

Neoplasia intraepitelial cervical: *Chlamydia trachomatis* y otros co-factores.

José T. Núñez-Troconis.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Manuel Noriega Trigo, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: *Chlamydia trachomatis*, neoplasia intraepitelial cervical, Chlamydiazyme.

Resumen. Fue determinada la incidencia de *Chlamydia trachomatis* (Ct) en 103 pacientes con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y en 77 mujeres que consultaron por otras razones ginecológicas quienes conformaron el grupo control(GC). Se realizaron 180 pruebas de la técnica de Chlamydiazyme, siendo el 12,8% positivas; 15 (14,6%) pacientes con diagnóstico de NIC resultaron Ct positiva y 8 (10,4%) en el GC ($p < 0,06$). Se estudiaron otras variables, siendo significativas la correlación entre NIC III y primeras relaciones sexuales; NIC III y edad, NIC y número de embarazos y partos y, NIC y duchas vaginales. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre Ct y relaciones sexuales tempranas, número de compañeros, número de embarazos y partos, duchas vaginales, ingestión de anticonceptivos orales (ACO) y presencia de flujo vaginal al momento del estudio. Igualmente, tampoco se halló diferencia estadística entre NIC y número de compañeros, ingestión de ACO y presencia de flujo vaginal al momento de la toma de la prueba de Chlamydiazyme. A pesar de encontrar una baja incidencia de antígenos de la Ct en el cuello uterino de las pacientes con NIC, esto no descarta el probable papel que tenga esta bacteria en el origen y evolución de esta patología cervical.

Cervical intraepithelial neoplasia: *Chlamydia trachomatis* and other co-factors.

Invest Clin 36(3): 101- 116, 1995.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, cervical intraepithelial neoplasia, Chlamydiazyme.

Abstract. The incidence of *Chlamydia trachomatis* (Ct) in patients with diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) was studied in one

hundred eighty patients. The Chlamydiazyme test was performed in all of them. Endocervical samples were taken from 103 patients with CIN and 77 women who sought medical attention for different gynecological reasons (CG). Twenty three tests (12.8%) were positive; 15 of them had CIN (14.6%) and 8 were from the control group (10.4%). It was found a statistical significant difference between NIC III and early intercourse, NIC III and age, NIC and vaginal douches and, among NIC and number of pregnancies and deliveries. There was not a significant difference among Ct and early intercourse, number of sexual partners, pregnancies, deliveries, vaginal douches, oral contraceptives (OC), and vaginal discharge. No statistically significant differences were found between NIC and number of sexual partners, and OC and vaginal discharge. The low incidence of Ct in patients with CIN does not mean that Ct does not play a rol in the origin and development of the cervical pathology.

Recibido: 12-1-95. Aceptado: 27-6-95.

INTRODUCCION

En Venezuela, el cáncer de cuello sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer genital (3), por lo tanto, se mantiene como un problema de salud pública. El origen de esta patología y aquellas que la preceden es multifactorial y entre estas múltiples causas podemos mencionar: edad temprana de las primeras relaciones sexuales, múltiples compañeros sexuales, compañero sexual promiscuo, multiparidad, falta de higiene, bajo nivel socio-económico, infecciones vaginales de diferentes orígenes, enfermedades de transmisión sexual, alteraciones hormonales, hábito tabáquico, uso de anticonceptivos orales y dispositivos intrauterinos, Virus del Herpes y Virus del Papiloma Humano (8, 24, 29, 33, 39). Estos virus, a su vez, están influenciados por otros factores como diabetes mellitus, enfer-

medades caquetizantes, enfermedades de origen inmunológico, uso de drogas inmunosupresoras, estrés, embarazo, etc (8, 24, 29, 33, 39).

