento por vía oral con eritromicina de 30 a 50 mg por Kg de peso por día, dividido en cuatro dosis durante 2 semanas, como terapia inicial en el tratamiento de oftalmía causada por *C. trachomatis* en recién nacidos, para evitar que la colonización de nasofaringe por el microorganismo, pueda desarrollar enfermedad respiratoria (82).

Para el tratamiento de neumonía en el recién nacido se utiliza sulfisoxazol (150 mg/Kg/día) o stit- succinato de eritromicina (40 mg/Kg/día) durante aproximadamente dos semanas (15). Ambos tratamientos son eficaces en la terapia de infección clamidial en tracto respiratorio de infantes. Los recién nacidos excretan el microorganismo en grandes cantidades. Los síntomas desaparecen después de 7 días de terapia por vía oral. El 5% de los pacientes presentan recaídas (82).

- LINFOGRANULOMA VENEREO

Para el tratamiento del linfogranuloma venéreo (LGV) se utiliza una gran variedad de drogas, aunque ninguna es totalmente efectiva contra el microorganismo. Ya que el desarrollo del padecimiento es muy variable, comúnmente presenta remisión espontánea (154).

Las drogas que se utilizan en el tratamiento de linfogranuloma venéreo son las sulfonamidas, que reducen el tamaño de los ganglios, curan la fistula, etc. El microorganismo se excreta por la fistula varios meses después del tratamiento, y

no se presenta ningún cambio en los niveles de anticuerpos anti-Chlamydia determinados por la técnica de fijación de complemento. El 20 % de los ratones infectados experimentalmente permanece con la infección causada por C. trachomatis después de un tratamiento prolongado con sulfonamidas. Al igual que estas, las penicilinas y la espectinomicina no son efectivas in vivo, sin embargo in vitro si presentan actividad contra C. trachomatis.

El único tratamiento efectivo durante la primera y segunda etapas del linfogranuloma venéreo son las tetraciclinas. El cloramfenicol, la eritromicina, minociclina y rifampicina presentan una actividad antimicrobiana similar (141, 212).

Greeves y colaboradores realizan el único estudio comparativo sobre el tratamiento oral con clortetraciclina, oxitetraciclina, cloramfenicol y sulfadiazina en pacientes sintomáticos (Tabla 13) (148, 194).

TABLA 13. DROGAS USADAS EN EL TRATAMIENTO DE LINFOGRANULOMA VENEREO (194).

DROGA	TRATAMIENTO
TETRACICLINA	500 mg cuatro veces al día durante 14 días más 1 gr final
CLORAMFENICOL	500 mg cuatro veces al día durante 14 días más 1 gr final
SULFADIAZINA	2 gr iniciales más 4 gr diarios durante 10 días
SULFADIAZINA	2 gr iniciales mas 4 gr diarios durante 28 días
MINOCICLINA	300 mg iniciales mas 200 mg dos veces al día durante 10 días

La efectividad de cualquiera de estas drogas se relaciona con la duración de la linfadenopatía. la recatda de infección ganglionar (formación de cavidades o lesiones en la

piel) después de completado el tratamiento. Desafortunadamente el número de pacientes tratados con estas drogas, no permite la validación estadística de estos resultados (195, 198).

La duración de la inflamación del ganglio después del tratamiento, es de 31 a 68 días, sin complicaciones y con una marcada disminución en el nivel de anticuerpos anti-Chlamydia determinados por la técnica de fijación de complemento, lo que sugiere reducción o eliminación de la infección por C. trachomatis. Otros estudios con respecto al tratamiento con tetraciclinas demuestran que sí es efectivo durante la fase ganglionar de linfogranuloma venéreo y algunos casos de proctitis (198, 212).

Después de iniciar la terapia, desaparecen la fiebre y el dolor del ganglio. Se recomienda el aspirado del contenido ganglionar para evitar que el ganglio supure (1).

En la fase ganglionar del linfogranuloma se pueden presentar complicaciones como constricción rectal, fístula anal o rectovaginal y proctocolitis.

En el caso de constricción rectal se reporta como efecto tardío del tratamiento con clortetraciclina, oxitetraciclina, cloramfenicol y eritromicina (6). Debido a que los criterios para evaluar los diferentes tratamientos son subjetivos, no hay reportes de validación estadística. La única droga ineficaz en el tratamiento de constricción rectal es la eritromicina. Las drogas provocan la reducción de la inflamación rectal, aunque no ayudan

en el proceso de cicatrización del tejido, y no afectan el nivel de anticuerpos anti-Chlamydia.

En el caso de fistula anal o rectovaginal, el tratamiento es solamente con antibióticos y se utilizan los anteriormente mencionados.

En el caso de proctocolitis, el tratamiento con antibióticos debe ser rápido, los síntomas se eliminan completamente y la mucosa rectal se regenera, después de una semana (169, 170).

El antibiótico recomendado para el tratamiento de linfogranuloma venéreo en fase ganglionar y anorrectogenital es la tetraciclina, 2 gr diarios, durante 2 a 4 semanas. Ambas infecciones se pueden presentar junto con otras transmitidas sexualmente en pacientes con linfogranuloma venéreo y el tratamiento con tetraciclina es el apropiado (46).

El linfogranuloma venéreo puede ser tratado quirúrgicamente, pero solo cuando se presenta el síndrome inguinal agudo. Este tratamiento se limita a la aspiración o drenado del contenido del ganglio linfático. Antes del descubrimiento de las sulfonamidas el tratamiento era la extirpación del ganglio. En este caso se presenta daño linfático como complicación y provoca elefantiasis genital que requiera cirugía plástica después del tratamiento terapéutico (1, 196).

El tratamiento quirúrgico para la constricción rectal se indica cuando se presenta obstrucción intestinal. fistula

rectovaginal persistente o destrucción del canal anal, esfínter anal y perineo (194, 198).

- PSITACOSIS

En el caso de psitacosis el tratamiento de elección son las tetraciclinas. El tratamiento con 2 a 3 gr de tetraciclina diariamente durante 48 a 72 horas, da buenos resultados, ya que la respuesta terapéutica es muy lenta, el tratamiento se debe prolongar de 10 días a 2 semanas para evitar recaídas. El pronóstico es bueno.

Antes de la aparición de los antibióticos, del 20 al 40 % de los casos eran fatales; en la actualidad disminuye al 1 %, según reportes de las autoridades de salud en E.E.U.U. (196, 198, 203).

8. RESUMEN

Chlamydia spp. son microorganismos móviles, aerobios y con pared celular similar a la de bacterias Gram negativas; son parásitos intracelulares y energéticos, capaces de inducir fagocitosis en la célula infectada (fagocitosis mediada por fagocitos no profesionales). Presenta dos entidades morfológicas: el cuerpo elemental (forma infectante) y el cuerpo reticular (forma reproductiva). Su tamaño varía de 350 a 800 nm. Su ciclo de desarrollo es único, tiene una duración de 36 a 50 horas después de la infección. Durante el ciclo de desarrollo el cuerpo elemental sufre cambios hasta formar el cuerpo reticular, que se multiplica por fisión binaria, provoca la muerte celular y la formación de nuevos cuerpos elementales, existen sustancias que promueven o inhiben la unión, ingestión y multiplicación de Chlamydia spp. en la célula huésped.

Chlamydia spp. presenta dos especies, C. trachomatis y C. psittaci que tienen propiedades antigénicas similares, lo que hace difícil su diferenciación por métodos inmunológicos. Se utilizan tinciones diferenciales como la de yodo, la cual tiñe las inclusiones de glucógeno formadas por C. trachomatis, ya que C. psittaci no las presenta. Otras tinciones que se utilizan para la identificación de inclusiones intracitoplasmáticas son la de Giemsa, inmunofluorescencia (la más usada actualmente), Macchiavello, Gimenez. Actualmente se desarrollan técnicas de ensayo inmunoenzimático que presenta una sensibilidad similar a

la técnica de inmunofluorescencia, y la técnica de radio inmuno ensayo en la que se utiliza como marcador un radio isótopo.

Ambas especies se pueden diferenciar por su sensibilidad a las sulfonamidas: C. psittaci es resistente, C. trachomatis no.

Chlamydia spp. tiene importancia clínica y económica como causante de infecciones en humanos, mamíferos y aves.

Las infecciones de importancia clínica causadas por C. trachomatis son tracoma, conjuntivitis de inclusión, neumonía en recién nacido, uretritis no gonocócica, linfogranuloma venéreo y otras como cervicitis, salpingitis, epididimitis, endometritis, bartolinitis y en algunos casos síndrome de Fitz Hugh- Curtis y mucho más raro el síndrome de Reiter's. Los síntomas varían y se puede presentar desde la infección asintomática (portador sano), y si la infección no se detecta a tiempo, hasta ceguera, trastornos sistémicos y muerte.

C. psittaci ocasiona infecciones de importancia económica en la industria avícola y ganadera, provocando aborto, artritis o muerte. La infección en humanos es casual y de tipo ocupacional (zoonosis), provoca enfermedad pulmonar llamada psitacosis, por inhalación del microorganismo.

