

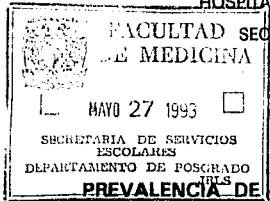
11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

40
2ej

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



PREVALENCIA DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN
PACIENTES CON ESTERILIDAD POR FACTOR
TUBARICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECO-OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DRA. MARIA TERESA DIEGO PERALTA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TABLA DE CONTENIDO.

RESUMEN.

I.- INTRODUCCION.

A. ANTECEDENTES	1
B. SITUACION ACTUAL	15
C. JUSTIFICACION	17
D. OBJETIVOS	17

II.- MATERIAL Y METODOS. 18

III.- RESULTADOS. 20

IV.- DISCUSION. 22

V.-CONCLUSIONES. 25

VI.-ANEXOS. 26

VII.-BIBLIOGRAFIA. 30

RESUMEN.

El papel que tiene *Chlamydia trachomatis* en la patogénesis de la enfermedad Inflamatoria Pélvica se ha discutido mucho en épocas recientes. Actualmente se ha encontrado una alta proporción de éste microorganismo como causante de ésta patología por lo que el papel del mismo en la obstrucción tubárica requiere una evaluación cuidadosa.

En las mujeres en etapa reproductiva el peligro de colonización del cuello uterino por éste microorganismo radica en el alto riesgo de propagación al tracto genital alto con posibilidad de afectar las trompas uterinas y condicionar en el futuro esterilidad.

Este estudio se realizó para conocer la prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en mujeres con esterilidad por Factor Tubárico en la clínica de Esterilidad de Hospital General de México, por medio de su detección por análisis Inmunoenzimático en muestras tomadas de endocérvix de 30 mujeres con éste diagnóstico y 30 pacientes de un grupo control. Los resultados fueron que 2 pacientes del grupo problema y 2 del grupo control fueron positivas a *Chlamydia trachomatis*, es decir que el 6.6% de positividad se encontró en éste estudio en ambos grupos.

Se concluye que el antecedente infeccioso de las pacientes es muy importante ya que la detección a tiempo del mismo evita su propagación y secuela. En los resultados de éste estudio no se encontró una frecuencia alta de *Chlamydia trachomatis* encontrada por otros autores en pacientes con esterilidad por Factor Tubárico y se encontró igual en el grupo control, lo cual sugiere que para detectar éste microorganismo en éste tipo de pacientes deberá hacerse muestras en diferentes sitios del tracto genital ó en su caso realizar estudios inmunodiagnósticos séricos y quizás los resultados encontrados solo apoyen la idea que las pacientes con éste tipo de problema ocasionado por *Chlamydia trachomatis* tiene un proceso inflamatorio post-infeccioso dañino que aún no se conoce completamente.

INTRODUCCION.

A). ANTECEDENTES.

Los padecimientos transmitidos sexualmente son comunes y se han hecho múltiples intentos para controlarlos, las infecciones por sífilis y gonorrea han sido superados en frecuencia por un grupo importante de enfermedades no gonocócicas.

Entre el causante más importante de éstos trastornos se encuentra *Chlamydia trachomatis*. Este parásito se conoce desde hace 70 años y algunas de sus cepas se asocian con un amplio grupo de enfermedades vinculadas a los órganos genitales. No siempre se toma en cuenta que la *Chlamydia trachomatis* sea un importante microorganismo patógeno genital el cual es capaz de producir muchas enfermedades en hombres, mujeres y niños.

En las mujeres en etapa reproductiva, el peligro de colonización del cuello uterino o uretra por éste microorganismo no solo radica en la posibilidad de la contaminación a la pareja sexual, sino que hay alto riesgo de propagación al tracto genital con posibilidad de afectar las trompas uterinas y condicionar en el futuro esterilidad.

El objetivo primordial de la detección y tratamiento de infecciones por *C. trachomatis* en el tracto genital femenino, no solo es la supresión de los síntomas, lo cual ocurre con frecuencia de manera espontánea, sino el evitar la secuela de recidivas como embarazo ectópico, esterilidad y sacroileítis.

El papel que tiene *C. trachomatis* en la patogénesis de la enfermedad pélvica inflamatoria se ha discutido mucho en épocas recientes. Actualmente la laparoscopia ha hecho posible recuperar clamidias directamente de trompas inflamadas encontrándose una alta proporción de *C. trachomatis* como causa. Si éste microorganismo es una causa común de salpingitis, las medidas para el diagnóstico, tratamiento y control de las infecciones de los conductos genitales por éste microorganismo, tomarían mucha importancia, por lo que el papel del mismo en la obstrucción

tubérrica requiere una evaluaci3n cuidadosa.