Entre las enfermedades de transmisión sexual tenemos la infección por *Chlamydia trachomatis* (Ct), una bacteria de vida intracelular obligatoria, considerada hoy día como la principal enfermedad de transmisión sexual y la primera causa de enfermedad pélvica inflamatoria; para el año 1990 se gastaron 4,2 billones de dólares como consecuencia de esta patología y se proyecta un gasto de 9 billones de dólares para el año 2000 en los Estados Unidos de Norteamérica (9, 10, 11, 12, 22, 23, 26, 28, 31, 32, 35, 36, 38). Se han determinado 15 tipos serológicos. Los 11, 12 y 13 producen el linfogranuloma venéreo y los a, b, ba y c, el tracoma endémico. Los restantes serotipos tales

como los d, e, f, g, h, i, j y k originan: a.- en el niño: conjuntivitis, neumonía, otitis media; b.- en el hombre: uretritis, epididimitis, proctitis; y c.- en la mujer: cervicitis, proctitis, bartholinitis, síndrome uretral agudo, endometritis, endometritis postparto, salpingitis, enfermedad pélvica inflamatoria y síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (1, 26, 30, 37, 38).

También, se ha mencionado a la Ct como un posible factor o cofactor en el origen de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino (7, 17, 18, 25, 27, 32).

El objetivo de este trabajo fue analizar prospectivamente la incidencia de la infección por Ct en pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y su posible papel en el origen y evolución de esta patología cervical.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 180 pacientes, las cuales asistieron a la consulta de Patología de Cuello Uterino y de Ginecología del Hospital Manuel Noriega Trigo en Maracaibo, Venezuela, así como a la consulta privada del autor, por diferentes razones tales como dolor pelviano, flujo vaginal, esterilidad, absceso tubo-ovárico, etc.

El diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) se realizó mediante exploración colposcópica del cuello uterino y biopsia, dirigida bajo el uso de este instrumento.

La investigación de la *Chlamydia trachomatis* se realizó en ambos

grupos, empleando la prueba de Chlamydiazyme (Abbott Laboratories, Diagnostic Division, North Chicago, USA); la toma de la muestra en las pacientes se efectuó introduciendo el aplicador estéril que trae el equipo en el endocervix, previa limpieza del exceso de moco en el orificio cervical externo y realizando movimientos rotatorios por un lapso de 20 a 30 segundos, colocándolo inmediatamente después en el tubo transportador. Dicho tubo se almacenó a temperaturas entre 2 y 8 °C hasta practicar la prueba, la cual se realizó a más tardar 5 días después de la toma de la muestra; la técnica se llevó a cabo como ha sido descrita previamente (21).

En el estudio estadístico se utilizó el método de la hipótesis de proporciones del programa de computación MSTAT.

RESULTADOS

Se practicó la prueba de Chlamydiazyme en 180 pacientes, de las cuales, 103 (57%) tenían diagnóstico de NIC y 77 (43%) que consultaron por diferentes razones, sirvieron de grupo control (GC). En la Tabla I se observa que no hay diferencia estadística significativa entre ambos grupos, excepto en gestas y paridad.

En relación con el estado civil, en ambos grupos predominaron las mujeres casadas (NIC: 63%; GC: 76,6%), no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los grupos; igualmente, la ma-

TABLA I
CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Grupo NIC	Grupo control
Edad (Años)	33,5 ± 8,5	30,3 ± 5,3
Menarquia (Años)	12,7 ± 1,7	12,6 ± 1,3
Gesta	2,6 ± 3,1	1,3 ± 1,5*
Paridad	2,2 ± 2,6	0,9 ± 1,4*
Iras Relaciones Sexuales (Años)	20,8 ± 4,2	21,8 ± 4,4
No. Compañeros sexuales	1,8 ± 1,5	1,7 ± 1,8

* $p < 0,01$

yoría de ellas eran amas de casa (NIC: 38%; GC: 35%) y profesionales universitarias (NIC: 20,4%; GC: 20,5%), no encontrándose tampoco ninguna diferencia estadística entre ambos grupos.

De las 180 pacientes, 23 (12,8%) fueron positivas, de las cuales 15 (65%) pertenecían al grupo con NIC y 8 (35%) al GC (Tabla II); no encontrándose diferencia significativa entre los dos grupos. Las quince pacientes con Ct positiva que presentaron NIC representaron el 14,6% de los 103 casos.

La distribución de los NIC estudiados y el porcentaje de positividad para la Ct se observa en la Tabla III.

