

**Título:** Infertilidad femenina asociada a infección por Chlamydia trachomatis.

**Autor:** Guillermo José Bejarano Wagner.

**Coautores:** Hurtado W, Vásquez D.

**Resumen:**

**Antecedentes:** La infección por Chlamydia trachomatis es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en todo el mundo y es una causa importante de infertilidad en mujeres debido a que produce obstrucción de las trompas de Falopio. Tratar esta infección a tiempo reduciría la infertilidad y el daño que produce en el tracto reproductor femenino. A pesar de esto, no se cuenta con datos de infertilidad femenina asociada a infección por C. trachomatis en Ecuador.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de infección por C. trachomatis en mujeres infértiles y asociarla al tipo de infertilidad, antecedente de abortos, pronóstico reproductivo y alteraciones en el espermatograma de la pareja sexual. Justificar la necesidad de realizar un monitoreo de rutina en mujeres sexualmente activas para realizar un tratamiento oportuno.

**Métodos:** Se determinó la prevalencia de la infección por C. trachomatis en 101 mujeres en edad reproductiva con deseos de fertilidad durante los años 2012 y 2013. Se realizó la detección de anticuerpos IgM e IgG por ELISA, y se asoció su presencia con las distintas variables del estudio.

**Ambiente y diseño:** Estudio transversal y analítico realizado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil.

**Resultados:** Se encontró una prevalencia de 65,35%. La asociación de la infección con las variables no fue estadísticamente significativa, con la excepción de las alteraciones en el espermatograma de la pareja sexual.

**Conclusiones:** La prevalencia de infección por *C. trachomatis* en mujeres infértiles es alta. Se recomienda implementar en Ecuador un monitoreo de rutina para diagnosticar y tratar la infección de manera oportuna y evitar que se vuelva crónica.

**Palabras clave:** *Chlamydia trachomatis*, infertilidad, enfermedad de transmisión sexual.

**Abstract:**

**Background:** *Chlamydia trachomatis* infection is the most common sexually transmitted disease around the world and is a major cause of infertility in women due to the obstruction of the Fallopian tubes that it produce. Treating the infection at the appropriate time could reduce infertility and the damage in the female reproductive system. However, the data which pertains to infertility attributed to the *C. trachomatis* infection is limited in Ecuador.

**Aims:** To determine the prevalence of *C. trachomatis* infection in infertile women and associate it to the type of infertility, miscarriage history, reproductive status in the

future and spermiogram variations in the sexual partner. To establish the need of implementing the routine early diagnosis and opportune treatment of the infection.

**Method:** Prevalence of *C. trachomatis* infection was detected in 101 women in reproductive age between 2012 and 2013. Antibodies IgM and IgG were detected by ELISA, and their presence was associated to the different variables of the study.

**Setting and Design:** The present cross-sectional study was carried out at “Teodoro Maldonado Carbo” Hospital in Guayaquil city.

**Results:** A prevalence of 65,35% was found. The association between the infection and the variables was not statistically significant, with the exception on the spermiogram variations in the sexual partner.

**Conclusions:** Prevalence of *C. trachomatis* infection in infertile women is high. Implementation of routine screening programs to diagnose and treat the infection at the appropriate time is recommended.

**Keywords:** *Chlamydia trachomatis*, infertility, sexually transmitted disease.

## **Introducción:**

En la última década la infección por la endobacteria *Chlamydia trachomatis* se ha convertido en la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más frecuente en todo el mundo <sup>(1, 2, 5, 14)</sup>, especialmente entre adultos jóvenes <sup>(7)</sup>. En las mujeres, la bacteria asciende por el tracto reproductor femenino y puede ocasionar uretritis, cervicitis, bartolinitis, sangrado uterino irregular, salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica <sup>(1,</sup>