Recientemente se ha visto el incremento de casos con enfermedad pélvica inflamatoria y las secuelas incluyen esterilidad y aumento de riesgo de embarazo ectópico. El daño tubérrico por infecci3n es la cuasa de mujeres estériles entre el 30 a 40% de los casos y del 40 a 50% de los casos de embarazo ectópico (1,2). El concepto de enfermedad pélvica inflamatoria denota la infecci3n, generalmente aguda y espontánea, ascendente del tracto genital bajo hacia las trompas de Falopio (3). Un porcentaje bajo de la enfermedad inflamatoria pélvica ocurre como complicaci3n de procedimientos ginecol3gicos que involucran instrumentaci3n atraves del cérvix: radiografias, aplicaci3n del DIU, legrado, biopsia y otros procedimientos de exploraci3n instrumental que permiten la contaminaci3n del tracto genital con la flora presente en el cérvix, alterando la barrera fisiol3gica e introduciendo el in3culo bacteriano (3).

Durante las Últimas décadas se ha considerado en la etiología bacteriana de la enfermedad inflamatoria pélvica a: a) Neisseria g. b) Chlamydia trachomatis, c) Micoplasma (hominis, ureaplasma urealyticum), que representan el 50 a 75% del total, así como flora end3gena anaeróbica como Streptococcus spp, E. Coli y Haemophilus influenzae y ocasionalmente S. aureus (3).

Se ha encontrado en estudios mexicanos una prevalencia de N. gonorrhoeae del 0.2% en poblaci3n asintomática y una prevalencia de C. trachomatis en un 14.3% (3).

Es posible que C. trachomatis ascienda a tracto genital alto y dañar trompas de Falopio sin causar datos clínicos, es decir una salpingitis silenciosa (1). Aproximadamente un 15% de las salpingitis agudas resultan en oclusi3n tubérrica (4). La esterilidad ocurre en el 11.4% de los pacientes que tuvieron un episodio y el 54.3% en las que tuvieron tres ó más, principalmente en mayores de 25 años (3).

ESTERILIDAD Y VALORACION DE LA PAREJA

Por definición existe esterilidad cuando la mujer no logra concebir después de un año de vida sexual activa sin medidas de protección. Se ha descrito que 10 a 15% de las parejas estadounidenses no logran concebir después de por lo menos un año de vida marital sin usar métodos anticonceptivos. Varios factores contribuyen a dicho aumento de consultas por infertilidad como: mayor número de mujeres en edad reproductiva y mayor número de enfermedades transmitidas sexualmente y exposición a toxinas ocupacionales y ambientales (8).

Esterilidad es un término que sólo puede aplicarse adecuadamente a una persona que presenta un factor que evita absolutamente la procreación. Esterilidad primaria es el término utilizado para denominar aquellas pacientes que nunca han concebido: Esterilidad secundaria indica que la paciente ya ha tenido embarazo. (9)

Causas de esterilidad: (8)	Rowland. (1980)	Katayama. (1979)
- Ovulación y Disfunción Ovulatoria	23.6%	23%
- Enfermedad Tubérmica	33.4%	12%
- Endometriosis		25%
- Factor Uterino		2%
- Factor Cervical	26.6%	5%
- Sin Explicación	3.1%	15%
- Varón	12.3%	18%

La esterilidad incluye una valoración inicial eficaz y completa. En muchas parejas hay más de una causa y debe identificarse pronto en la valoración.

La valoración mínima determinará si hay un número adecuado de espermatozoides, si la ovulación es normal y si las trompas están permeables. La Historia Clínica, el examen físico, o ambos darán a valoración una dirección determinada. (8,9,10)

Los 6 principales factores a valorar en la fertilización e

implantación del óvulo son los siguientes:

I) Factor ovulatorio. El ciclo ovárico normal requiere dos funciones necesarias para la fertilidad. La primera es la función y producción de un ovocito maduro; la segunda, las síntesis de las hormonas necesarias para la producción de moco cervical, un endometrio secretor, y una trompa de transporte normal. La mayor parte de métodos establecidos para valorar la ovulación depende de descubrir la producción de progesterona, que solo es grande después del aumento brusco de la hormona luteinizante, la ovulación y la formación de cuerpo amarillo. Estos métodos incluyen lo siguiente: Temperatura Basal, Progesterona sérica y Biopsia de Endometrio. (8,9,10)

II) Factor Tubárico. Después de liberado el óvulo, la trompa de falopio puede captar el ovocito, que es retenido en la ampolla durante varios días mientras tiene lugar la fecundación. Luego el embrión es transportado al útero, donde se produce la implantación. Las pruebas de la función tubárica en la mujer siguen siendo bastante primitivas. Las dos principales son histerosalpingografía y laparoscopia. (8,9,10)

La histerosalpingografía suele llevarse a cabo en la fase folicular del ciclo. Esta prueba valora las anomalías uterinas y la permeabilidad tubárica. Se inyecta colorante radiopaco mediante una cánula y se vigila el flujo del líquido por fluoroscopia. Los peligros de la intervención incluyen infección y perforación del útero. La prueba es dolorosa. La laparoscopia se utiliza en casos de histerosalpingografía anormal o cuando se sospecha enfermedad tubárica por el antecedente de una infección grave o de intervenciones quirúrgicas previas. (8,9,10)

III) Factor Peritoneal. La valoración de las estructuras peritoneales y pélvicas normales requiere observar la pelvis por laparoscopia. Este método se utiliza cuando se sospecha enfermedad tubárica o endometriosis o cuando los resultados de estudios son normales. (8,9,10)