Ocho (53%) de las 15 pacientes con NIC y Ct positiva y 3 (37,5%) de las 8 del GC refirieron haber tenido relaciones sexuales antes de los 20 años; esto significa que 11 (48%) pacientes con Ct positiva refirieron este comportamiento. El 45% del total de mujeres con NIC y 15 de los 19 casos con NIC III (79%) habían

tenido relaciones sexuales en edades inferiores a los 20 años (Tabla IV). En la misma tabla, se puede observar que a mayor grado de severidad del NIC más elevado es el porcentaje de pacientes que comenzó relaciones sexuales a edades tempranas, sin embargo, no se encontró significación estadística en los casos de NIC I y II.

Nueve (60%) de las 15 pacientes con NIC y Ct positiva y 12 (52%) de las 23 mujeres con Ct positiva refirieron haber tenido 2 o más compañeros sexuales; cuarenta y dos (41%) de los 103 casos con NIC acotaron lo mismo.

El cincuenta y ocho por ciento de los NIC I y el 57% de los NIC II se observaron en mujeres de 30 o menos años de edad, mientras que el 94,7% de las pacientes con NIC III eran mayores de 30 años ($p < 0,00001$) (Tabla V).

Con respecto a las gestas, se puede observar que 68 de las 83 pacientes (82%) con NIC I y II habían

TABLA II
RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CHLAMYDIAZYME.
DISTRIBUCION POR GRUPO

Grupo	No. de Casos	Positivo
NIC	103	15*
Control	77	8
Total	180	23

* NS

TABLA III
DISTRIBUCION DE LA POSITIVIDAD PARA CHLAMYDIA TRACHOMATIS
SEGUN LA SEVERIDAD DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

	Casos		Positivos	
	No.	%	No.	%
NIC I	62	60,2	9	60,0
NIC II	21	20,4	4	26,7
NIC III	19	18,5	2*	13,3
Microinvasivo	1	0,9	-	-
Total	103	100,0	15	100,0

* NS

tenido 3 o menos embarazos, así mismo, 14 casos (74%) de los 19 NIC III habían tenido 4 o más gestas ($p < 0,0003$) (Tabla VI). Sesenta y nueve (83%) de los 83 casos con NIC I y II mencionaron haber parido 3 o menos veces y 14 (74%) de los 19 casos de NIC III parieron 4 o más veces ($p < 0,0003$) (Tabla VII).

Diez (66,6%) de las 15 mujeres con NIC y Ct positiva, 4 (50%) de 8 pacientes en el GC, es decir, 14 (61%) de los 23 con Ct positiva habían tenido 2 o más gestas. Nueve (60%) de los 15 con NIC y Ct positi-

va, 4 (50%) de las 8 del GC y en total de las 13 (57%) de los 23 casos con Ct positiva refirieron haber tenido 2 o más partos.

Se observó que entre el 70 y 86% de las pacientes con NIC se practicaban 3 o menos duchas vaginales por mes y el 30% de ellas no las usaban (Tabla VIII). Seis (40%) de las 15 mujeres con Ct positiva con NIC se realizaban 3 o menos duchas vaginales por mes y 6(40%) nunca las habían empleado. De los 88 pacientes con NIC y Ct negativa, 42 (47,7%) se aplicaron 3 o menos du-

TABLA IV
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y PRIMERAS RELACIONES SEXUALES

Edad (Años)	NIC I		NIC II		NIC III		Microinvasivo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	N	%
<20	19	30,6	11	52,4	15	78,9	1	100,0	46	44,6
20-24	26	42,0	6	28,6	4	21,1	-	-	36	35,0
25-29	15	24,2	3	14,3	-	-	-	-	18	17,5
≥30	2	3,2	1	4,7	-	-	-	-	3	2,9
Total	62	100,0	21	100,0	19	100,0	1	100,0	103	100,0