2, 5, 6, 8, 9, 18). Este microorganismo es responsable de provocar daños en el endometrio, en el tejido fetal (3, 4, 21) y en los cilios de las trompas de Falopio, ocasionando la obstrucción de las mismas (1, 8, 12), lo que aumenta el riesgo de embarazos ectópicos, abortos espontáneos e infertilidad (1, 2, 3, 5, 6, 9, 17). También aumenta el riesgo de adquirir infecciones por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (25) y virus papiloma humano (VPH) (1, 15, 16). En el hombre puede provocar epididimitis, prostatitis, alteraciones en la estructura espermática, así como la formación de anticuerpos antiespermatozoides, lo que puede ser causa de infertilidad (1, 14). En un alto porcentaje de los casos, la infección cursa de manera asintomática (5, 6, 7, 10). Cerca de un 70 - 75 % de las mujeres (1, 5, 15) y un 50% de los hombres no reportan ningún tipo de síntoma mientras tienen la infección (1), así puede pasar desapercibida y convertirse en crónica por más de 20 años (1, 2), transformándose en un serio problema para muchas mujeres, ya que a partir de los 35 años de edad la posibilidad de quedar embarazada disminuye de manera considerable (24, 26).

Existen varios factores de riesgo para adquirir la infección por *C. trachomatis*, entre los que están: personas con edades comprendidas entre los 15 y 24 años, ser una persona soltera sexualmente activa, tener múltiples compañeros sexuales, usar anticonceptivos orales o dispositivos intrauterinos, tener historia previa de ETS, flujo vaginal y dolor abdominal (1, 15, 22).

Los problemas de infertilidad son considerados graves para las parejas que consideran que ser padres es una aspiración esencial para su vida (1). No poder tener hijos puede causar una depresión fuerte, de una intensidad similar a la que sienten las personas cuando les notifican que tienen cáncer; pero el problema no es individual, sino que ocasiona consecuencias psicosociales muy negativas para la pareja, como ansiedad, comportamiento depresivo, sentimiento de culpa y aislamiento social (1, 11).

Prevenir esta ETS o detectarla a tiempo en la población expuesta como se realiza en varios países desarrollados <sup>(5, 6, 13, 23)</sup>, para realizar un tratamiento oportuno, reduciría la infertilidad femenina, y no solo evitaría los daños biológicos ocasionados por *C. trachomatis* a la mujer, sino también los daños psicosociales para la pareja, ocasionados por ser catalogados como una “pareja infértil” <sup>(11,15, 19, 20)</sup>.

No existen en Ecuador estudios que hayan determinado la prevalencia de la infección por *C. trachomatis*, ni la prevalencia de mujeres infértiles; mucho menos la asociación entre infertilidad e infección por *C. trachomatis*. Es por este motivo el presente trabajo tiene como objetivo determinar la prevalencia de infertilidad femenina asociada a infección por *C. trachomatis* en mujeres ecuatorianas sexualmente activas en edad reproductiva. Como objetivos secundarios, se intentará demostrar la asociación de dicha infección con el tipo de infertilidad más asociado (primaria o secundaria), abortos previos, pronóstico reproductivo y las alteraciones producidas por la infección en el espermatograma de la pareja sexual de la mujer. De esta manera se tratará de justificar realizar un método de monitoreo diagnóstico de rutina para la infección por *C. trachomatis* para tratarla de manera oportuna.

### **Materiales y métodos:**

Se realizó un estudio transversal y analítico en el servicio de Ginecología del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil, donde se evaluaron pacientes de un universo que correspondía a aquellas que acudieron por infertilidad primaria y secundaria a la consulta del Dr. William Hurtado, que cumplan con todos los criterios de inclusión, desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2013.

Dentro de los criterios de inclusión están: a) pacientes de sexo femenino que acudieron a la consulta ginecológica por deseos de fertilidad; b) edad entre los 18 y 50 años; c) mujeres que hayan tenido registrado el resultado del test de Chlamydia.

Los criterios de exclusión son: a) pacientes que acudieron a la consulta ginecológica por diferentes motivos a deseos de fertilidad; b) edad menor a 18 y mayor a 50 años, c) mujeres que no hayan tenido registrado el resultado del test de Chlamydia.

La toma de la muestra se realizó de manera no aleatoria y la recolección de los datos se la hizo mediante la revisión de las historias clínicas de aquellas mujeres que acudieron a la consulta ginecológica por motivos de infertilidad.