IV) Factor Uterino. Diversos factores pueden contribuir a la infertilidad o abortos repetidos, incluyendo anomalías congénitas

sinequias uterinas o leiomiomas. El útero puede valorarse por histerosalpingografía o mediante histeroscopia en el consultorio o el quirófano. (8.9.10)

V) Factor Cervical. Se basa en valorar la calidad y cantidad de moco cervical y la capacidad de los espermatozoides para atravesar el moco cervical y sobrevivir en él. La prueba de Sims Huhner (postcoital) valora la calidad del moco cervical, la penetración del espermatozoide y la función coital. (8.9.10)

VI) Factor Masculino. El análisis estándar de semen proporciona acerca del número y calidad de los espermatozoides, así como de la función secretora de glándulas genitales accesorias. (8.9.10).

MICROBIOLOGIA

Chlamidiae constituye un gran grupo de parásitos intercelulares obligados, íntimamente relacionados con las bacterias gramnegativas. Se dividen en dos especies: Chlamydia psittaci y Chlamydia trachomatis, sobre la base de su composición antigénica, inclusiones intercelulares susceptibles a las sulfonamidas y producción de enfermedad. Todas las Chlamydiae muestran características morfológicas semejantes, comparten un antígeno común y se multiplican en el citoplasma de sus células huésped mediante un ciclo distintivo de desarrollo. (11)

Debido a su parasitismo intracelular obligatorio, chlamydiae fueron consideradas inicialmente como virus. Sin embargo las chlamydiae difieren de los virus en las siguientes características fundamentales: (11)

- 1.- Como las bacterias, poseen RNA y DNA.
- 2.- Se multiplican por fisión binaria; los virus jamás.
- 3.- Poseen paredes celulares de tipo bacteriano con peptidoglucanos que probablemente contienen ácido murámico.
- 4.- Poseen ribosomas. los virus nunca.
- 5.- Tienen diversas enzimas metabólicas activas; por ejemplo, liberan CO₂ a partir de la glucosa. Algunos pueden sintetizar folatos.

6.- Su crecimiento puede ser inhibido por múltiples antimicrobianos.

Chlamydiae pueden considerarse bacterias gramnegativas que carecen de algunos mecanismos importantes para la producción de energía metabólica. Este defecto los obliga a una existencia intracelular en donde la célula huésped proporciona los intermediarios ricos en energía. (9,11)

Ciclo de desarrollo.

Todas las Chlamydiae comparten una sucesión general de eventos en su producción. La partícula infecciosa es una célula pequeña ("cuerpo elemental") de aprox. $0.3\mu\text{m}$ de diámetro en su nucleoide denso a los electrones; éste es ingerido por la célula huésped por fagocitosis. A partir de la membrana superficial de la célula huésped, se forma una vacuola alrededor de la pequeña partícula. Esta partícula crece en tamaño ("cuerpo inicial") que mide aprox. $0.5-1\mu\text{m}$, la cual se encuentra desprovista de nucleoide denso a los electrones. Dentro de esta vacuola unida a la membrana, la partícula crece en tamaño y se divide repetidamente por fisión binaria. Finalmente la vacuola completa se encuentra llena de pequeñas partículas derivadas de la fisión binaria de los cuerpos grandes para formar una "inclusión" en el citoplasma de la célula huésped para infectar a otras células. El ciclo de desarrollo requiere de 24 a 48 horas. (11)

Estructura y composición química.

El examen de suspensiones altamente purificadas de chlamydiae libres del material celular del huésped, indica lo siguiente: la pared celular externa se parece a la pared celular de las bacterias gramnegativas; tiene un contenido relativamente alto de lípidos y el peptidoglucano contiene quizá ácido murámico. La formación de la pared celular se inhibe por la acción de las penicilinas y la ciclocerina, sustancias que inhiben la síntesis de peptidoglucano en las bacterias. Se encuentra tanto DNA como RNA en las partículas pequeñas y en las partículas grandes; en las

partículas pequeñas la mayor parte del DNA está concentrado en el nucleóide central denso a los electrones. Hay DNA en grandes partículas distribuido regularmente en todo el citoplasma. La mayor parte del RNA probablemente se encuentra en los ribosomas dentro del citoplasma. Las partículas grandes contienen aproximadamente 4 veces más RNA que DNA en tanto que las partículas pequeñas infecciosas contienen aproximadamente cantidades equivalentes de RNA y DNA.

El genoma circular de las Chlamydiae (PM 7×10^6) es muy parecido al cromosoma bacteriano. Chlamydiae contiene gran cantidad de lípidos, especialmente fosfolípidos, los cuales han sido bien caracterizados. (11)

En las Chlamydiae infecciosas se encuentra un principio tóxico; mata a los ratones después de la administración intravenosa de más de 10^9 partículas. La toxicidad es destruída por el calor, pero no por la luz ultravioleta. (11)

Propiedades tintoriales.