Actualmente C. psittaci cobra mayor importancia debido a que es causante del 25 al 45 % de casos de neumonía en adultos con consecuencias graves. Este tipo de clamidia se denomina Tipo TWAR, la enfermedad se transmite por contacto directo. El único huésped natural es el hombre.

Debido a la importancia de las infecciones causadas por Chlamydia spp. se desarrollan técnicas para su detección en muestras clínicas, por examen directo o por aislamiento, así como técnicas para detectar anticuerpos contra Chlamydia en el suero del paciente.

En el caso del examen directo de muestras clínicas, la técnica de elección es la de inmunofluorescencia, ya que es la más sensible en la detección del antígeno. Para el aislamiento del microorganismo se utiliza el cultivo de tejido, con células Mc Coy tratadas con 5- yodo- 2- desoxiuridina durante tres días, donde se inocula la muestra clínica y se obtienen resultados después de 48 a 72 horas. Otra opción es el tratamiento con cicloheximida, teniendo la ventaja de ser inmediato, la muestra es inoculada junto con el tratamiento; los resultados se obtienen en el mismo período.

Actualmente, en la detección de anticuerpos contra Chlamydia spp. la técnica de microinmunofluorescencia es la más utilizada ya que ayuda a discernir en el paciente entre una infección en fase aguda, convaleciente o asintomática, detectando niveles de IgG ó IgM en el suero del paciente.

Si el paciente presenta infección por Chlamydia spp., el tratamiento de elección son las tetracilinas, ya que el microorganismo es sensible al antibiótico en pruebas in vitro, la dosis recomendada es de 2 gr al día durante 7 a 10 días. Después de finalizar el tratamiento se puede presentar infección

recurrente, no se aclara todavía si se debe a ineficacia del tratamiento ó a reinfección. En el caso de linfogranuloma venéreo se puede necesitar tratamiento quirúrgico cuando se presenta daño linfático.

En la actualidad se desarrollan técnicas de análisis inmunoenzimático para el diagnóstico de las infecciones causadas por Chlamydia sp., utilizando anticuerpos monoclonales semejantes a los utilizados en la técnica de microinmunofluorescencia (44, 154, 166, 218).

Register, estudia la interacción entre C. trachomatis y los polimorfonucleares, encontrando que el microorganismo evita la fusión del fagosoma y el lisosoma, sin llegar a explicar el mecanismo por el cual ocurre este fenómeno (175).

Rompalo, aborda la importancia del cultivo de muestras obtenidas en homosexuales, llegando a la conclusión de que C. trachomatis, es un microorganismo importante en infecciones rectales en estos pacientes (185).

9. DISCUSION

A nivel mundial la importancia clínica de las infecciones causadas por Chlamydia spp. aumenta el interés en investigaciones epidemiológicas. La infección se presenta aproximadamente en el 40 % de la población mundial; de los cuales el 50 % desarrolla la enfermedad.

De acuerdo con estudios realizados en E.E.U.U., Inglaterra, Suecia y Alemania, las zonas geográficas más afectadas son las semidesérticas y semitropicales, de tipo suburbano y rural, en donde las condiciones higiénicas son deplorables.

Aunque en México no se desarrollan estudios epidemiológicos sobre el tema, se cree que la infección se presenta en el 50 % de la población del país y que de éstos, el 25 % desarrollan la enfermedad.

En nuestro país, las infecciones genitales causadas por C. trachomatis u otros microorganismos se reportan como infecciones no gonocócicas, ya que se da más importancia a N. gonorrhoeae como causante de este tipo de infecciones, debido a que todavía no se tiene al alcance la tecnología necesaria para estos estudios.

En el caso del tracoma, las áreas endémicas se limitan a zonas geográficas secas de clima cálido, en donde la infección se adquiere antes de llegar a la edad adulta, por medio de fomites o

por contacto con el canal cervical de la madre en el momento del parto. El 5 % de las personas infectadas ocularmente con C. trachomatis pueden quedar ciegas, debido a que se presenta infección bacteriana secundaria. Como suele ocurrir en el sureste de nuestro país.

Los casos de neumonía en recién nacido están directamente relacionados con infección ocular, ya que C. trachomatis coloniza conjuntiva y tracto respiratorio superior, desarrollando posteriormente neumonía debido a un tratamiento inadecuado de la infección ocular.

Actualmente el linfogranuloma venéreo se controla gracias a la existencia de antibióticos, disminuyendo así el número de casos en un 50 a 70 %. Se observa que las infecciones causadas por C. trachomatis (serotipos L₁, L₂ y L₃) presentan selectividad racial, durante la edad pico de actividad sexual, siendo más frecuente en hombres que en mujeres.

La uretritis no gonocócica es ubicua, y la mayoría de los pacientes infectados son asintomáticos. En E.E.U.U. desarrollan la enfermedad el 50 % de los pacientes infectados, los cuales adquieren la infección por contacto sexual. En Europa se observa que C. trachomatis es el microorganismo causante del 30 al 50 % de uretritis no gonocócica en pacientes sexualmente activos.

En E.E.U.U., del 19 % de muestras clínicas de pacientes con uretritis no gonocócica, se aisla C. trachomatis. Se suele

asociarse con otros microorganismos como U. urealyticum y M. hominis. El microorganismo también se aísla en el 32 % de pacientes con infección causada por N. gonorrhoeae. Lo anterior comprueba que la uretritis no gonocócica es más frecuente que la infección gonocócica.

Como consecuencia del síndrome uretral se presenta cervicitis en el 50 al 90 % de los casos y puede progresar hasta una salpingitis, endometritis o bartolinitis. En el caso de mujeres y homosexuales se presenta el síndrome de Fitz Hugh-Curtis como complicación a infección por coito rectal.

En el caso de pacientes con uretritis no gonocócica, pueden desarrollar epididimitis y prostatitis, esta última raramente reportada.

Actualmente se demuestra que los animales de laboratorio pueden ser reservorios de este microorganismo, además del hombre.

Hoy en día, se reportan pocos casos de psitacosis en E.E.U.U., que están relacionados con un contacto prolongado con aves, ya sea en granjas o zoológicos; los casos severos solamente se reportan en criaderos de aves.

C. psittaci tipo TWAR se considera como uno de los principales agentes etiológicos causantes de neumonía en adultos, por lo que su importancia aumenta en los últimos 3 años. Su transmisión es por contacto directo entre humanos.

La recolección de muestras para todas estas enfermedades debe llevarse a cabo con mucho cuidado, ya que si se recolectan

mal, las muestras no servirán para ninguno de los exámenes posteriores. La técnica de tinción con yodo se utiliza para comprobar que la recolección de la muestra es adecuada.

Como la importancia de estas infecciones va en aumento, en países como E.E.U.U., Suecia, Inglaterra y Alemania, se desarrollan técnicas cada vez más sofisticadas para la identificación del microorganismo, en las que se utilizan sueros específicos (obtenidos monoclonalmente) contra cada uno de los serotipos de C. trachomatis. La técnica para el aislamiento de Chlamydia spp. en embrión de pollo es laboriosa, y solo sirve para corroborar el examen directo o para obtener grandes cantidades del microorganismo, para estudios inmunoserológicos.

Con respecto al desarrollo de técnicas para la identificación del microorganismo, se utiliza actualmente la técnica de inmunofluorescencia y el ensayo inmunoenzimático, ya que presentan sensibilidad y especificidad muy elevadas en la detección del microorganismo en muestras directas de pacientes infectados.

Ambas técnicas tienen un elevado costo, por lo que en nuestro país no se llevan a cabo en laboratorios de rutina.

En cuanto al tratamiento, se recomienda la tetraciclina, rifampicina, cloramfenicol, en tratamientos prolongados desde 7 días a 2 semanas, utilizándose dosis que van de 500 mg hasta 2 gr diarios.

10. CONCLUSIONES

1. Las clamidias presentan un ciclo de desarrollo característico que tiene una duración de 48 horas aproximadamente, a lo largo del cual se pueden observar cuerpos elementales y cuerpos reticulares. Estos microorganismos son parásitos energéticos e intracelulares obligados capaces de provocar muerte celular. Presenta dos especies patógenas al hombre C. trachomatis y C. psittaci.

2. C. trachomatis provoca tracoma, conjuntivitis de inclusión, linfogranuloma venereo, neumonía en recién nacido, uretritis no gonocócica, cervicitis, salpingitis, epididimitis, endometritis, bartolinitis, perihepatitis, enfermedad inflamatoria pélvica, faringitis y neumonía en adultos. Este microorganismo presenta dos variedades patógenas al hombre, la variedad TRIC y la variedad LGV que pueden llegar a provocar ceguera e infertilidad

3. C. psittaci es causante de psitacosis y enfermedad respiratoria aguda. Este microorganismo presenta dos tipos diferentes, el que causa psitacosis y el tipo TWAR.

4. Ambas especies se pueden diferenciar por su susceptibilidad a las sulfonamidas, afinidad tintoreal y propiedades antigénicas (antígenos: común de especie, especie específico, los de variedad y serotipo).