Se evaluó a 101 pacientes con diagnóstico de infertilidad, que tenían registrado el resultado del test de Chlamydia. El test utilizado fue la detección de anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) M e IgG contra *C. trachomatis* por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Mediante las historias clínicas se registraron la edad de las pacientes, el resultado del test de Chlamydia, el tipo de infertilidad (primaria o secundaria), el antecedente de abortos, las alteraciones en el semen de la pareja sexual de la mujer y el pronóstico reproductivo (bueno o malo) mediante hallazgos laparoscópicos e histerosalpingografía. En este estudio, las pacientes con mal pronóstico reproductivo eran aquellas que únicamente podían embarazar por medio de fertilización in vitro.

Los datos fueron recogidos en una hoja de Microsoft Office Excel 2007 y analizados en el programa estadístico STATA versión 11.1.

## Resultados:

De las 101 pacientes que formaron parte de este estudio, 66 (65,35%) tuvieron el test positivo para *C. trachomatis* (Tabla 1) y 35 (34,65%) el test negativo. Separando a las mujeres por grupos de edad de 18 a 34 años y de 35 a 50 años, el grupo de edad que mostró una mayor prevalencia de infección por *C. trachomatis* fue el segundo con un 67,80% versus un 61,90% del primer grupo (Tabla 1). La mayoría de las pacientes con test de *C. trachomatis* positivo tienen entre 36 y 39 años (Gráfico 1). El promedio de edad de las pacientes que acudieron por infertilidad fue de 35,85 años.

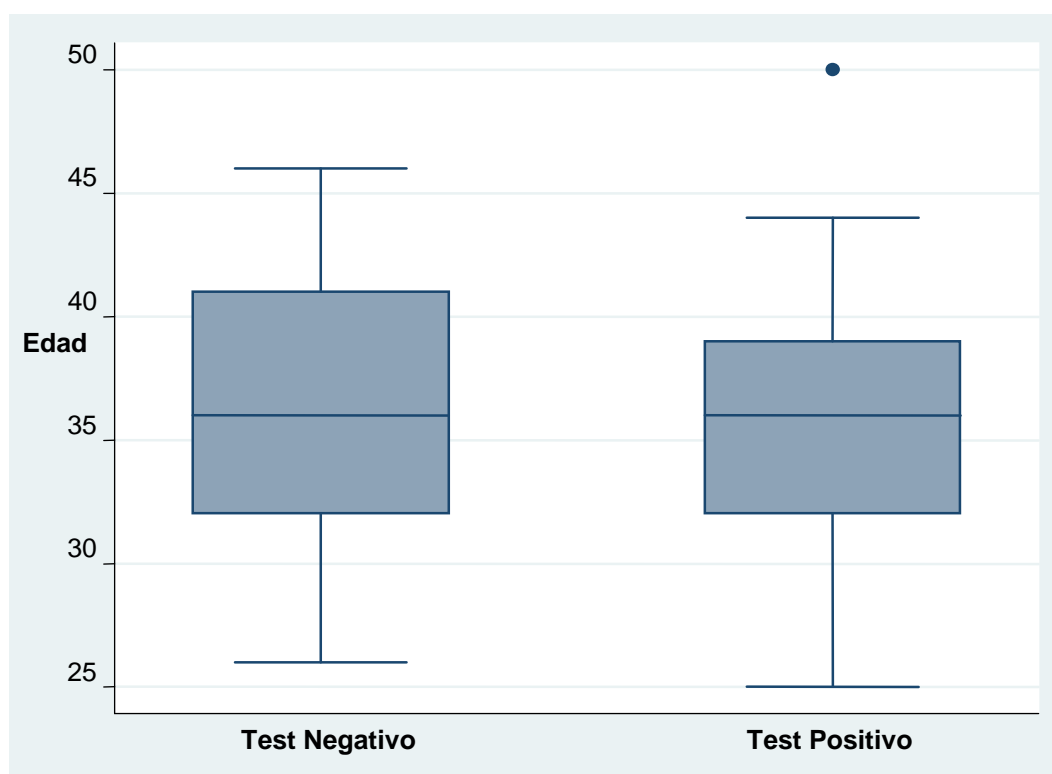
De las 66 pacientes que acudieron con diagnóstico de infertilidad y que tuvieron un test de *C. trachomatis* positivo, 30 (45,45%) tenían infertilidad primaria y 36 (54,54%) infertilidad secundaria ( $p= 0,099$ ) (Tabla 2 y Gráfico 3); 26 (39,39%) tuvieron abortos y 40 (60,61%) no los tuvieron ( $p= 0,539$ ) (Tabla 2); 47 (71,21%) tuvieron mal pronóstico reproductivo y 19 (28,79%) tuvieron buen pronóstico ( $p= 0,089$ ) (Tabla 2 y Gráfico 2); y 63 (95,45%) tuvieron parejas sexuales con alteraciones en el espermatograma y 3 (4,55%) tuvieron parejas sexuales con un espermatograma normal ( $p= 0,000$ ) (Tabla 2).