Chlamydiae tienen propiedades tintoriales características (similares a las rickettsias) las cuales difieren en las diferentes etapas del desarrollo. Las partículas únicas maduras (cuerpos elementales) se tiñen de púrpura con la coloración de Giemsa y de rojo con la tinción de Macchiavello en contraste con la coloración azul que toma el citoplasma de la célula huésped. Los cuerpos mayores no infecciosos (cuerpos iniciales) se tiñen de azul con el colorante de Giemsa. La reacción de las Chlamydiae al Gram es negativa o variable, por lo cual la tinción de Gram no es útil para la identificación de éstos agentes.

Las inclusiones intracelulares maduras bien formadas están constituidas por masas compactas cercanas al núcleo que se observan de un color púrpura oscuro cuando se tiñen con Giemsa, debido a la compacta densidad de las partículas maduras.

Antígenos.

Chlamydiae poseen dos tipos de antígenos, encontrándose ambos probablemente situados en la pared celular. Los antígenos de grupo son compartidos por todas las Chlamydiae. Estos son complejos de lipoproteínas-carbohidratos termoestables, con ácido 2-ceto-3-desoxioctónico como componente inmunodominante. Los anticuerpos para éste grupo de antígenos pueden detectarse mediante la fijación del complemento e inmunofluorescencia. Los antígenos específicos permanecen unidos a las paredes celulares después de que los antígenos de grupo han sido extraídos por tratamiento con fluorocarbono o desoxicolato. Algunos antígenos específicos son proteínas que han sido purificadas por inmuoadsorción. Los antígenos específicos son compartidos únicamente por un número limitado de Chlamydiae pero un organismo dado puede contener varios antígenos específicos. Se han identificado 15 inmunotipos de *C. trachomatis* (A, B, Ba, C-K, L1 a L3) y las tres últimas son inmunotipos del grupo LGV. Los efectos tóxicos de las Chlamydiae infecciosas se encuentran asociados con antígenos. La neutralización específica de efectos tóxicos por antisuero permite el agrupamiento antigénico limitado de los organismos.

Crecimiento y metabolismo.

Chlamydiae requieren un hábitat intracelular, probablemente debido a que crecen en alguna característica esencial del metabolismo energético. Todos los tipos de chlamydiae proliferan en el embrión de pollo particularmente en el saco vitelino; algunos también proliferan en cultivos celulares y en varios tejidos animales. Las células tienen sitios de inserción para Chlamydiae.

Las Chlamydiae parecen tener un metabolismo endógeno similar al de algunas bacterias pero solo participan en un grado limitado en los procesos potencialmente liberadores de energía. Pueden liberar CO₂ a partir de glucosa, piruvato y glutamato; contienen también deshidrogenasas. Sin embargo requieren intermediarios ricos en energía provenientes de la célula huésped para desempeñar

sus actividades biosintéticas. (11)

Las Chlamydiae se inactivan rápidamente por el calor pierden su efectividad completamente después de la exposición durante 10 minutos a una temperatura de 60 °C. Mantienen su efectividad por años a temperaturas de -50 a -70 °C. Algunas Chlamydiae desecadas pueden permanecer infectantes por largos períodos. Se inactiva rápidamente por el éter (en 30 min), por el formol o por el fenol (a 0.5% por 24 Hrs.). Los inhibidores de la síntesis de proteína (tetraciclinas, eritromicinas) son efectivos en los modelos experimentales de laboratorio de clínicos. Algunas Chlamydiae sintetizan folatos y son susceptibles de ser inhibidas por las sulfonamidas. Los aminoglucósidos tienen mínima actividad inhibitoria en Chlamydiae.

La característica biológica más sobresaliente de la infección por Chlamydiae es el equilibrio que frecuentemente se alcanza entre el huésped y el parásito lo que da por resultado una persistencia prolongada a menudo durante toda la vida. La infección subclínica es la regla en los huéspedes naturales de éstos agentes, en tanto que la enfermedad francamente manifiesta es la excepción. El huésped infectado produce anticuerpos contra los diversos antígenos de las Chlamydiae; éstos anticuerpos tienen poco efecto protector. El tratamiento con antimicrobianos efectivos como las tetraciclinas por períodos prolongados, puede eliminar a las Chlamydiae del huésped infectado; el tratamiento intenso, temprano, puede suprimir la formación de anticuerpos. El tratamiento tardío con medicamento antimicrobiano en dosis moderada puede suprimir la enfermedad, pero permite la presencia del agente infeccioso en los tejidos.

PATOGENIA.