* P<0.0001

TABLA V
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y GRUPOS ETARIOS

Grupos Etaríos (Años)	NIC I		NIC II		NIC III		Microinvasivo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
15-20	-	-	1	4,8	-	-	-	-	1	0,9
21-25	11	17,7	5	23,8	-	-	-	-	16	15,5
26-30	25	40,4	6	28,6	1	5,3	1	100,0	33	32,1
31-35	9	14,5	1	4,8	5	26,3	-	-	15	14,6
36-40	8	12,9	4	19,0	5	26,3	-	-	17	16,5
41-45	7	11,3	3	14,2	4	21,1	-	-	14	13,6
46-50	1	1,6	1	4,8	1	5,3	-	-	3	2,9
>50	1	1,6	-	-	3	15,7	-	-	4	3,9
Total	62	100,0	21	100,0	19	100,0	1	100,0	103	100,0

TABLA VI
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y GESTAS

Gesta	NIC I		NIC II		NIC III		Microinvasivo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0-1	35	56,5	10	47,6	1	5,3	-	-	46	44,7
2-3	18	29,0	5	23,8	4	21,1	-	-	27	26,2
≥4	9	14,5	6	28,6	14	73,6*	1	100,0	30	29,1
Total	62	100,0	21	100,0	19	100,0	1	100,0	103	100,0

* p<0,0003 en relación al número de gestas.

TABLA VII
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y PARIDAD

Paridad	NIC I		NIC II		NIC III		Microinvasivo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0-1	39	62,9	12	57,1	2	10,5	-	-	53	51,5
2-3	15	24,2	3	14,3	3	15,8	1	100,0	22	21,3
≥4	8	12,9	6	28,6	14	73,7*	-	-	28	27,2
Total	62	100,0	21	100,0	19	100,0	1	100,0	103	100,0

* p<0,0003 en relación al número de partos.

TABLA VIII
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y DUCHA VAGINAL

	NIC I		NIC II		NIC III		Microinvasivo		Total	
	No.	% A	No.	% A	No.	% A	No.	% A	No.	% A
No Ducha	19	30,6	6	28,6	6	31,6	-	-	31	30,1
1/Mes o menos	16	56,4	5	52,4	8	73,7	1	100,0	30	59,2
2-3-mes	9	70,9	7	85,7	2	84,2	-	-	18	76,7
1/Semana o más	18	100,0	3	100,0	3	100,0	-	-	24	100,0
Total	62	100,0	21	100,0	19	100,0	1	100,0	103	100,0

% A: porcentaje acumulado.

chas vaginales al mes y 25 (28,4%) refirieron no haberlas empleado nunca.

El 20% de las pacientes con NIC fumaron en el pasado y el 24,5% eran fumadoras al momento del diagnóstico; de ese grupo 11,7% tenían NIC I; 8,8% presentaron NIC II y en el 3,8% se les halló NIC III.

Sesenta y seis (64%) de las 103 mujeres con NIC usaron en el pasado algún tipo de anticoncepción, siendo los anticonceptivos orales (ACO) el método más empleado (76%): 50 casos (48,6%) que presentaron NIC y 8 (42,1%) de los 19 pacientes con NIC III reportaron haberlos tomado. Ocho (89%) de las 9 mujeres con Ct positiva y NIC que refirieron usar anticoncepción en el pasado, usaron ACO. Al momento de la prueba, 49 (48%) pacientes con NIC empleaban algún tipo de anticoncepción, solo 16 (15,5%) de ellas tomaban ACO; solo 3 (38%) de los 8 casos con NIC y Ct positiva que usaban algún método de anticoncepción, utilizaban las ACOs.

Cuarenta y ocho (46,6%), pacientes con NIC y 6 (40%) de las 15 pacientes con Ct positiva presentaron flujo vaginal al momento del examen.

DISCUSION

La infección por *Chlamydia trachomatis* es considerada actualmente como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo occidental; de acuerdo a datos de la Organización Mundial de la

Salud para 1990 se produjeron 50 millones de casos nuevos de infección por la Ct en el mundo (36).

Entre las patologías que produce este microorganismo se halla la cervicitis (11, 32) y es el cuello uterino el sitio anatómico del área genital femenina más común, en el cual, se encuentra dicha bacteria (1).

En el presente estudio se halló un 12,8% de pacientes con antígenos de la Ct en un total de 180 pacientes estudiadas en una consulta de Ginecología, valor muy cercano al encontrado por nosotros en estudio previo (14), por encima al 8% reportado en Venezuela por El Kader y col(6) y Harrison y col (11) en USA y entre los valores reportados por Sweet y col (31) en pacientes que asisten a una consulta de Ginecología.