De las 30 pacientes con test de *C. trachomatis* positivo e infertilidad primaria, 19 (63,33%) tienen mal pronóstico reproductivo, cifra preocupante debido a que este grupo de pacientes no ha embarazado anteriormente; y de las 30 pacientes con test de *C. trachomatis* positivo e infertilidad secundaria, 28 (77,78%) tienen mal pronóstico reproductivo ( $p=0,197$ ) (Tabla 3).

## Tablas y Gráficos:

TABLA 1.			
Prevalencia de infección por <i>C. trachomatis</i> en mujeres infértiles por grupos de edad.			
Grupos de Edad	Mujeres con Infertilidad	Mujeres con Test de Chlamydia Positivo	Prevalencia
18 – 34	42	26	61,90%
35 – 50	59	40	67,80%
<b>Total</b>	101	66	<b>65,35%</b>

**Gráfico 1.** Se puede observar que gran parte de las pacientes con test de *C. trachomatis* positivo tienen entre 36 y los 39 años.



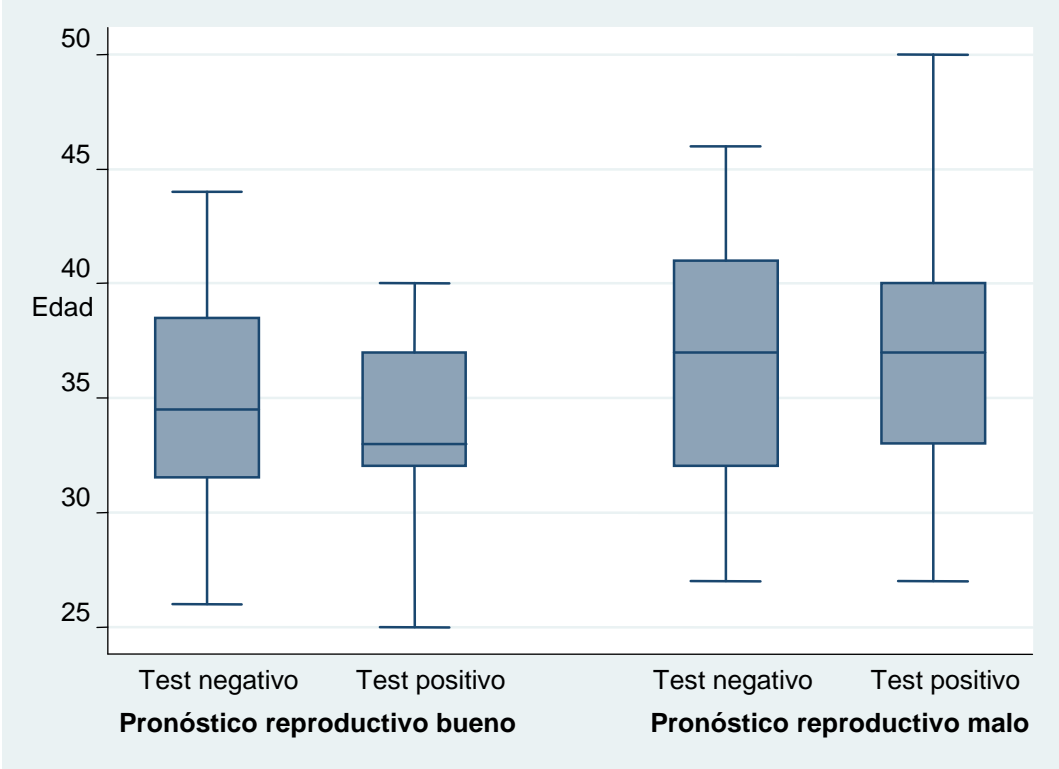


**TABLA 2.**

**Asociación entre el resultado del test de C. trachomatis con: tipo de infertilidad, abortos previos, pronóstico reproductivo y alteraciones del espermatograma de la pareja.**