Se acepta actualmente que tanto la Neisseria como la Chlamydia pueden ser invasores primarios de los genitales en su epitelio. Ambos cumplen con los postulados de Koch para ser considerados causantes de la Enfermedad pélvica Inflamatoria. (3)

Tanto *N. gonorrhoeae* como *C. trachomatis* se encuentran con frecuencia limitadas al tracto vaginal bajo. Se piensa que la principal defensa contra el ascenso de éstos y otros gérmenes a la porción alta del tracto genital está representada por el moco cervical. Esta barrera, sin embargo, se debilita durante la menstruación y durante la fase periovulatoria puede ser franqueada por los espermatozoides a los cuales se adhieren microorganismos patógenos. El efecto progestacional en la segunda fase del ciclo menstrual, otorga al moco caracteres físicos tales, que lo constituyen como una barrera más eficaz en la protección de los genitales externos. Esto puede explicar en parte la reducción de la frecuencia de enfermedad pélvica inflamatoria en las usuarias de anticonceptivos orales que mantienen éste tipo de moco hostil entre las menstruaciones. (3)

El cuadro clínico de salpingitis aguda por *Neisseria*, por ejemplo, que se manifiesta frecuentemente en los primeros días del ciclo, parece evidenciar el papel desfavorable de la menstruación, la cual causa el paso de sangre a las trompas y peritoneo que favorece la infección de éstos sitios y por la descamación y necrosis del endometrio y la pérdida del tapón mucoso cervical, facilita el paso de gérmenes del espacio cervicovaginal hacia arriba.

El ascenso de *Chlamydia*, sigue el camino de las mucosas causando una endosalpingitis y una endometritis intermedia en la evolución. (3)

La *Chlamydia* tiene una ruta de progresión a través de las mucosas según los datos experimentales, pero su presencia produce más respuesta linfocitaria que de polimorfonucleares y a diferencia del gonococo que desaparece después de las etapas iniciales y con pocas excepciones no se encuentra tardíamente en el proceso infeccioso, la *Chlamydia* puede producir infecciones menos violentas y aún asintomáticas y permanecer en las trompas durante semanas o meses, siendo recuperada en tuboplastias tiempo después del cuadro inicial. Probablemente esto sea razón por la que el pronóstico para la fertilidad sea mejor en Enfermedad Pélvica Inflamatoria Aguda, gonocócica, tratada oportunamente, que

en la forma más tórrida relacionada con Chlamydia. (3)

En 1920 Stajano en Uruguay describió la perihepatitis que se asocia a infecciones gonorréicas y es conocida como síndrome de Fitz-Hug y Curtis; actualmente hay evidencia de que puede ser causada por Neisseria y por Chlamydia y probablemente es una infección que representa diseminación linfática ó hematógena del proceso pélvico, aunque la idea más común es que la vía usual es el ascenso por las corrientes peritoneales que se dirigen a la cara inferior del diafragma. (3)

La paciente que ha sufrido una Enfermedad Inflamatoria Pélvica queda probablemente expuesta por la alteraciones residuales de la trompa mencionada a tener nuevamente infección genital alta, El 25% de las pacientes que adquieren Chlamydia desarrollan Enfermedad Inflamatoria Pélvica han tenido ya un episodio previo. Más de la tercera parte de las pacientes que tienen una recurrencia presentan después recurrencias múltiples, casi seguramente reinfecciones que ya no quedan localizadas a los genitales bajos. (3)

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

Recolección de muestras.

En el cérvix ,el área de crecimiento de clamidias es la unión escamocolumnar del canal endocervical. Es esencial una buena exposición del cérvix. Se limpia el cérvix y se introduce un isopo en el canal cervical y se hace girar. Se retira el isopo y se coloca en el medio de transporte. (12)

Técnicas citológicas.

Hasta que se obtuvo el cultivo exitoso de C. trachomatis en el saco vitelino de los huevos fertilizados de gallina, la única manera de identificar al microscopio directo, al microorganismo de las muestras clínicas. Todas las técnicas citológicas utilizadas para identificar C. trachomatis dependen de la demostración de las inclusiones intracitoplasmáticas que tienen la característica de

luna creciente. Se requiere entonces de una considerable habilidad de interpretación si se desea evitar falsos positivos.

La inmunofluorescencia implica preparación de antisueros específicos, la realización de la prueba y la aplicación de rigurosos criterios de interpretación, todo lo cual exige habilidad y lleva mucho tiempo. (12)

Las técnicas de tinción que se han usado para la utilización clínica y de laboratorio son el yoduro en solución lugol y la tinción de Giemsa. las otras técnicas de tinción son de interés principalmente, desde el punto de vista investigación, y algunas están en proceso de desarrollo.

Aislamiento de C. trachomatis.

Para propósitos prácticos existen dos métodos de aislamiento en el laboratorio: a) la técnica para aislar o propagar las clamidias en el saco vitelino de huevos embrionados de gallina, y b) Cultivos celulares por ejemplo, en cultivos de células HeLa. Las líneas celulares que se unen habitualmente son la de McCoy, la BHK (riñón de hamsters recién nacido) 21 y la He La 229.

Métodos Serológicos.

Las técnicas de cultivo para C. trachomatis son caras, y requieren de mucho trabajo. El clínico siempre ha preferido una prueba sanguínea para el diagnóstico de una infección, más que los intentos de aislamiento. Desafortunadamente, y éste con frecuencia es el caso, la respuesta serológica a la infección con clamidias por lo general tiene usos limitados para el diagnóstico. Se hace titulaciones de anticuerpos IgG que deben ser mayor de 4 veces su aumento y presencia de IgM, ambas contra C. trachomatis. (12)

Otros: Entre otras pruebas se encuentran las siguientes: Pruebas de fijación de complemento. Prueba de Radioinmunoprecipitación, y Pruebas de Microinmunofluorescencia.