5. El diagnóstico de la enfermedad consiste en la utilización de métodos directos (búsqueda del antígeno) e indirectos (búsqueda de anticuerpos) que dependen de una buena

toma de muestra. Entre los métodos directos los más utilizados son la inmunofluorescencia directa y el ensayo inmunoenzimático, de los indirectos, se utilizan la microinmunofluorescencia indirecta y el ensayo inmunoenzimático; todos ellos con alta sensibilidad, rápidos, aunque su costo es elevado.

6. El tratamiento se basa en la administración adecuada de tetraciclina, que puede ser sustituida por eritromicina, rifampicina, cloramfenicol o trimetoprim- sulfametoxazol.

7. La importancia clínica y económica de las enfermedades causadas por Chlamydia aumenta debido a que tienen una distribución mundial, y se presentan con más frecuencia en áreas de tipo suburbano y rural, en que las condiciones de higiene son deficientes, como es el caso del sureste del país en donde el 5 % de las personas infectadas quedan ciegas.

8. Chlamydia spp. suele asociarse con otros microorganismos como N. gonorrhoeae, U. urealyticum y M. hominis.

9. La profilaxis para este tipo de padecimientos es la higiene, limpieza y nivel educacional en las áreas afectadas.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Abrams, A.J. "Lymphogranuloma venereum". JAMA. 205/ 199-204 (1968)
2. Alexander, E.R., and H.R. Harrison. "Role of Chlamydia trachomatis in perinatal infection". Rev. Infect. Dis. 5/ 713- 719. (1983).
3. Annamuthodo, H. "Rectal lymphogranuloma venereum in Jamaica". Ann. R. Coll. Surg. Engl. 29/ 141- 145 (1961)
4. Bailey, J.M.G., C. Heppleston, and S.J. Richmond. "Comparison of the in vitro activities of ofloxacin and tetracycline against Chlamydia trachomatis as assessed by indirect immunofluorescence" Antimicrob. Agents Chemother. 26/ 13- 16 (1984)
5. Banks, J., and J. Schachter. "Serotyping of Chlamydia: Antibodies to lymphogranuloma venereum strains compared by microimmunofluorescence and neutralization test". Infec. Immun. 20/ 864- 866 (1978)
6. Banov, L. "Rectal stricture of lymphogranuloma venereum: Some observation from a five- years study of treatment with the board spectrum antibiotics". Am. J. Surg. 88/ 761 (1954)

7. Bard, J.A., and D. Levitt. "Binding, ingestion, and multiplication of Chlamydia trachomatis (L serovar) in human leukocyte cell lines". Infect. Immun. 50/ 935- 937 (1985)
8. Barnes, R.C., R. Daifuku, R.E. Roddy, and W.E. Stamm. "Urinary tract infection in sexually active homosexual men". N. Engl. J. Med. (suppl) 474/ 171- 173 (1986)
9. Barton, S.E., P. Green House, W. Atia, and T.P. Dutt. "Chlamydia trachomatis infection in women: A case for more action?". Lancet. I/ 1215 (1986)
10. Batteiger, E.E., W.J. Newhall, and R.B. Jones. "Differences in outer membrane proteins of the LGV and trachoma biovars of Chlamydia trachomatis". Infect. Immun. 50/ 488- 494 (1985)
11. Bavoil, P., A. Dhin, and J. Schachter. " Role of disulfide bonding in outer membrane structure and permeability in Chlamydia trachomatis". Infect. Immun. 44/ 479- 485 (1984)
12. Becker, Y. "The Chlamydia: molecular biology of prokaryotic obligate parasites of eucariocytes". Microbiol. Rev. 42/ 274- 279 (1978)
13. Becker, Y. "Chlamydia" In S. Baron (ed) Medical Microbiology. Addison- Wesley Publishing. Co. pp 454- 463 (1982)

14. Beam, M.O., and E.M. Saxon. "Respiratory tract colonization and distinctive pneumonia syndrome in infants infected with Chlamydia trachomatis". N. Engl. J. Med. 296/ 306 (1977)
15. Beam, M.O. "Treatment of chlamydial pneumonia in infancy". Pediatrics, 63/ 198- 202 (1979)
16. Benes, S., and W.M. Mc Cormack. "Inhibition of growth of Chlamydia trachomatis by Nonoxinol- 9 in vitro". Antimicrob. Agents Chemother. 27/ 724- 726 (1985)
17. Benes, S., and W.M. Mc Cormack. "Comparison of methods for cultivation and isolation of Chlamydia trachomatis". J. Clin. Microb. 16/ 847- 850 (1982)
18. Berger, R.E., E.A. Russell, G.D. Monda, J. Ansell, G. Mc Cormick, and K.K. Holmes. "Chlamydia trachomatis as a cause of acute "idiopathic" epididimitis". N. Engl. J. Med. 298/ 301- 304 (1978)
19. Berger, R.E. "Etiology, manifestations, and therapy of acute epididimitis: Prospective study of 50 cases". J. Urol. 121/ 750- 753 (1979)
20. Bergey's Manual of systematic bacteriology. 9th edition. Ed. Williams & Wilkins. pp 729- 739 (1984)
21. Black, S.B., M. Grossman, L. Cles, and J. Schachter. "Serologic evidence of chlamydial infection in children". J. Pediatr. 98/ 65- 67 (1981)

22. Blackman, H.J. "Antibiotic susceptibility of Chlamydia trachomatis". Antimicrob. Agents Chemother. 12/ 673- 675 (1977)
23. Bose, S.K., and H. Liebhaber. "Deoxyribonucleic acid synthesis, cell cycle progression, and division of Chlamydia infected HeLa- 229 cells". Infect. Immun. 24/ 953- 957 (1979)
24. Bowie, W.R., S-P Wang and E.R. Alexander. Etiology of nongonococcal urethritis. In D. Hobson and K.K. Holmes (ed). Nongonococcal Urethritis and Related Infections. Lake Placid, New York. (1976)
25. Bowie, W.R., H.M. Pollock, and P.S. Forsyth. "Bacteriology of the urethra in normal men and men with nongonococcal urethritis". J. Clin. Microb. 6/ 482- 486 (1977)
26. Bowie, W.R., S-P Wang, and E.R. Alexander. "Etiology of nongonococcal urethritis: evidence for Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum". J. clin. Invest. 59/ 735 (1977)
27. Bowie, W.R. "Seven to ten day antimicrobial regimens for Chlamydia trachomatis cervical infection. Clin. Res. 28/ 43- 49 (1980)
28. Bowie, W.R. "Therapy for nongonococcal urethritis: Double-blind randomized comparison of two doses and two

durations of minocycline". Ann. Inter. Med. 95/ 306- 309 (1981)

29. Bowie, W.R. "Erradication of Chlamydia trachomatis from the urethras of men with NGU by treatment with amoxicillin". Sex. Transm. Dis. 8/ 79- 82 (1981)

30. Bowie, W.R., V. Willets, and L. Sibau. "Failure of Norfloxacin to erradicate Chlamydia trachomatis in non gonococcal urethritis". Antimicrob. Agents Chemother. 30/ 94- 97 (1986)

31. Brade, L., S. Schramck, U. Schade, and H. Brade. "Chemical, biological and immunochemical properties of the Chlamydia psittaci lipopolysaccharide". Infect. Immun. 54/ 568- 574 (1986)

32. Brade, L., M. Nurminen, P.H. Mäkelä, and H. Brade. "Antigenic properties of Chlamydia trachomatis lipopolysaccharide. Infect. Immun. 43/ 569- 572 (1985)

33. Bruce, A.W., P. Chadwick, W.S. Willett, and M. O'Shaughnessy. "The role of Chlamydiae in genitourinary disease". J. Urol. 126/ 625- 629 (1981)

34. Brunham, B.C. "Cellular immune response during uncomplicated genital infection with Chlamydia trachomatis in humans". Infect. Immun. 34, 98- 101 (1981)

35. Byrne, G.I. "Requirements for ingestion of Chlamydia psittaci by mouse fibroblast (L cells)". Infect. Immun. 14/

645-651 (1976)

36. Byrne, G.I., and J.W. Moulder. "Parasite-specified phagocytosis of Chlamydia psittaci and Chlamydia trachomatis by L and HeLa cells". Infect. Immun. 19/ 598- 606 (1978)
37. Byrne, G.I. "Kinetics of phagocytosis of Chlamydia psittaci by mouse fibroblast (L cells): Separation of the attachment and ingestion stages". Infect. Immun. 19/ 607-612 (1978)
38. Caldwell, H.D., C-C Kuo, and G.E. Kenny. "Antigenic analysis of Chlamydiae by two-dimensional immunoelectrophoresis. I. Antigenic heterogeneity between Chlamydia trachomatis and Chlamydia psittaci". J. Immunol. 115/ 963- 968 (1975)
39. Caldwell, H.D., and J. Schachter. "Antigenic analysis of the major outer membrane proteins of Chlamydia sp." Infect. Immun. 35/ 1024- 1031 (1982)
40. Caldwell, H.D., and L.J. Perry. "Neutralization of Chlamydia trachomatis infectivity with antibodies to the major outer membrane proteins". Infect. Immun. 38/ 745- 754 (1984)
41. Caldwell, H.D., and P.J. Hitchcock. "Monoclonal antibody against a genus-specific antigen of Chlamydia species: Location of the epitope on chlamydial lipopolysaccharide" Infect. Immun. 44/ 306- 314 (1984)