	<b>Test de Chlamydia Negativo</b>	<b>Test de Chlamydia Positivo</b>	<b>Total</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Inf. Primaria</b>	10 (28,57%)	30 (28,79%)	40 (39,60%)	0,099
<b>Inf. Secundaria</b>	25 (71,43%)	36 (71,21%)	61 (60,40%)	
<b>Total</b>	35 (100%)	66 (100%)	101 (100%)	
<b>No App Aborto</b>	19 (54,29%)	40 (60,61%)	59 (58,42%)	0,539
<b>APP Aborto</b>	16 (45,71%)	26 (39,39%)	42 (41,58%)	
<b>Total</b>	35 (100%)	66 (100%)	101 (100%)	
<b>P. Reproductivo Bueno</b>	16 (45,71%)	19 (28,79%)	35 (34,65%)	0,089
<b>P. Reproductivo Malo</b>	19 (54,29%)	47 (71,21%)	66 (65,35%)	
<b>Total</b>	35 (100%)	66 (100%)	101 (100%)	
<b>Espermatograma Normal</b>	20 (57,14%)	3 (4,55%)	23 (22,77%)	0,000
<b>Espermatograma Alterado</b>	15 (42,86%)	63 (95,45%)	78 (77,23%)	
<b>Total</b>	35 (100%)	66 (100%)	101 (100%)	

**Gráfico 2.** Se puede observar que el grupo de pacientes con test de Chlamydia negativo tienen mejor pronóstico reproductivo que las que tienen un test positivo.



**Gráfico 3.** Se puede observar que la mayoría de las pacientes con infertilidad secundaria tienen entre 37 y 40 años, y las que tienen infertilidad primaria están agrupadas entre los 33 y 34 años de edad.