Las lesiones del cuello uterino de menor grado (NIC I) sobrepasan en número a las de mayor grado y solo algunas de ellas evolucionaran hasta grados más avanzados o severos, siendo esto en la mayoría de los casos un proceso evolutivo (21, 33). Thomas sugiere que muchas displasias o NIC son una reacción no específica del epitelio cervical a agentes inflamatorios (33).

La infección por Ct en el cervix involucra el epitelio de transición y la metaplasia es la respuesta histológica típica y es en este proceso donde influyen los diferentes factores incluyendo la Ct, provocando la metaplasia atípica que conduce a la displasia o NIC (27).

El mecanismo por el cual la Ct puede inducir cambios neoplásicos

no está claro (27), aparentemente el núcleo de la célula no está involucrado en la infección (27), sin embargo, la Ct es un organismo procariontario que parasita una célula eucariótica en la que puede provocar una respuesta inmune y daño celular (17). Una respuesta inmune a la Ct puede resultar de la generación de linfocitos sensibilizados que pueden reconocer y responder a epítopos presentes en la proteína humana "heat-shock" homóloga (40).

Las proteínas epítopos que están presentes tanto en el agente infeccioso como en el huésped infectado proveen un mecanismo, por el cual, la infección induce una reacción autoinmune (40).

Witkin y col (40) demostraron que mujeres con respuesta inmune humoral y celular responden a los epítopos de la proteína "heat-shock" de la Ct que también están presentes en la proteína "heat-shock" humana. Ello apoya la posibilidad de que una infección producida por la Ct puede producir una respuesta autoinmune en individuos susceptibles; dicho proceso a su vez induce a una respuesta inflamatoria, por lo tanto, una infección crónica y asintomática por la Ct podría originar una sobreproducción y liberación prolongada de la proteína "heat-shock" por parte de las células infectadas; pudiendo entonces hacernos pensar que este es un posible mecanismo por el cual, esta bacteria pudiera inducir una respuesta inflamatoria en el epitelio de transición, sin embargo, se necesita más inves-

tigación en esta área para llegar a conclusiones definitivas.

Frisch y col (7) encontraron la presencia de Ct en un 15,6% de pacientes con cambios epiteliales inflamatorios por infecciones cervico-vaginales, en un 30,2% de mujeres con una zona de transformación atípica y en 28% de casos con NIC. Shachter y col (25) consiguieron anticuerpos anticlamidiales por el método de fijación de complemento a una dilución $\geq 1:8$ en 39,9% de mujeres con NIC y a una dilución de $\geq 1:16$ en 21,5%, asimismo, usando el método de microinmunofluorescencia (micro-IF) hallaron anticuerpos anticlamidiales a una dilución de $\geq 1:8$ en 77,6% de las pacientes con NIC y a una dilución de $\geq 1:64$ en 42,8%; el mismo autor (27) en 1982 aisló la Ct en 11,3% de pacientes con NIC pero detectó anticuerpos contra la Ct en el 75,7% de estas pacientes por medio de la micro-IF.

Paavonen y col (17) en 1979 cultivó la Ct en muestras tomadas del endocervix de pacientes con NIC, encontrándola en un 17% de ellas y la determinación de anticuerpos anticlamidiales fue del 56% a dilución de $\geq 1:8$ por el método de fijación de complemento y con el método de micro-IF a dilución de $\geq 1:8$ en el 81% y a $> 1:64$ en el 41%; estas cifras son similares a las halladas por Schachter y col (25).

La alta prevalencia de anticuerpos contra la Ct en estas pacientes probablemente reflejen previas exposiciones a la bacteria y quizás la

reinfección causa una respuesta inmunológica repetida (17).

En el presente trabajo con el método de inmunoensayo enzimático (ELISA), se detectaron antígenos de Ct en un 14,6% de las pacientes con NIC, resultados muy similares a los de otros autores (17, 25, 27) quienes aislaron la Ct en pacientes con este tipo de patología utilizando el cultivo; sin embargo, encontramos un 10,4% de positividad en el GC, no hallándose diferencia estadística entre ambos grupos.