El diagnóstico de clamidias en infecciones genitales por Giemsa o tinciones con Yodo para detectar inclusiones intracelulares, ha tenido un 15 a 30% de sensibilidad como

técnicas de identificación. (13)

La inmunofluorescencia directa de inclusiones genitales, usando antisuero policlonal convencional, tiene una sensibilidad del 50% y tiene el inconveniente de ser difícil la preparación del reactivo y es impráctico para el uso a gran escala. (13)

Desde el aislamiento de *C. trachomatis* en cultivos, es practicado en una minoría de laboratorios de microbiología, ya que es caro y técnicamente difícil su procedimiento. (13)

En un estudio realizado comparando el uso de fluoresceína conjugada y anticuerpos monoclonales con Giemsa y Tinción con Yodo, se encontró un incremento en la sensibilidad con anticuerpos monoclonales para la detección de inclusiones de *Chlamydia*. (13)

Para simplificar el diagnóstico de infecciones genitales por *Chlamydia*, Tam y Stamm usaron un test de anticuerpos monoclonales con fluoroseína conjugada en muestras de secreciones cervicales y uretrales. Este test requiere menos de 30 minutos para realizar la prueba; fué basado en la detección de cuerpos primarios extracelulares de *Chlamydia t.* demostrando una sensibilidad de 93% y especificidad de 96%. (13)

Por lo que éstos datos indican que el test directo de inmunofluorescencia detecta en 90% o más de infecciones por *Chlamydia* que podrían ser positivas. (13)

Recientemente autores han estudiado métodos de diagnóstico con inmunoensayos enzimáticos, así pues, se encuentra el test de *Chlamydiazyme* y han encontrado una sensibilidad de 81.1% y especificidad de 99.3% (14)

El test-Pack de *Chlamydia* es un rápido inmunoensayo enzimático para la detección directa sin requerir equipo especializado y se reporta una sensibilidad de 86.7% y especificidad de 99.5% (15)

Han habido incluso estudios con DNA como el realizado por

Peterson y Col. quienes compararon una prueba de DNA con otros métodos de detección de Chlamydia, encontrando solo una sensibilidad del 60% y una especificidad del 95%. (16)

B). SITUACION ACTUAL.

La salpingitis aguda ha sido considerada como un factor principal en el embarazo ectópico, en los setentas se encontró una alta incidencia de asociación de salpingitis y embarazo ectópico, y como agente casual más frecuente a la *C. trachomatis*, causando infecciones con poca sintomatología por lo que puede pasar desapercibido, pero se mantiene esta hipótesis por la acorrecencia de anticuerpos contra *C. trachomatis* asociado a pacientes con esterilidad por factor tubárico (5). Lars S. y Per-Anders, en 1985, encontraron en un grupo de pacientes con embarazo ectópico, anticuerpos IgG contra *C. trachomatis* en un 65% de las pacientes (5).

Otros autores en 1988 encontraron, realizando estudios inmunológicos, anticuerpos contra *C. trachomatis* IgG, IgM en 79.1% de un grupo de pacientes con esterilidad por factor tubárico secundario a salpingitis, no tuvieron antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria (2).

Ricardo Marana y Antonio Janna en 1990 encontraron una prevalencia de 24% de *C. trachomatis* en 34 pacientes con oclusión tubárica estudiadas con tomas de muestras directamente de salpínge, uretra, conducto cervical, fondo de saco, fluido peritoneal y endometrio (1).

En la epididimitis bilateral causa de infertilidad en una amplia proporción de hombres, la inflamación genital puede activar respuestas inmunes al esperma desarrollando anticuerpos contra *C. trachomatis* causando el 50% de las epididimitis en hombre sexualmente activos menores de 35 años. En estudios realizados, los resultados sugirieron que la influencia de *C. trachomatis* en varones con esterilidad está basada en la transmisión sexual influyendo negativamente en la función tubárica de sus parejas, sin reducir la capacidad funcional del espermatozoide. (6)

Un estudio realizado en 1984 demostró la adherencia de *C. trachomatis*, por inmunofluorescencia y microscopía electrónica, al espermatozoide siendo esta proporcional a la concentración de

ambos e indica que *C. trachomatis* puede adherirse al espermatozoide bajo condiciones experimentales. (7)

C. JUSTIFICACION.

- 1) Conocer la prevalencia de Chlamydia trachomatis en pacientes con esterilidad por factor tubárico en Hospital General de México.
- 2) Tomar en cuenta que en el Diagnóstico por laboratorio de cervicovaginitis deberá buscarse en lo sucesivo rutinariamente C. trachomatis.
- 3) En el tratamiento contra C. trachomatis deberá tomarse en cuenta el completarlo adecuadamente con toma de control post-tratamiento ya que el germen puede permanecer latente causando las secuelas ya mencionadas.

D. OBJETIVOS

- a) Conocer la prevalencia de Chlamydia trachomatis en pacientes con esterilidad por Factor Tubárico en Hospital General de México.
- b) Identificar la frecuencia de cuadros de Salpingitis en pacientes con esterilidad por Factor Tubárico.
- c) Establecer si los cuadros de Salpingitis fueron tratados adecuadamente y si se investigó el origen de dicha patología.