42. Caldwell, H.D., S. Stewart, S. Johnson, and H. Taylor. "Tear and serum antibody response to Chlamydia trachomatis antigens during acute chlamydial conjunctivitis in monkeys as determined by immunoblotting". Infect. Immun. 55/ 93- 98 (1987)
43. Cevenini, R., S. Costa, F. Rumpianesi, M. Donati, B. Guerra, R. Diana, and P. Antonini. "Cytological and histopathological abnormalities of the cervix in genital Chlamydia trachomatis infections". Br. J. Vener. Dis. 57/ 334- 337 (1981)
44. Chernesky, M.A., J.B. Mahony, S. Castraciano, M. Mores, I.O. Stewart, S.L. Landis, W. Seidelman, E.J. Sargeant, and C. Leman. "Detection of Chlamydia trachomatis antigens by enzyme immunoassay and immunofluorescence in genital specimens from symptomatic and asymptomatic men and woman". J. Infect. Dis. 154/ 141- 148 (1986)
45. Clyde, Jr. W.A., G.E. Kenny, and J. Schachter. "Cumitech 19. Laboratory diagnosis of chlamydial and mycoplasmal infections". Coordinating ed. W.L. Drew. American Society for Microbiology. Washington, D.C. (1984)
46. Dan, M. "A case of lymphogranuloma venereum of 20 years duration: Isolation of Chlamydia trachomatis from perianal lesions". Br. J. Vener. Dis. 56/ 344- 348 (1980)
47. Darougar, S., J.R. Kinnison, and B.R. Jones. "Simplified irradiated McCoy cell culture for isolation of Chlamydiae."

In R.L. Nicholson (ed). Trachoma and Related Disorders Caused by Chlamydial Agents. Excerpta Medica. Amsterdam. (1971)

48. Davidsohn, I., J.B. Henry, and D.A. Nelson. Diagnóstico clínico por el laboratorio. Ed. Salvat. (1978)

49. Davies, J.A. "Isolation of Chlamydia trachomatis from Bartholin's ducts". Br. J. Vener. Dis. 54/ 409- 415 (1978)

50. Di Giacomo, R.F., J.L. Gale, and S-P Wang. "Chlamydial infections of the male baboon urethra". Br. J. Vener. Dis. 51/ 310- 313 (1975)

51. Dhir, S.P., G.E. Kenny, and J.T. Grayston. "Characterization of the group antigen of Chlamydia trachomatis". Infect. Immun. 4/ 725- 730 (1971)

52. Dobson, R.A., J.R. O'Connor, S.A. Poulin, R.B. Kundsinn, T.F. Smith, and F.E. Came. "In vitro antimicrobial activity of roseoxacin against Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum". Antimicrob. Agents Chemother. 18/ 738- 740 (1980)

53. Dunlop, E.M.C., B.R. Jones, and S. Darougar. "Chlamydia and non-specific urethritis". Br. Med. J. 2/ 575- 577 (1972)

54. Eissenberg, L.G., P.B. Wyrick, C.H. Davies, and J.W. Rump. "Chlamydia psittaci elementary body envelopes: ingestion, and inhibition of phagolysosome fusion" Infect.

Immun. 40/ 741- 751 (1983)

55. Eschenbach, D. "Infecciones por Chlamydia".
Infectologia. 3/ 309- 310 (1982)

56. Eschenbach, D., H.M. Pollock, and J. Schachter.
"Cumitech 17. Laboratory diagnosis of female genital tract
infections". Coordinating ed. S.J. Rubin. American Society
for Microbiology. Washington, D.C. (1983).

57. Forbes, B.A., N. Bartholoma, J. Mc Millan, M. Roefaro,
L. Weiner, and L. Welych. "Evaluation of a monoclonal
antibody test to detect Chlamydia in cervical and urethral
specimens". J. Clin. Microb. 23/ 1136- 1137 (1986)

58. Forsey, T., and S. Darougar. "Acute conjunctivitis
caused by an atypical chlamydial strain: Chlamydia IOL 207".
Br. J. Ophthalmol. 64/ 409- 411 (1984)

59. Forster, R.K. "Late follow-up of patients with
neonatal inclusion conjunctivitis". Am. J. Ophthalmol. 67/
467 (1970)

60. Foulkes, S.J., R. Deighton, A.R.B. Feeney, K.C. Mohanty,
and C.W. Freeman. "Comparison of direct immunofluorescence
and cell culture for detecting Chlamydia trachomatis".
Genitourin. Med. 61/ 252- 254 (1985)

61. Frans, W.A. "In vitro activities of ciprofloxacin,
norfloxacin, piperidic acid, cinoxacin and nalidixic acid
against Chlamydia trachomatis". Antimicrob. Agents

Chemother., 25/ 123- 124 (1984)

62. Fransen, L., H. Nsanze, V. Klauss, P. van der Stuyft, L. D'Costa, R.C. Brunham, and P. Piot. "Ophthalmia neonatorum in Nairobi, Kenya: The role of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis". J. Infect. Dis. 153/ 862- 869 (1986)
63. Friis, R.R. "Interaction of L cells and Chlamydia psittaci: Entry of the parasite and host responses to its development". J. Bacteriol. 110/ 706- 721 (1972)
64. Frommell, G.T. "Chlamydial infections of mother and their infants". J. Pediatr. 95/ 28- 30 (1979)
65. Gerber, M.A., R.W. Ruan, R.C. Tilton, and S.E. Watson. "Role of Chlamydia trachomatis in acute pharyngitis in young adults". J. Clin. Microb. 20/ 993- 994 (1984)
66. Ghadirian, F.D., and H.G. Robson. "Chlamydia trachomatis genital infections". Br. J. Vener. Dis. 55/ 415- 418 (1979)
67. Goldenring, J. "Long-term vaginal carriage of Chlamydia". Lancet. I/ 804 (1987)
68. Goldmeier, D., and S. Darougar. "Isolation of Chlamydia trachomatis from throat and rectum of homosexual men". Br. J. Vener. Dis. 53/ 184- 185 (1977)
69. Goldmeier, D. "Chlamydial vulvovaginitis in a post-menopausal woman". Lancet. 2/ 476 (1981)
70. Grayston, J.T., and S-P Wang. "New knowledge of

Chlamydia and the diseases they cause". J. Infect. Dis. 132/ 87- 105 (1975)

71. Grayston, J.T., C-C Kuo, S-P Wang, and J. Altman. "A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections". N. Engl. J. Med. 315/ 161- 168 (1986)

72. Griffin, F.M. Jr., J.A. Griffin, J. Leider, and S.C. Silverstein. "Studies on the mechanism of phagocytosis. I. Requirements for circumferential attachment of particle-bound ligands to specific receptors on the macrophage plasma membrane". J. Exp. Med. 142/ 1263- 1282 (1975)

73. Griner, P.F., R.J. Mayewski, A.T. Mushlin, and P. Greenland. "Selection and interpretation of diagnostic test and procedures: Principles and applications". Ann. Intern. Med. 94/ 553- 600 (1981)

74. Gump, D.W. "Endometritis related to Chlamydia trachomatis infection". Ann. Intern. Med. 95/ 41- 66 (1981)

75. Hammerschlag, M.R. "Erythromycin ointment for ocular prophylaxis of neonatal chlamydial infection". JAMA, 244/ 2291- 2292 (1980)

76. Hammarck, B. "Bacteriological cultures from the endometrial cavity in patients with acute salpingitis". Acta Obstet.Gynecol. Scand. (Suppl) 93/ 55- 56 (1981)

77. Hameschlang, M.R., M. Cummings, B. Doraiswamy, P. Cox, and W.M. Mc Cormack. "Nonspecific vaginitis following sexual abuse in children". Pediatrics, 75/ 1028- 1031 (1985)
78. Handfield, H.H. "Differences in the therapeutic response of Chlamydia- positive and Chlamydia- negative forms of nongonococcal urethritis". J. Am. Vener. Dis. Assoc. 2/ 5- 9 (1976)
79. Harding, H.R. "The bacteria- like Chlamydiae of ornithosis and the diseases they cause". Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1/ 451- 460 (1970)
80. Harnisch, J.P., R.E. Berger, and R.E. Alexander. "Aetiology of acute epididimitis". Lancet, 1/ 819 (1977)
81. Harrison, H.R. "Chlamydia trachomatis and chronic childhood lung disease". Pediatr. Infect. Dis. 1/ 29 (1982)
82. Harrison, H.R., and E.R. Alexander. "Chlamydia trachomatis infections of the infants". In K.K. Holmes and D. Hobson (ed) Sexually Transmitted Diseases and Etiologic Agents. New York City, N.Y. pp 270- 280 (1984)
83. Hartmann, A.A., P. Elsner, and I. Wecker. "Isolation of Chlamydia trachomatis from a gonad biopsy specimen of a man with sterile pyospermia". J. Infect. Dis. 154/ 731- 733 (1986)
84. Hatch, T.P. "Competition between Chlamydia psittaci and L cells for host isoleucine pools: a limiting factor in

chlamydial multiplication". Infect. Immun. 12/ 211- 220 (1975)