Cuarenta y cinco de las pacientes con NIC y 48% de las 23 con Ct positiva refirieron haber tenido relaciones sexuales antes de los 20 años; estas cifras aunque mucho más elevadas que las reportadas por Harrison y col (11) hacen suponer que el comienzo temprano de las relaciones sexuales está asociado a la infección por Ct.

Sesenta por ciento de las pacientes del NIC y 52% del total de 23 pacientes con Ct positiva manifestaron haber tenido 2 o más compañeros sexuales, cifras algo por debajo de las publicadas por otros autores (33). Sin embargo, se encontró en el estudio una incidencia de Ct más elevada en las mujeres con mayor número de gestas y partos, cifras mayores a las mencionadas por otros autores (33).

La investigación halló que el 80% de las pacientes con NIC y Ct positiva refirieron poca higiene vaginal pero igual resultado se obtuvo en el grupo con NIC y Ct negativa. Al analizar por consiguiente, la ducha vaginal aisla-

damente podemos deducir que es una variable o co-factor que puede estar influyendo en el origen y evolución de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

Datos similares encontró Núñez Montiel (resultados no publicados) estudiando 1053 prostitutas y mesoneras en las cuales halló que en aquellas que se practicaban más duchas vaginales en menor frecuencia se detectó la presencia de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

Onderdonky col (16) demostraron que el empleo de solución salina normal o solución de ácido acético causa una reducción transitoria en el conteo total bacteriano (aeróbico y anaeróbico) de la flora de la vagina, por lo tanto, la ducha vaginal tiene un efecto de lavado ya que el conteo bacteriano se recupera a las 4 horas de la realización de la ducha. Esto puede hacernos inferir que la ducha vaginal como parte de la higiene femenina con estas sustancias no produce una alteración de la flora normal, por lo tanto, va a cumplir un papel como su nombre lo indica: de higiene, de la forma que lo manifestaba Núñez Montiel (datos no publicados).

Un porcentaje elevado de mujeres con NIC Y Ct positiva (89%) utilizaban ACO sin embargo, solo el 38% de las pacientes de este grupo tomaban ACO al momento del estudio, cifras bastante bajas comparadas a las reportadas por Harrison y col (11).

Igualmente, el 40% las pacientes

con NIC y Ct positiva presentaba flujo vaginal al momento del estudio, cifra muy similar a la publicada por Harrison y col (11).

La edad de las primeras relaciones sexuales no fué significativamente diferente en relación con los NIC pero si lo fue con respecto a los NIC III; cifras bastantes similares a las encontradas previamente (15).

Con respecto al número de compañeros y NIC ($p < 0,05\%$), los resultados fueron bastante similares a los encontrados con anterioridad (15), en contraposición a los de otros autores (24, 29, 33).

Carson y Demay (5) y Reid (20) refieren que el promedio de edad de aparición de los NIC I y II es antes de los 30 años y la del NIC III es posterior a dicha edad; valores similares a los reportados por nosotros anteriormente (15) y a los actuales.

Diferentes estudios (15, 33) no muestran relación entre gestación, paridad y NIC, sin embargo, en este estudio se consiguió la relación entre 4 o más embarazos y partos y la presencia de NIC III; Thomas (33) reporta resultados que concuerdan con estos hallazgos.

El factor cigarrillo no fue una variable o co-factor de importancia en relación con los NIC en este estudio.

Cuarenta y ocho por ciento de las 103 pacientes con NIC reportaron el uso de ACO en el pasado, cifra bastante alta si se compara con la de otros autores (2, 4, 10, 19, 34) como Gram y col (10) quienes encontraron que 6622 mujeres con NIC, 19,5% fueron tomadoras de

ACO y el 46,6% empleaban el método al momento del estudio; este estudio encontró un 15,5%. Se observó, así mismo, que no hubo significancia estadística cuando se compararon dos co-factores implicados en el origen de las neoplasias cervicales como fueron Ct positiva e ingestión de ACO en el pasado.