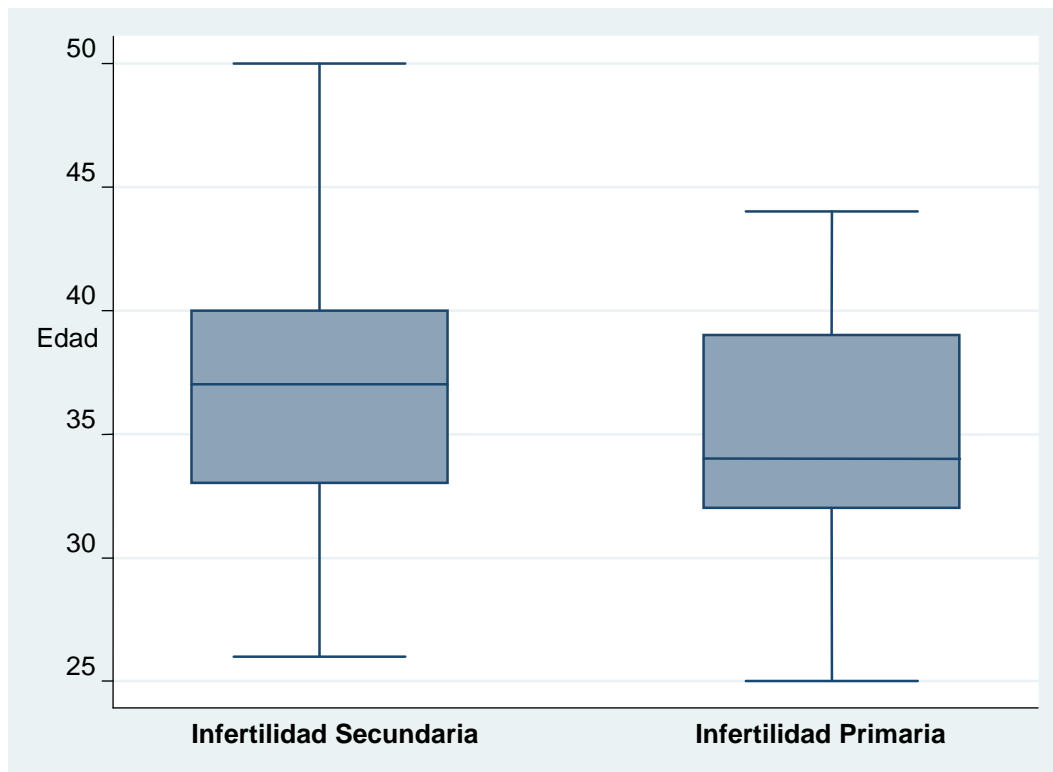


TABLA 3. Asociación entre el tipo de infertilidad y el pronóstico reproductivo de las pacientes con test de <i>C. trachomatis</i> positivo			
	P. Reproductivo Bueno	P. Reproductivo Malo	Total
Inf. Primaria	11 (36,67%)	19 (63,33%)	30 (100%)
Inf. Secundaria	8 (22,22%)	28 (77,78%)	36 (100%)
<b>Total</b>	19 (28,79%)	47 (71,21%)	66 (100%)

Valor de  $p = 0.197$

## **Discusión:**

La prevalencia de infección por *C. trachomatis* de las pacientes que acudieron por infertilidad al Servicio de Ginecología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2013, fue de 65,25%, lo que indica que hay una asociación importante entre las mujeres infértiles que tienen un test de *C. trachomatis* positivo.

Se separó a las mujeres por grupos de edad, tomando como punto de corte los 35 años, debido a que a partir de esta edad, las posibilidades de embarazo disminuyen considerablemente para las mujeres, ya que ahí se las considera añosas desde el punto de vista obstétrico. El hecho de que el grupo de 35 a 50 años haya tenido una mayor prevalencia (67,80%) de infección por *C. trachomatis* que el grupo de 18 a 24 años (61,90%) y de que la mayoría de las pacientes con infección por *C. trachomatis* tengan entre 36 y 39 años, disminuye aun más la fertilidad en estas mujeres, ya que en este caso no solo influye estar infectada por esta bacteria, sino también estar por encima de los 35 años de edad.

Al asociar las pacientes que tuvieron un test de Chlamydia positivo, que fueron 66 (65,35%), con el tipo de infertilidad, el antecedente de abortos, el pronóstico reproductivo y las alteraciones en el espermatograma de su pareja sexual, sólo se observó una significancia estadística importante en el último caso ( $p=0,000$ ), ya que 63 (95,45%) de las parejas tenían un espermatograma alterado. Este hecho puede aumentar el riesgo de infertilidad, pero por factor masculino, ya que la infección por *C. trachomatis* puede producir daño severo en la estructura espermática y la formación de anticuerpos antiespermatozoides.

En cuanto al antecedente de abortos, no hubo una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,539$ ), pero probablemente se deba a que una gran parte del universo del estudio estaba compuesto por mujeres con infertilidad primaria (40 de

101 que equivale al 39,60%). Una mujer con infertilidad primaria es aquella que nunca ha quedado embarazada después de al menos un año de tener relaciones sexuales sin protección, a diferencia de una mujer con infertilidad secundaria, que es aquella que ha estado embarazada en al menos una ocasión, pero no es capaz de embarazar luego. Entonces, es evidente que las 40 pacientes del universo de estudio con infertilidad primaria no han tenido abortos, porque no han quedado nunca embarazadas. Por este motivo no hubo una asociación estadísticamente significativa con esta variable. Se debería de realizar esta asociación sólo en pacientes con infertilidad secundaria, ya que al haber quedado al menos una vez embarazadas, tienen la probabilidad de tener antecedentes de abortos.

De las 66 pacientes con test de Chlamydia positivo, 47 (77,21%) tuvieron mal pronóstico reproductivo, diagnosticado mediante hallazgos laparoscópicos e histerosalpingografía. Esta cifra es muy alta y preocupante, ya que este grupo de pacientes necesitará de fertilización in vitro para embarazar, procedimiento que no asegura una gestación en el 100% de los casos, aparte de que no lo cubre el Hospital Teodoro Maldonado Carbo y realizarlo de manera privada tiene un costo muy elevado. Por los motivos mencionados, es muy probable que este grupo de mujeres no logre embarazar. Pese a que las pacientes con mal pronóstico reproductivo tuvieron una prevalencia alta de infección por *C. trachomatis*, la asociación no tuvo significancia estadística ( $p=0,089$ ), probablemente por el tamaño de la muestra del estudio (101 pacientes), que fue muy pequeña, sin embargo existe una tendencia importante a relacionar esta variable con la infección por *C. trachomatis*; y si se realiza otro estudio similar, con un mayor número de pacientes seguramente se encuentre una asociación estadísticamente significativa.