85. Heessen, F.W.A., and H.L. Muyltjens. "In vitro activities of ciprofloxacin, norfloxacin, pipemidic acid, cinoxacin and nalidixic acid against Chlamydia trachomatis". Antimicrob. Agents Chemother. 26/ (1984)

86. Hein, C.W., G.E. Smart, J.A. Gray, A.D. Cumming, A.T. Lambie, I.W. Smith, and V.C. Allan. "Exposure to Chlamydia psittaci in pregnancy". Lancet. I/ 1144- 1145 (1987)

87. Hieber, J.P. "Infections due to Chlamydia". J. Pediatr. 91/ 864- 869 (1977)

88. Holmes, K.K., H.H. Handsfield, and S-P Wang. "Etiology of non-gonococcal urethritis". N. Engl. J. Med. 292/ 1199 (1975)

89. Holmes, K.K. "The Chlamydia epidemic". JAMA. 245/ 1718- 1723 (1981)

90. Horoschak, K.D., and J.W. Moulder. "Division of single host cells after infection with Chlamydia". Infect. Immun. 19/ 281- 286 (1978)

91. Howard, L.V., P.F. Coleman, B.J. England, and J.E. Herrmann. "Evaluation of chlamydiazime for the detection of genital infections caused by Chlamydia trachomatis". J. Clin. Microb. 23/ 329- 332 (1986)

92. Hunter, J. "Response to treatment of chlamydial infection of uterine cervix". Lancet, 2/ 848- 859 (1979)
93. Huss, H., D. Jungking, P. Amadio, and I. Rubinfeld. "Frequency of Chlamydia trachomatis as the cause of pharyngitis". J. Clin. Microb. 22/ 858- 860 (1985)
94. Hyypiä, T., A. Jalva, S.H. Larsen, P. Terho, and V. Hukkanen. "Detection of Chlamydia trachomatis in clinical specimens by nucleic acid spot hybridization". J. Gen. Microb. 131/ 975- 978 (1985)
95. Ito, J.I. Jr., K.A. Comess, E.R. Alexander, H.R. Harrison, C.G. Ray, J. Kiviat, and R.E. Sobonya. "Pneumonia due to Chlamydia trachomatis in an immunocompromised adult". N. Engl. J. Med. 307/ 95- 98 (1982)
96. Jacobs, N.F., E.S. Arum, and S.J. Kraus. "Nongonococcal urethritis: The role of Chlamydia trachomatis". Ann. Inter. Med. 86/ 313- 320 (1977)
97. James, S.P., A.S. Graeff, M. Zeitz, E. Kappus, and T.C. Quinn. "Cytotoxic and immuno regulatory function of intestinal lymphocytes in Chlamydia trachomatis proctitis of non human primates". Infect. Immun. 55/ 1137- 1143 (1987)
98. Javetz, E., and L. Hanna. "Subclinical infections with TRIC agents". Am. J. Ophthalmol. 63/ 1413- 1424 (1967)
99. Javetz, E. "Enfermedades causadas por clamidias". In Benson Mc Dermott (ed). Tratado de Medicina Interna.

Madrid, España. pp 312- 317 (1977)

100. Johannisson, G. "Suceptibility of Chlamydia trachomatis to antibiotics in vitro and in vivo". Sex. Transm. Dis. 6/ 50- 54 (1979)

101. Johannisson, G., G-B Löwhagen, and E. Lyncke. "Genital Chlamydia trachomatis infection in women". Obstetr. Gynecol. 56/ 671- 675 (1980)

102. Johnson, A.P., C.M. Hetherington, M.F. Osborn, B.J. Thomas, and D. Taylor- Robinson. "Experimental infection of the marmoset genital tract with Chlamydia trachomatis". Br. J. Exp. Path. 61/ 291- 295 (1980)

103. Johnson, A.P., and D. Taylor- Robinson. "Chlamydial genital tract infections. Experimental infection of the primate genital tract with Chlamydia trachomatis". Am. J. Path. 106/ 132- 135 (1982)

104. Jones. B.R., "Ocular syndromes of TRIC virus infections and their possible genital significance". Br. J. Vener. Dis. 40/ 3- 18 (1964)

105. Jones, B.R., R.A. Ravinovitch, B.P. Kalz, B.E. Ratteiger, T.S. Quinn, P. Terho, and M.A. Lapworth. "Chlamydia trachomatis in the pharynx and rectum of heterosexual patients at risk for genital infection". Ann. Intern. Med. 102/ 757- 762 (1985)

106. Joseph, T., F.E. Nano, C.F. Garon, and H.D. Calwell.

"Molecular characterization of Chlamydia trachomatis and Chlamydia psittaci plasmids". Infect. Immun. 51/ 699- 703 (1986)

107. Karam, G.H., D.H. Martin, T.R. Flotte, F.O. Bonnarens, J.R. Joseph, T.F. Mroczkowski, and W.D. Johnson. "Asymptomatic Chlamydia trachomatis infections among sexually active men". J. Infect. Dis. 154/ 900- 903 (1986)

108. Kaye, D. "Enfermedades bacterianas". In Beeson- Mc Dermott (ed). Tratado de Medicina Interna. Madrid, España. pp 383- 387 (1977)

109. Keat, A., B. Thomas, J. Dixey, M. Osborn, C. Sonnex, D. Taylor- Robinson. "Chlamydia trachomatis and reactive arthritis: The missing link". Lancet. I/ 72- 74 (1987)

110. Kellogg, K.R., K.D. Horoschak, and J.W. Moulder. "Toxicity of a low and moderate multiplicities of Chlamydia psittaci for mouse fibroblasts (L cells)". Infect. Immun. 18: 531- 541 (1977)

111. Kiviat, N.B., J.A. Paavonen, J. Brockway, C.W. Critchlow, R.C. Brunham, C.E. Stevens, W.E. Stamm, C-C Kuo, T. De Rouen, and K.K. Holmes. "Cytologic manifestations of cervical and vaginal infections. I. Epithelial and inflammatory cellular changes". JAMA, 253/ 988- 996 (1985)

112. Kiviat, N.B., M. Peterson, E. Kinney- Thomas, M. Tam, W.E. Stamm, and K.K. Holmes. "Cytologic manifestations of cervical and vaginal infections. II. Confirmation of

Chlamydia trachomatis infection by direct immunofluorescence using monoclonal antibodies". JAMA, 253/ 997- 1000 (1985)

113. Komanoff, A.L., M.D. Aronson, and J. Schachter. "Chlamydia trachomatis infection in adults with community-acquired pneumonia". J. Am. Med. Assoc. 245/ 1319- 1322 (1981)

114. Komanoff, A.L., M.D. Aronson, T.M. Pass, C.T. Ervin, and W.T. Branch Jr. "Serologic evidence of chlamydial and Mycoplasmal pharyngitis in adults". Science, 222/ 927- 929 (1983)

115. Krech, T., D. Gerhard- Fsadni, N. Hofmann, and S.M. Miller. "Interference of Staphylococcus aureus in the detection of Chlamydia trachomatis by monoclonal antibodies". Lancet, I/ 1161- 1162 (1985)

116. Kuo, C-C. "Primary isolation of TRIC organisms in HeLa- 229 cells treated with DEAE- dextran" J. Infect. Dis. 125/ 665- 669 (1972)

117. Kuo, C-C, and T. Grayston. "Interaction of Chlamydia trachomatis organisms and HeLa- 229 cells". Infect. Immun. 13/ 1103- 1109 (1976)

118. Kuo, C-C. "Antimicrobial activity of several antibiotics and a sulfonamide against Chlamydia trachomatis organisms in organ culture". Antimicrob. Agents Chemother. 12/ 80- 84 (1977)

119. Kuo, C-C. "Interactions of Chlamydia trachomatis and mouse peritoneal macrophages". Schlessinger, Microbiology. American Society for Microbiology. pp 116- 119 (1979)
120. Kuo, C-C, and E.Y. Chi. " Ultrastructural study of Chlamydia trachomatis surface antigens by immunogold staining with monoclonal antibodies". Infect. Immun. 55/ 1324- 1328 (1987)
121. Kurintsky, J.N., J. Schachter, C.V. Broome, H.W. Wilkinson, and H. Wulff. "Assessment of the microimmunofluorescence test for antibodies to Chlamydia trachomatis in adults with respiratory disorders". J. Infect. Dis. 148/ 1167- 1168 (1983)
122. Lee, C.K. "Interaction between a trachoma strain of Chlamydia trachomatis and mouse fibroblasts (Mc Coy cells) in the absence of centrifugation". Infect. Immun. 31/ 584- 591 (1981)
123. Lesseps, A., and A. Kenney. "Simultaneous treatment for sexual partners of men with non- specific urethritis". Lancet. I/ 1216 (1986)
124. Levine, J.S. "Chronic proctitis in male homosexuals due to lymphogranuloma venereum". Gastroenterology. 79/ 563- 565 (1980)
125. Levy. N.J. "Wheat germ agglutinin blockage of chlamydial attachment sites: Antagonism by N- Acetil- D-