Estos datos muestran variables o co-factores que han sido implicados en el origen de estas lesiones tales como edad de la paciente, relaciones sexuales tempranas, número de embarazos y partos y frecuencia de duchas vaginales, sin embargo, encontramos que otras de ellas que han sido demostradas por otros autores, en el presente estudio no fueron estadísticamente significativas tales como número de compañeros sexuales, ingestión de ACO, etc.

También no hallamos ninguna diferencia estadísticamente significativa con Ct y relaciones sexuales tempranas, número de compañeros, número de embarazos y partos, duchas vaginales, ingestión de ACO y presencia de flujo vaginal al momento del estudio.

En esta investigación, se muestra que la frecuencia de antígenos clamidiales por la prueba de Chlamydiazyme es bastante baja, sin embargo, eso no descarta que dicha bacteria sea un elemento importante de riesgo para las mujeres portadoras o infectadas por ella en el origen y evolución de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AMORTEGUI A., MEYER M.: Enzyme-immunoassay for detection of *Chlamydia trachomatis* from the cervix. *Obstet Gynecol* 65:523-526, 1985.
- 2- ANDOLSEK L., KOVACIC M., LOZUH M., LIT B.: Influence of oral contraceptives on the incidence of pre-malignant and malignant lesions of the cervix. *Contraception* 28:505-519, 1983.
- 3- ANUARIO DE ESTADISTICA VITAL. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. p. 37. 1988.
- 4- BERAL V., HANNAFORD P., KAY C.: Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. *Lancet* 2:1331-1335, 1988.
- 5- CARSON H., DEMAY R.: The mode ages of women with cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 82:430-434, 1993.
- 6- EL KADER D., OSORIO M., PARRA K., UZCATEGUI S.: Incidencia de *Chlamydia trachomatis* en las mujeres prostitutas de la ciudad de Maracaibo. *Acta Cientif SVBE* 2(2):23-28, 1993.
- 7- FRISCH L., BUCEEY L., CHALEM S.: Inflammatory epithelial changes and nonviral cervicovaginal pathogens. *Acta Cytol* 34:129-132, 1990.
- 8- GISSMANN L.: Linking HPV to cancer. *Clin Obstet Gynecol* 32:141-147, 1989.
- 9- GRABER C., WILLIAMSON O., PIKE J., VALICENTI J.: Detection of *Chlamydia trachomatis* infection in endocervical specimens using direct immunofluorescence. *Obstet Gynecol* 66:727-730, 1985.
- 10- GRAM I., MACALUSO M., STALBERGH L.: Oral contraceptive use and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 167:40-44, 1992.
- 11- HARRISON H., COSTIN M., MEDER J., BOWNDO L., SIM D., LEWIS M., RUSSELL E.: Cervical *Chlamydia trachomatis* infection in university women: relationship to history of contraception, ectopy and cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 153:244-251, 1985.
- 12- LIVENGOOD H., SCMITT J., ADDISON W., WRENN J., MARGRUDER K.: Direct fluorescent antibody testing for endocervical *Chlamydia trachomatis* factors affecting accuracy. *Obstet Gynecol* 72:803-805, 1983.
- 13- NIAID STUDY GROUP: Sexually transmitted diseases: 1980 status report. NIH publication. Washington D.C. 81:2213-2221, 1981.
- 14- NUÑEZ-TROCONIS J., GALLEGOS B., NORIEGA C.: Incidencia de *Chlamydia trachomatis* en pacientes con esterilidad. *Invest Clin* 31(2):91-104, 1990.
- 15- NUÑEZ-TROCONIS J.: Neoplasia intrapitelial cervical y citologías negativas. *Rev Obst Gin Venezuela* 51(4):213-217, 1991.
- 16- ONDERDONK A., DELANY M., HINKSON P., DUBOIS A.: Quantita-