**TESIS CON
TALLA DE ORIGEN**

II. MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 30 pacientes menores de 35 años con Diagnóstico de Esterilidad Primaria ó Secundaria por Factor Tubárico confirmado con Histerosalpingografía, excluyendo a las pacientes con cirugías previas en cavidad pélvica y a las pacientes con algún otro factor de esterilidad, también se tomaron muestras a 30 pacientes menores de 35 años como grupo control que acudieron a consulta externa de Ginecología por primera vez.

Al ser vistas en la consulta externa, después de informarles acerca del estudio y bajo su consentimiento se les interrogó para obtener los datos requeridos para el mismo. Se procedió a la exploración ginecológica con especuloscopia, se localizó el cérvix, se retiró el moco cervical exedente y se tomó muestra con cepillo en conducto endocervical; el cepillo se introdujo a través del conducto hasta sus dos terceras partes, se da un giro lento y se retira sin tocar las paredes vaginales. Cada muestra se colocó en tubos de ensayo que contenían anticuerpos monoclonales contra *Chlamydia trachomatis*, los tubos se mantuvieron en refrigeración hasta su análisis y posteriormente la paciente fue citada para su resultado y proporcionar el tratamiento correspondiente.

El análisis Inmunológico usa anticuerpos monoclonales los cuales reaccionan con los organismos de *Clamidia*. Este anticuerpo monoclonal detecta 15 serotipos de *Chlamydia trachomatis*. Cuando un espécimen se agrega al tubo del Pathfinder, los antígenos de *Clamidia* presentes en el espécimen se ligan a los anticuerpos que cubren las paredes del tubo de plástico, se añade después un anticuerpo policlonal, el cual ataca al antígeno atrapado por el anticuerpo en las paredes del tubo. Se agrega después una solución de anticuerpo policlonal Peroxidasa-conjugado, el cual se une al anticuerpo policlonal anticlamidia, se realiza después un lavado para remover cualquier componente suelto en el tubo. Cuando el sustrato deperoxidasa se agrega al tubo se genera un color azul que da el resultado de que está presente *Clamidia*. La evaluación espectrofotométrica del color que resulta en cada tubo indica la presencia o la ausencia de *Clamidia*. El control negativo tiene una absorbancia menor de 0.1 unidades. El control positivo tiene una absorbancia de 0.8 o más unidades y el control Blanco una

absorbancia menor de 0.04 unidades.

Posterior a la recolección de los resultados se procedió a colocar los reportes en el expediente correspondiente a cada paciente y a realizar la concentración de datos para hacer el análisis estadístico y conclusiones.

III.- RESULTADOS.

De las pacientes estudiadas, 30 pacientes con Esterilidad por Factor Tubárico y 30 pacientes control encontramos con respecto a la edad que en el grupo problema el rango fué de 25 a 35 años y el promedio de 38.8 ± 4.8 años. (tabla I).

En cuanto al número de embarazos en el grupo problema hubo un 40% de pacientes con Esterilidad Primaria y con Esterilidad Secundaria el 60%; el rango de embarazos fué de 1 hasta 3, siendo primigestas el 43%, secundigestas el 10% y trigestas el 6.6% (fig. 1). En el grupo sin antecedente de esterilidad se encontró un rango de embarazos de 0 a 10 con un promedio de 3.3 embarazos y con los siguientes diagnósticos: Cervicovaginitis (13), Trastorno Menstrual (6), Miomatosis Uterina (3), Hemorragia Uterina Anormal (2), Mastopatía Fibroquística (2), Salpingitis (1), Dismenorrea (1), Cistocele GIII (1), Tumor de Ovario (1).

En cuanto al tiempo de esterilidad hubo un rango de 1 hasta 12 años, siendo de 1 a 5 años el 40%, de 6 a 10 años el 50%, y más de 10 años el 10%. El promedio de tiempo de esterilidad fué de 6.23 años (fig. 3).

El antecedente de Salpingitis sintomática solo se encontró en 6.6% de los pacientes y el resto no la tuvieron, lo cual es motivo de tomarse en cuenta ya que la Salpingitis asintomática se presentó comúnmente en las pacientes del grupo con esterilidad. En los dos casos en los que se presentó dicho cuadro fueron tratados médicamente y solo en un caso fué aislado en cultivo de exudado vaginal a *Gardnerella vaginalis* pero en ninguna se buscó *Chlamydia trachomatis*. Las pacientes con resultado de *Chlamydia trachomatis* positiva no tuvieron antecedente de salpingitis sintomática.

El antecedente de cervicovaginitis en las pacientes problema lo hubo en el 86.6%, se investigó la etiología en el 60% de ellas pero en ninguna se realizó estudio para identificar *Chlamydia trachomatis*, y algunos de los resultados de los cultivos de exudado vaginal fueron *Esterichia coli*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococo* no Hemolítico y micrococcos. Fueron tratadas en el 96.6%. Una paciente con resultado positivo de *Clamidia* en éste estudio tiene incluso el antecedente de haber sido tratada en el servicio de Colposcopia. El antecedente de cervicovaginitis en el grupo de pacientes problema se presentó en

un rango de 1 a 24 meses previos al estudio con un promedio de 3.7 meses.