Glucosamine". Infect. Immun. 25/ 946- 953 (1979)

126. Lipkin, E.S., J.V. Moncada, M.A. Shafer, T.E. Wilson, and J. Schachter. "Comparison of monoclonal antibody staining and culture in diagnosing cervical chlamydial infection". J. Clin. Microb. 23/ 114- 117 (1986)

127. Lucero M.E., and C-C Kuo. "Neutralization of Chlamydia trachomatis cell culture infection by serovar specific monoclonal antibodies". Infect. Immun. 50/ 595- 597 (1985)

128. Lycke, E. "The risk of transmission of genital Chlamydia trachomatis infection in less than that of genital Neisseria gonorrhoeae infection". Sex. Transm. Dis. 7/ 6- 8 (1980)

129. Mahony, J.B., and M.A. Chernesky. "Effect of swab type and storage temperature on the isolation of Chlamydia trachomatis from clinical specimens". J. Clin. Microb. 22/ 865- 867 (1985)

130. Makino, S., H.M. Jenkin, H.M. Yu, and D. Townsend. "Lipid composition of Chlamydia psittaci grown in mouse kidney cells in defined medium". J. Bacteriol. 103/ 62- 70 (1970)

131. Manire, G.P., and A. Tamura. "Preparation and chemical composition of the cell walls of mature infectious dense forms of meningopneumonitis organisms". J. Bacteriol. 94/ 1173- 1183 (1967)

132. Manire, G.P., and P.B. Wyrick. "Cell envelopes of chlamydiae: adaptation for intracellular parasitism". Schlessinger. Microbiology. American Society for Microbiology. pp 11- 115 (1979)

133. Mardh, P.A. "Colonization of pregnant and puerperal women and neonates with Chlamydia trachomatis". Br. J. Vener. Dis. 56/ 96- 99 (1980)

134. Mardh, P.A. "Endometritis caused by Chlamydia trachomatis". Br. J. Vener. Dis. 57/ 191- 193 (1981)

135. Martin, D.H., L. Koutsky, and D.A. Eschenbach. "Premature and perinatal mortality in pregnancies by maternal Chlamydia trachomatis". JAMA. 247/ 1585- 1588 (1982)

136. Mara, L. de la, E. Peterson, J.M. Goebel, C.W. Fennie, and C. W. Czarniecki. "Interferon- induced inhibition of Chlamydia trachomatis: dissociation from antiviral and antiproliferative effects". Infect. Immun. 47/ 719- 722 (1985)

137. Mc Chesney, J.A., A. Zedd, and H. Ling. "Acute urethritis in male college students". JAMA. 226/ 37- 41 (1973)

138. Mc Cormack, W.M., S. Alpert, D.E. Mc Comb, E.L. Nichols, D.Z. Semine, and S.H. Zinner. "Fifteen- month follow- up study of women infected with Chlamydia trachomatis". N. Engl. J. Med. 300/ 123- 125 (1979)

139. Mc Millan, A. R.G. Sommerville, and F.M.K. Mc Kie. "Chlamydial infection in homosexual men: Frequency of isolation of Chlamydia trachomatis from the urethra, ano-rectum, and pharynx". Br. J. Vener. Dis. 57/ 47- 49 (1981)
140. Megran, D.W., H.G. Stiver, and W.R. Bowie. "Complement-activation and simulation of chemotaxis by Chlamydia trachomatis". Infect. Immun. 49/ 670- 673 (1985)
141. Menke, H.E. "Treatment of lymphogranuloma venereum with rifampicin". Br. J. Vener. Dis. 55/ 379- 383 (1979)
142. Meyers, J.D., R.C. Hartman, and W.E. Stamm. "Chlamydia trachomatis infection as a cause of pneumonia after human bone marrow transplantation". Transplantation. 36/ 130- 134 (1983)
143. Møller, R.B., and E.A. Freudt. "Experimental infection of the genital tract of female rhesus monkeys by Mycoplasma hominis: Effects of different routes of infection". Infect. Immun. 26/ 1123- 1128 (1979)
144. Møller, B.R., L. Weström, S. Ahrens, K.T. Ripa, L. Svensson, C. Von Mecklenburg, H. Henrikson, and P.A. Ma. "Chlamydia trachomatis infection of the Fallopian tubes. Histological Findings in two patients". Br. J. Vener. Dis. 55/ 422- 428 (1979)
145. Moncada, J.V., J. Schachter, and C. Wofsy. "Prevalence of Chlamydia trachomatis urethral infection in patients with

acquired immune deficiency syndrome". J. Clin. Microb. 23/
986 (1986)

146. Mordhorst, C.H. "Studies on oculo-genital TRIC agents
isolated in Denmark". Am. J. Ophthalmol. 63/ 1282- 1288
(1967)

147. Mordhorst, C.H. "Clinical epidemiology of oculo-genital
Chlamydia infection". In D. Hobson and K.K. Holmes (ed).
Nongonococcal Urethritis and Related Infections. American
Society for Microbiology. Washington, D.C. pp 126- 131
(1977)

148. Morse, S.A., and S.R. Johnson. "Antimicrobial
resistance among sexually transmitted pathogens". ASM News.
53/ 261- 264 (1987)

149. Moss, T.R., A. Nicholls, P. Viercant, S. Gregson, and
J. Hawkswell. "Chlamydia trachomatis and infertility".
Lancet. II/ 281- 282 (1986)

150. Moulder, J.W. "Intracellular parasitism: Life in an
extreme environment". J. Infect. Dis. 130/ 300- 306 (1974)

151. Moulder, J.W. "Interaction of Chlamydiae with host
cells". Schlessinger. Microbiology. American Society for
Microbiology. pp 105- 110 (1979)

152. Murray, A., and M.E. Ward. "Control mechanisms
governing the infectivity of Chlamydia trachomatis for HeLa
cells: the role of Calmodulin". J. Gen. Microb. 130/ 193-

201 (1984)

153. Newhall, W.J., V.B. Batteiger, and R.B. Jones. "Analysis of the human serological response to proteins of Chlamydia trachomatis". Infect. Immun. 38/ 1181- 1189 (1982)
154. Newhall, W.J., P. Terho, C.E. Wilde III, B.E. Batteiger, and R.B. Jones. "Serovar determination of Chlamydia trachomatis isolates by using type-specific monoclonal antibodies". J. Clin. Microb. 23/ 333- 338 (1986)
155. Newhall, W.J. "Biosynthesis and disulfide cross-linking of outer membrane components during the growth cycle of Chlamydia trachomatis". Infect. Immun. 55/ 162- 168 (1987)
156. O'Dowd, T.C., J.A. Munro, and D. Porter. "Chlamydia trachomatis infection in women: A case for more action?". Lancet. I/ 1215- 1216 (1986)
157. Oriel, J.D., P. Reeve, and B.J. Thomas. "Infection with Chlamydia group A in men with urethritis due to Neisseria gonorrhoeae". J. Infect. Dis. 131/ 376 (1975)
158. Oriel, J.D., and G.C. Ridgway. "Genital infection by Chlamydia trachomatis". E. Arnold (ed). London, Engl. (1982)
159. Osoba, A.O. "Sero-epidemiological study of lymphogranuloma venereum in Western Nigeria". Afr. J. Med. Sci. 6/ 125- 129 (1977)

160. Paavonen, J., P. Saikku, E. Vesterinen, B. Meyer, L. Vartiainen, and E. Saksela. "Genital chlamydial infections in patients attending a gynaecological outpatient clinic". Br. J. Vener. Dis. 54/ 257- 261 (1978)
161. Paavonen, J.A., P. Saikku, E. Vesterinen, and P. Lehtovirta. "Infertility and cervical Chlamydia trachomatis infections". Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58/ 301- 303 (1979)
162. Paavonen, J.A. "Treatment of NGM with trimethoprim-sulphadiazine and with placebo: A double-blind partner-controlled study". Br. J. Vener. Dis. 56/ 101- 104 (1980)
163. Patton, D.L., C-C Kuo, S-P Wang, and S.A. Halbert "Distal tubal obstruction induced by repeated Chlamydia trachomatis salpingeal infections in pig-tailed macaques". J. Infect. Dis. 155/ 1292- 1299 (1987)
164. Perine, P.L. "Diagnosis and treatment of lymphogranuloma venereum in Ethiopia". In Current Chemotherapy and Infectious Diseases. American Society for Microbiology, pp 1280- 1282 (1980)
165. Phillips, R.S., M.D. Aronson, W.C. Taylor, and C. Safran. "Should test for Chlamydia trachomatis cervical infection be done during routine gynecologic visits?". Ann. Intern. Med. 107/ 188- 194 (1987)
166. Finski, C.M. "Monoclonal antibodies: progress is slow but sure". N. Engl. J. Med. 315/ 704 (1986)