- tive and qualitative effects of douche preparations on vaginal microflora. *Obstet Gynecol* 80:333-338, 1992.
- 17- PAAVONEN J., VERSTERINEN E., MEYER B., SAIKKU P., SUNI J., PUROLA E., SAKSELA E.: *Chlamydia trachomatis* infections in patients with cervical atypia. *Obstet Gynecol* 54:289-291, 1979.
 - 18- PAAVONEN J., MEYER B., VERSTERINEN E., SAKSELA E.: Colposcopic and histological findings in cervical chlamydial infection. *Lancet* 2:230, 1980.
 - 19- PERITZ E., RAMCHARAN S., FRANK J., BROWN W.L., HUANG S., RAY R.: The incidence of cervical cancer and duration of oral contraceptives use. *Am J Epidemiol* 106:462-529, 1977.
 - 20- REID R.: Understanding human papilloma viral infections: the morphologic spectrum condyloma to cancer. *The Colposcopist* 16:1-6, 1984.
 - 21- RICHART R.: A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 75:131-132, 1990.
 - 22- ROBBIE M., SCHACHTER J., SWEET R.: Risk factors with pelvic inflammatory disease of differing microbial etiologies. *Obstet Gynecol* 83:989-997, 1994.
 - 23- ROLFS R., GALAID E., ZAIDI A.: Pelvic inflammatory disease: Trends in hospitalizations and office visits. 1979 through 1988. *Am J Obstet Gynecol* 166:983-990, 1992.
 - 24- ROY M., MORIN C., CASAS-CORDERO M., MEISLES A.: Human papillomavirus and cervical lesions. *Clin Obstet Gynecol* 26:727-730, 1984.
 - 25- SCHACHTER J., HILL E., KING E., COLEMAN V., JONES P., MEYER K.: Chlamydial infections with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 123:753-757, 1975.
 - 26- SCHACHTER J.: Chlamydial infections. *N Engl J Med* 298:428-490, 1978.
 - 27- SCHACHTER J., HILL E., KING E., HEILBRON D., RAY R., MARGOLIS A., GREENWOOD S.: *Chlamydia trachomatis* and cervical neoplasia. *JAMA*. 248:2134-2138, 1982.
 - 28- SEXUALLY TRANSMITTED DISEASE TREATMENT GUIDELINES 1982. *Morbid Mortal* 31:325-340, 1982.
 - 29- STONE K.: Epidemiologic aspects of genitals HPV infection. *Clin Obstet Gynecol* 32:112-116, 1989.
 - 30- SWEET R.: Chlamydial salpingitis and infertility. *Fertil Steril*. 38:530-535, 1982.
 - 31- SWEET R., SCHACHTER J., LANDERS D.: Chlamydial infections in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 26:143-164, 1983.
 - 32- SWEET R., GIBBS R.: *Chlamydia trachomatis* In: *Infectious diseases of the female genital tract*. 2nd Edition. Baltimore. Williams & Wilkins. p. 45, 1990.
 - 33- THOMAS D.: An epidemiologic study of carcinoma *in situ* and squamous dysplasia of the uterine cervix. *Am J Epidemiol* 98:10-28, 1973.
 - 34- VESSEY M.P., McPERSON K.,

- LAWLESS M., YEATES D.: Neoplasia of the uterine cervix and contraception: a possible role adverse effect of the pill. *Lancet* 2:930-934, 1983.
- 35- WALTERS M., EDDY C., GIBBS R., SCHACHTER J., HOLDEN A., PANERSTEIN C.: Antibodies to *Chlamydia trachomatis* and risk for tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 159:942-946, 1988.
- 36- WASHINGTON A., KATZ P.: Cost and payment source for pelvic inflammatory disease. *JAMA* 266:2587-2593, 1991.
- 37- WATTS D., ESCHENBACH D.: Treatment of *Chlamydia*, *Mycoplasma* and group B streptococcal infections. *Clin Obstet Gynecol* 31:435-452, 1988.
- 38- WIESMEIER E., LOVETT M., FORSYTHE A.: *Chlamydia trachomatis* isolation in a symptomatic university student population. *Obstet Gynecol* 63:81-84, 1984.
- 39- WILKINSON E.: Pap smears and screening for cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 33:817-825, 1990.
- 40- WITKIN S., JEREMIAS J., TOTH M., LEDGER W.: Proliferative response to conserved of the *Chlamydia trachomatis* and human 60-kilodalton heat-shock proteins by lymphocytes from women with salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 171:455-460, 1994.