La asociación del pronóstico reproductivo con el tipo de infertilidad en pacientes con test de *C. trachomatis* positivo tampoco tuvo significancia estadística importante ( $p=0,197$ ). Seguramente se deba a lo mismo mencionado en el párrafo anterior. Al pequeño tamaño de la muestra. En este caso, el dato más alarmante es que 19 (63,33%) de las 30 pacientes con infertilidad primaria, tienen mal pronóstico

reproductivo. Al tener infertilidad primaria, como se menciono anteriormente, quiere decir que estas pacientes no tienen hijos, y teniendo mal pronóstico reproductivo, es muy probable que no puedan concebir en el futuro.

Una de las desventajas del estudio es que el tamaño de la muestra fue muy pequeño para que haya una significancia estadística importante entre la asociación de la infección por *C. trachomatis* con las variables estudiadas, con la excepción de la alteración en el espermatograma de las parejas sexuales de las mujeres. Debido a que en el registro estadístico del Hospital Teodoro Maldonado Carbo no se contó con un mayor número de datos, por una realización incompleta de las historias clínicas por parte de algunos profesionales de la salud, este estudio no pudo contar con un mayor número de pacientes que constituyan su universo.

### **Conclusión:**

La prevalencia de la infección por *C. trachomatis* en mujeres infértiles que acudieron a la consulta ginecológica en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo es alta, lo cual es consistente con varios estudios realizados en distintos países. Se recomienda implementar en Ecuador un monitoreo rutinario de *C. trachomatis*, incluyendo su determinación en controles ginecológicos anuales, para de esta manera diagnosticar, tratar y erradicar la infección mediante un seguimiento; con estas medidas se disminuiría la prevalencia de la infección y todas las complicaciones que produce en el tracto reproductor femenino. Es importante ser insistentes en que aunque se diagnostique la infección en la mujer, el tratamiento debe ser para ambos miembros de la pareja. También se recomienda que la población ecuatoriana y los profesionales de la salud se informen sobre los riesgos de la infección por *C. trachomatis* y las consecuencias que puede ocasionar.

## Referencias Bibliográficas:

1. Urbina MT, Medina R, Muñoz G, Sánchez V, Benjamín, Lerner J. Infección por *Chlamydia trachomatis*. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. 2010 June; 70(2):90 – 96.
2. Jeremiah I, Okike O, Akani C. The Prevalence of Serum Immunoglobulin G Antibody to *Chlamydia Trachomatis* in Subfertile Women Presenting at the University of Port Harcourt Teaching Hospital, Nigeria. International Journal Of Biomedical Science. 2011; 7(2): 120 – 124.
3. Baud D, Goy G, Jatou K, Osterheld M-C, Blumer S, Borel N, et al. Role of *Chlamydia trachomatis* in Miscarriage. Emerging Infectious Diseases. 2011 September; 17(9): 1630-1635.
4. Coppus S, Land J, Opmeer B, Steures P, Eijkemans M, Hompes P, et al. *Chlamydia trachomatis* IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. Human Reproduction. 2011 September; 26(11): 3061–3067.
5. Siemer J, Theile O, Larbi Y, Fasching P, Danso K, Kreienberg R, et al. *Chlamydia trachomatis* Infection as a Risk Factor for Infertility among Women in Ghana, West Africa. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2008; 78(2): 323–327.

6. Kohli R, Konya W, Obura T, Stones W, Revathi G. Prevalence of genital chlamydia infection in urban women of reproductive age, Nairobi, Kenya. *BMC Research Notes* 2013 February; 6: 44.
7. Surana A, Rastogi V, Singh Nirwan P. Association of the Serum Anti-chlamydial Antibodies with Tubal Infertility. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2012 December; 6(10): 1692-1694.
8. Hjelholt A, Christiansen G, Gravesen T, Jakob H, Birkelund S. Tubal factor infertility is associated with antibodies against *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 60 (HSP60) but not human HSP60. *Human Reproduction*. 2011 June; 26(8): 2069 – 2067.
9. Öhman H, Bailey R, Natividad A, Ragoussis J, Johnson L-L, Tiitinen A, et al. Effect of IL12A and IL12B polymorphisms on the risk of *Chlamydia trachomatis*-induced tubal factor infertility and disease severity. *Human Reproduction*. 2012 May; 27(7): 2217 – 2223.
10. Singh D, Fine D, Marrazzo J. *Chlamydia trachomatis* Infection Among Women Reporting Sexual Activity With Women Screened in Family Planning Clinics in the Pacific Northwest, 1997 to 2005. *American Journal of Public Health*. 2011 July; 101(7): 1284 – 1290.
11. Llavona L. El impacto psicológico de la infertilidad. *Papeles del Psicólogo*. 2008 Mayo - Agosto; 29(2): 158 – 166.