167. Prentice, M.J. "Non-specific urethritis: A placebo-controlled trial of minocycline in conjunction with laboratory investigations". Br. J. Vener. Dis. 52/ 269- 274 (1976)
168. Pedro- Pons, A., P. Farreras, A. Foz. "Enfermedades infecciosas". In A. Pedro- Pons (ed) Tratado de patología y clínica médicas. Barcelona, España. pp 794- 807 (1985)
169. Quinn, T.C., S.E. Goodell, and E. Merklichian. "Chlamydia trachomatis proctitis". N. Engl. J. Med. 305/ 195- 200 (1981)
170. Quinn, T.C., H.R. Taylor, and J. Schachter. "Experimental proctitis due to rectal infection with Chlamydia trachomatis in non human primatis". J. Infect. Dis. 154/ 833- 841 (1986)
171. Rees, M.F., I.A. Tait, and D. Hobson. "Chlamydia in relation to cervical infection and pelvic inflammatory disease". In D. Hobson and K.K. Holmes (ed). Nongonococcal Urethritis and Related Infections. Lake Placid, N.Y. (1976)
172. Rees, E., I.A. Tait, D. Hobson, R.E. Byng, and F.W.A. Johnson. "Neonatal conjunctivitis caused by Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis". Br. J. Vener. Dis. 53/ 173- 179 (1977)
173. Reeve, P., J. Owen, and J.D. Ornel. "Laboratory procedures for the isolation of Chlamydia trachomatis from

the human genital tract". J. Clin. Pathol. 28/ 910- 914 (1975)

174. Rein, M.F. "Urethritis: Sexually transmitted diseases" In G.L. Mandell, R.G. Douglas Jr., J.E. Bennett (eds) Principles and Practice of Infectious diseases. New York City, pp 971- 996 (1983)

175. Register, K.B., P.A. Morgan, and P.B. Wyrick. "Interaction between Chlamydia spp. and human polymorphonuclear leukocytes in vitro". Infect. Immun. 52/ 664- 670 (1984)

176. Rettig, P.J., and J.D. Nelson. "Genital tract infection with Chlamydia trachomatis in prepubertal children". J. Pediatr. 99/ 206- 210 (1981)

177. Richmond, S.J., A.L. Hilton, and S.K.R. Clarke. "Chlamydial infection: role of Chlamydia subgroup A in non-gonococcal and post-gonococcal urethritis". Br. J. Vener. Dis. 48/ 437- 444 (1972)

178. Richmond, S.J., and E.O. Caul. "Single- antigen indirect immunofluorescence test for screening venereal disease clinical populations for chlamydial antibodies". In K.K. Holmes and D. Hobson (ed). Nongonococcal Urethritis and Related Infections. American Society for Microbiology, Washington, D.C. pp 259- 265 (1977)

179. Richmond, S.J. "Antibodies to Chlamydia trachomatis in

cervicovaginal secretions: relation to serum antibodies and current chlamydial infection". Sex., Transm. Dis. 7/ 11- 17 (1980)

180. Ridgway, G.L. "A method for testing the antibiotic susceptibility of Chlamydia trachomatis in a cell culture system". J. Antimicrob. Chemother. 2/ 71- 79 (1976)

181. Ripa, K.T., and P.A. Mardh. "New simplified culture technique for Chlamydia trachomatis". In K.K. Holmes and D. Hobson (ed). Nongonococcal Urethritis and Related Infections. American Society for Microbiology. pp 323- 327 (1977)

182. Ripa, K.T. "Chlamydia trachomatis cervicitis in gynecologic patients". Obstet., Gynecol. 52/ 698- 702 (1978)

183. Rodriguez, A. "Avances recientes en infecciones por Chlamydia". Infectologia, 3/ 195- 201 (1982)

184. Rogers, D.E. "Enfermedades producidas por clamidiosis: Psitacosis". In Reason and Mc Dermott (ed). Tratado de Medicina Interna. Madrid, España. pp 317- 319 (1977)

185. Rompalo, A.M., C.B. Price, P.L. Roberts, and W.E. Stamm. "Potential value of rectal- screening cultures for Chlamydia trachomatis in homosexual men". J. Infect. Dis. 153/ 888- 892 (1986)

186. Rothburn, M.M., H. Mallinson, and K.J. Mutton. "False positive ELISA for Chlamydia trachomatis recognised by

atypical morphology on fluorescent staining". Lancet, II/ 982- 983 (1986)

187. Rowe, S.D., E.Z. Aicardi, C.R. Dawson, and J. Schachter. "Purulent ocular discharge in neonates: significance of Chlamydia trachomatis". Pediatrics, 63/ 628-632 (1979)

188. Sacks, D.L., and A.B. Mac Donald. "Isolation of a type-specific antigen from Chlamydia trachomatis by sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis". J. Immunol. 122/ 136- 140 (1979)

189. Santos, J.I. "Enfermedades transmitidas por contacto sexual (segunda parte)". Infectologia, 2/ 157- 172 (1982)

190. Saltz, G.R., D.C. Linnemann Jr. R.R. Brookman, and J.L. Rauh. "Chlamydia trachomatis cervical infection in female adolescents". J. Pediatr. 98/ 981- 985 (1981)

191. Schachter, J., L. Lun, F.A. Gooding, and B. Ostler. "Pneumonitis following inclusion blennorrhoea". J. Pediatr. 87/ 779- 780 (1975)

192. Schachter, J., L. Hanna, E.C. Hill, S. Massad, C.W. Sheppard, J.E. Conte Jr., S.N. Cohen, and K.F. Meyer. "Are Chlamydial infections the most prevalent venereal disease?". JAMA, 231/ 1252- 1255 (1975)

193. Schachter, J. "Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma venereum-Trachoma group)". In Lennette E.H.

(ed) Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology. Washington D.C. pp 856- 868 (1975)

194. Schachter, J. "Lymphogranuloma venereum and other nonocular: Chlamydia trachomatis infections". In D.D. Hobson and K.K. Holmes (ed). Nongonococcal Urethritis and Related Infections. American Society for Microbiology. Washington, D.C. pp 91- 97 (1977)

195. Schachter, J. "Chlamydial infections". N. Engl. J. Med. 298/ 428-, 490-, 540- (1978)

196. Schachter, J. and C.R. Dawson. "Psittacosis-Lymphogranuloma venereum agents/ TRIC agents". In E.H. Lennette and N.J. Schmidt (ed). Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. Am. Publ. Health Assoc. pp 1021- 1059 (1979)

197. Schachter, J., and H.H. Caldwell. "Chlamydiae". Ann. Rev. Microb. 34/ 285- 309 (1980)

198. Schachter, J., and M. Grossman. "Chlamydial infections". Ann. Rev. Med. 32/ 45- 61 (1981)

199. Schachter, J. "Confirmatory serodiagnosis of lymphogranuloma venereum, proctitis may yield false-positive results due to other chlamydial infections of the rectum". Sex. Transm. Dis. 8/ 28- 30 (1981)

200. Schachter, J., M. Grossman, and P.H. Azimi. "Serology of Chlamydia trachomatis in infants". J. Infect. Dis. 146.

530- 53 (1982)

201. Schachter, J., R.L. Sweet, M. Grossman, D. Landers, M. Robbie, and E. Bishop. "Experience with the routine use of erythromycin for chlamydial infections in pregnancy". N. Engl. J. Med. 314/ 276- 279 (1986)

202. Schachter, J. "Rapid diagnosis of sexually transmitted diseases- speed has a price". Diag. Microb. Infect. Dis. 4/ 185- 189 (1986)

203. Schachter, J. "Chlamydia psittaci- "Reemergence" of a forgotten pathogen". N. Engl. J. Med. 315/ 189- 191 (1986)

204. Segura, J.W., T.F. Smith, and L.A. Weed. "Chlamydia and non specific urethritis". J. Urol. 117/ 720- 729 (1977)

205. "Sexually transmitted diseases: extract from the annual report of the chief medical officer of the Department of Health and Social Security for the year 1972". Br. J. Vener. Dis. 50/ 73- 79 (1974)

206. Shafer, M.A., V. Prager, J. Shalwitz, E. Vaughan, B. Moscicki, R. Brown, C. Wibbelsman, and J. Schachter. "Prevalence of urethral Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae among asymptomatic, sexually active adolescent boys". J. Infect. Dis. 156/ 223- 224 (1987)

207. Shanahan, D., and B. Gau. "Chlamydial Fitz- Hugh/ Curtis syndrome". Lancet, I/ 1216 (1986)

208. Smith, T.F., and L.A. Weed. "Evaluation of calcium

alginate-tipped aluminum swabs transported in culettes containing ampules of 2-sucrose phosphate medium for recovery of Chlamydia trachomatis". J. Clin. Pathol. 30/ 213- 215 (1983).

209. Sn Joaquin, V.H., P.J. Retting, J.Y. Newton, and M.I. Marks. "Prevalence of Chlamydial antibodies in children". Am. J. Dis. Child. 136/ 425- 427 (1982)

210. Sn Joaquin, V.H., and P.J. Retting. "Role of Chlamydia trachomatis in upper-respiratory tract infection in children". J. Infect. Dis. 154/ 193 (1986)

211. Söderlund, G., and E. Kihlström. "Attachment and internalization of a Chlamydia trachomatis. Lymphogranuloma venereum strain by Mc Coy cells: kinetics of infectivity and effect of lectins and carbohydrates". Infect. Immun. 42/ 930- 935 (1983)

212. Sowmini, C.N. "Minocycline in the treatment of lymphogranuloma venereum". J. A. Vener. Dis. Assoc. 2/ 19- 21 (1976)

213. Stamm, W.E. "Causes of acute syndrome in women". N. Engl. J. Med. 303/ 409 (1980)

214. Stamm, W.E., M.R. Tam, M. Koester, and L. Cies. "Detection of Chlamydia trachomatis inclusion in Mc Coy cell cultures with fluorescein-conjugates monoclonal antibodies". J. Clin. Microb. 17/ 666- 668 (1983)

215. Stamm, W.E., and K.K. Holmes. "Chlamydia trachomatis infections of the adult". In D. Hobson and K.K. Holmes (ed). Sexually Transmitted Diseases and Etiologic Agents. New York City, N.Y. pp 258- 270 (1984)
216. Stenberg, K., and P.A. Mardh " Persistent neonatal chlamydial infection in a 6- year- old girl" Lancet, II/ 1278- 1279 (1986)
217. Stenberg, K., and P.A. Mardh "Long- term vaginal carriage of Chlamydia?". Lancet, I/ 804 (1987)
218. Stephens, R.S., M.R. Jam, C-C Kuo, and R.C. Nowinski. "Monoclonal antibodies to Chlamydia trachomatis: antibody specificitions and antigen characterization". J. Immunol. 128/ 1083- 1089 (1982)
219. Stirling, P., and S. Richmond. "The developmental cycle of Chlamydia trachomatis in Mc Coy cells treated with cytochalasin B". J. Gen. Microb. 100/ 31- 42 (1977)
220. Swenson, C.E., E. Donegan, and J. Schachler. "Chlamydia trachomatis- induced salpingitis in mice". J. Infect. Dis. 148/ 1101- 1107 (1983)
221. Tack, K.S. "Isolation of Chlamydia trachomatis from the lower respiratory tract of adults" Lancet, I/ 116 (1980)
222. Jam, M.R., W.E. Stamm, H.H. Handsfield, R. Stephens, C-C Kuo, K.K. Holmes, K. Ditzemberger, M. Krieger, and P. Nowinski. "Culture independent diagnosis of Chlamydia

trachomatis using monoclonal antibodies". N. Engl. J. Med.
310/ 1146- 1150 (1984)

223. Taylor- Robinson, D., G.W. Csonka, and M.J. Prentice.
"Chlamydial and ureaplasma- associated urethritis". Lancet.
1/ 903- 914 (1977)

224. Terho, P. "Chlamydia trachomatis in non- specific
urethritis". Br. J. Vener. Dis. 54/ 251- 256 (1978)

225. Thambar I.V. "Double- Blind comparison of two regimens
in the treatment of NGU". Br. J. Vener. Dis. 55/ 284- 287
(1979)

226. Thelin, I. "Contact tracing in patients with genital
chlamydial infection". Br. J. Vener. Dis. 56/ 259 (1980)

227. Thomas, B.J., P. Reeve, and J.D. Oriel. "Simplified
serological test for antibodies to Chlamydia trachomatis".
J. Clin. Microb. 4/ 6- 10 (1976)

228. Thomas, D.J., R.T. Evans, G.R. Hutchinson, and D.
Taylor- Robinson. "Early detection of chlamydial inclusions
combining the use of cycloheximide- treated Mc Coy cells
and immunofluorescence staining". J. Clin. Microb. 6/ 285-
292 (1977)

229. Thygeson, P. "Histological review of oculogenital
disease". Am. J. Ophthalmol. 71/ 975- 985 (1971)

230. Tjiam, J.H., E.v.M. van Heijst, J.C. de Roo, A. de

Beer, T. van Joost, M.F. Michel, and E. Stolz. "Survival of Chlamydia trachomatis in different transport media and at different temperatures: diagnostic implications". Br. J. Vener. Dis. 60/ 92- 94 (1984)

231. Tjiam, K.H., B.Y.M. van Heijst, A. van Zuuren, J.H.T. Wagenvoort, T. van Joost, E. Stolz, and M.F. Michel. "Evaluation of an enzyme immunoassay for the diagnosis of chlamydial infections in urogenital specimens". J. Clin. Microb. 23/ 752- 754 (1986)

232. Uyeda, C.T., P. Welborn, N. Ellison- Birang, K. Shunk, and B. Tsourse. "Rapid diagnosis of chlamydial infections with the MicroTrak direct test". J. Clin. Microb. 20/ 948- 950 (1984)

233. van Ulsen, J., A. van Zuuren, Jan der Horst, K.H. Tjiam, B.Y.M. van Heijst, M.F. Michel, R.V.W. van Eyk, T. van Joost, and E. Stolz. "Solid phase enzyme immunoassay for detection of Chlamydia trachomatis". Eur. J. Clin. Microb. 4/ 397- 399 (1985)

234. Vaughan- Jackson, J.D., E.M.C. Dunlop, S. Darougar, J.D. Trehanis, and D. Taylor- Robinson. "Urethritis due to Chlamydia trachomatis". Br. J. Vener. Dis. 53/ 180- 183 (1977)

235. Wager, G.P., D.H. Martin, and L. Koutsky. "Puerperal infectious morbidity: relationship to route of delivery and to antepartum Chlamydia trachomatis infection". Am. J.

Obstet. Gynecol. 138/ 1028- 1033 (1980)

236. Wang, S-P., and J.T. Grayston. "Immunologic relationship between genital TRIC, lymphogranuloma venereum and related organisms in a new microtiter indirect immunofluorescence test". Am. J. Ophthalmol. 70/ 367- 374 (1970)

237. Wang, S-P., J.T. Grayston, E.R. Alexander, and K.K. Holmes. "A simplified microimmunofluorescence test with trachoma- lymphogranuloma venereum (Chlamydia trachomatis) antigens for use as a screening test for antibody". J. Clin. Microb. 1/ 250- 255 (1975)

238. Wang, S-P., C-C Kuo, R.C. Barnes, R.S. Stephens, and J.T. Grayston. "Immunotyping of Chlamydia trachomatis with monoclonal antibodies". J. Infect. Dis. 152/ 791- 800 (1985)

239. Ward, M.E., and H. Salari. "Control mechanisms governing the infectivity of Chlamydia trachomatis for HeLa cells: Modulation by cyclic nucleotides, prostaglandins and calcium". J. Gen. Microb. 128/ 639- 650 (1982)

240. Ward, M.E., and A. Murray. "Control mechanisms governing the infectivity of Chlamydia trachomatis for HeLa cells: Mechanisms of endocytosis". J. Gen. Microb. 130/ 1765- 1780 (1984)

241. Watanakunakorn, C., and D.H. Levy. "Pharyngitis and urethritis due Chlamydia trachomatis". J. Infect. Dis. 147/ 364 (1983)

242. Waugh, M.A., and K.C. Nayyar. "Triple tetracycline (Detelco) in the treatment of chlamydial infection of the female genital tract". Br. J. Vener. Dis. 53/ 96- 99 (1977)
243. Wentworth, B.B., P. Bonin, and K.K. Holmes. "Isolation of viruses, bacteria and other organisms from venereal disease clinic patients: Methodology and problems associated with multiple isolation". Health Lab. Sci. 10/ 75 (1973)
244. Wentworth, B.B., and E.R. Alexander. "Isolation of Chlamydia trachomatis by use of 5- yodo- 2- deoxyuridine treated cells". Appl. Microb. 27/ 910- 916 (1974)
245. Westrom, L., P.A. Mardh. "Chlamydial salpingitis". Br. Med. Bull. 39/ 145- 150 (1983)
246. Willcox, R.R. "Triple tetracycline" in the treatment of nongonococcal urethritis in males". Br. J. Vener. Dis. 48/ 137- 142 (1972)
247. Williams, T., A.C. Maniar, R.C. Brunham, and S.W. Hammond. "Identification of Chlamydia trachomatis by direct immunofluorescence applied in specimens originating in remote areas". J. Clin. Microb. 22/ 1053- 1054 (1985)
248. Williams, W.J., E. Brutler, A.J. Enslev, and R.W. Pundles. "Hematologia". Ed. Salvat. (1975)
249. Williams, D.M., J. Schachter, and B. Grubbs. "Role of natural killer cells in infection with the guinea pneumonitis

agents (murine Chlamydia trachomatis)". Infect. Immun. 55/
223- 226 (1987)

250. Wølner- Hanssen, P. "Perihepatitis in chlamydial
salpingitis". Lancet. 1/ 901 (1980)

251. Wølner- Hanssen, P., and P.A. Mardh. "In vitro test of
the adherence of Chlamydia trachomatis to human
spermatozoa". Fertil Steril. 42/ 102 (1984)

252. Wyrick, P.B., E.A. Brownridge, and B.E. Ivins.
"Interactions of Chlamydia psittaci with mouse peritoneal
macrophages". Infect. Immun. 19/ 1054- 1067 (1975)

253. Yong, E.C., S.J. Klebanoff, and C-C Kuo. "Toxic
effects of polymorphonuclear leukocytes on Chlamydia
trachomatis". Infect. Immun. 37/ 422- 426 (1982)