12. Ortiz C, Hechavarría C, Ley M, Álvarez G, Hernández Y. Estudio de Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum y Mycoplasma hominis en pacientes infértiles y abortadoras habituales. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2010; 36(4): 573-584.
  
13. Fine D, Thomas K, Nakatsukasa-Ono W, Marrazzo J. Chlamydia Positivity in Women Screened in Family Planning Clinics: Racial/Ethnic Differences and Trends in the Northwest U.S., 1997–2006. Public Health Reports. 2012 January – February; 127: 38 – 51.
  
14. Preciado R, Arredondo R, García A, Manterola D, Blanco N, Martínez J. Identificación de Chlamydia trachomatis en parejas infértiles. Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción. 2011 Octubre – Diciembre; 4(2): 72 – 76.
  
15. Farinati A, Zitto T, Bottiglieri M, Gastaldello R, Cuffini C, Cannistraci R, et al. Infecciones asintomáticas por Chlamydia trachomatis: un problema controlable en la población adolescente. Revista Panamericana de Infectología. 2008; 10(1):8-12.
  
16. Hernández M, López M, Arteaga G, Guerra F. Evaluación de los niveles séricos de anticuerpos IgG anti-Chlamydia trachomatis para el diagnóstico de infertilidad por factor tubario. Revista de Investigación Clínica. 2009 Enero – Febrero; 61(1): 87 – 89.

17. Casari E, Ferrario A, Morengi E, Montanelli A. Gardnerella, Trichomonas vaginalis, Candida, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in the genital discharge of symptomatic fertile and asymptomatic infertile women. *New Microbiologica*. 2010; 33: 69 – 76.
18. Bakken I, Ghaderi S. Incidence of pelvic inflammatory disease in a large cohort of women tested for Chlamydia trachomatis: a historical follow-up study. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9:130.
19. Herzog S, Althaus C, Heijne J, Oakeshott P, Kerry S, Hay P, et al. Timing of progression from Chlamydia trachomatis infection to pelvic inflammatory disease: a mathematical modelling study. *BMC Infectious Diseases* 2012; 12:187.
20. Kløvstad H, Natås O, Tverdal A, Aavitsland P. Systematic screening with information and home sampling for genital Chlamydia trachomatis infections in young men and women in Norway: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13:30.
21. Bilardi J, De Guingand D, Temple-Smith M, Garland S, Fairley C, Grover S, et al. Young pregnant women's views on the acceptability of screening for chlamydia as part of routine antenatal care. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:30.
22. Kløvstad H, Griibovski A, Aavitsland P. Population based study of genital Chlamydia trachomatis prevalence and associated factors in Norway: A cross sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:150.

23. Van Den Broek I, Van Bergen J, Brouwers E, Fennema J, Götz H, Hoebe C, et al. Effectiveness of yearly, register based screening for chlamydia in the Netherlands: controlled trial with randomised stepped wedge implementation. *British Medical Journal*. 2012; 345:e4316.
  
24. Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, Thomas M, Pisarska M, Widra E, et al. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013 September; 100(3): 631 – 637.
  
25. Beydoun H, Dail J, Tamim H, Ugwu B, Beydoun M. Gender and Age Disparities in the Prevalence of Chlamydia Infection Among Sexually Active Adults in the United States. *Journal Of Women's Health*. 2010; 19(12): 2183 – 2190.
  
26. Lampinen R, Vehviläinen-Julkunen K, Kankkunen P. A Review of Pregnancy in Women Over 35 Years of Age. *The Open Nursing Journal*. 2009; 3: 33 – 38.