El resultado para el estudio inmunológico para *Chlamydia trachomatis* fué positivo en dos pacientes del grupo problema y dos en el grupo control, es decir 6.6% fueron positivas en ambos grupos. Las pacientes del grupo problema fueron una de 21 y otra de 32 años ambas con esterilidad secundaria de un año de evolución, sin antecedente de Salpingitis, la primera con salpingitis tratada médicamente en Colposcopia, la segunda tuvo una esterilidad secundaria sin ningún antecedente infeccioso aparente.

Las paciente con resultado positivo a *Chlamydia trachomatis* del grupo control fueron: una paciente de 33 años multigesta con diagnóstico de Salpingitis en la cual no hubo desarrollo de otros gérmenes en el cultivo de exudado vaginal, la otra paciente fué de 27 años multigesta con diagnóstico de cervicovaginitis en la cual no hubo desarrollo de otros gérmenes en el cultivo de exudado vaginal.

VI.- DISCUSION.

En éste estudio no se encontraron resultados que demuestran que *Chlamydia trachomatis* sea la causa más frecuente de esterilidad por factor tubárico, sin embargo los datos obtenidos pueden apoyar estudios realizados por otros autores en cuanto a la dificultad para el estudio de las pacientes con éste problema y tratar de identificar a *Chlamydia trachomatis*, ésto es debido quizás a la problemática que aún se tiene para su identificación en los muestreos de las pacientes ya que influyen varios factores que pueden influir en su detección. Lo cierto es que los estudios inmunológicos actualmente son los más adecuados para realizarse en éstas pacientes Sellers-Mahony et al (2) encontraron que en un estudio realizado con mujeres con esterilidad por factor Tubárico con técnicas que previamente habían usado no se había aislado *chlamydia trachomatis* en ninguna muestra de las trompas de Falopio y solo 1 de 16(6.3%) evaluada por inmunoensayo fué positiva, y ésto a pesar que en éste mismo grupo encontraron títulos positivos de anticuerpos anticlamidia en el 79.1%. Henry-Suchett et al (23) aislaron *Chlamydia trachomatis* en tracto genital alto en 19% (13 de 69 pacientes) y Shepard et al (24) la aislaron en el 21% (5 de 24) de las pacientes estudiadas. Se ha dicho incluso que los múltiples espécimnes negativos obtenidos quizás sean detectados en pacientes con bajas concentraciones de partículas infecciosas (6).

Una infección crónica del tracto genital alto por *Chlamydia trachomatis* puede ser causante de un daño tubárico que progrese a una esterilidad por éste factor. Una de las hipótesis ya expuestas es que un mecanismo inmunopatológico es el resultado de la obstrucción una vez que la infección ha sido demostrada (25). Con técnicas que detectan antígenos de *Chlamydia trachomatis* en los tejidos, se puede detectar el mismo pero no en todos los casos. La presencia de una toxina, no identificada hasta el momento, neutralizante de anticuerpo ó complemento puede estar ausente de las muestras del tracto genital bajo y puede explicar la pérdida de sensibilidad de las muestras (2).

Keviat et al (20) encontraron antígeno de *Chlamydia trachomatis* en salpinges de mujeres con salpingitis aguda y el 52% (13 de 25) con salpingitis por *Clamidia* tuvieron cultivos

negativos.

Por otra parte, un antecedente de la presencia clínica de enfermedad inflamatoria Pélvica no se reportó en la mayoría de las pacientes problema en éste estudio. es decir que sugiere que una infección subclínica o asintomática se presenta más comunmente en éste tipo de pacientes y es la causante de la obstrucción tubárica. Chlamydia trachomatis es un agenteetiológico atractivo para la obstrucción tubárica por las siguientes razones: 1) la infección por Chlamydia trachomatis es comunmente subclínica, una semejanza de la infección que precede a la esterilidad por factor Tubárico; 2) los datos epidemiológicos documentan que la salpingitis no gonocóccica es la que más frecuentemente culmina en esterilidad, y Chlamydia trachomatis es la mayor causa de salpingitis no gonocóccica; y 3) la fibrosis es una de las principales patologías encontradas en la esterilidad por factortubárico muy semejante a la que produce la infección por Chlamydia trachomatis (22).

Brunham-Maclean et al (22) encontraron que entre 64 y 91% de mujeres con esterilidad por oclusión tubárica tuvieron anticuerpos a Chlamydia trachomatis, una prevalencia de 2 a 8 veces mayor a la encontrada en mujeres con otras causas de esterilidad.

Sellers (2) como otros autores encontró en un grupo de estudio que se presentó el 69.2% de las pacientes con esterilidad por factor tubárico sin antecedentes de una salpingitis clínica.

Por otra parte se ha reportado que Chlamydia trachomatis ha sido aislada de cérvix de 5 a 12% de mujeres no embarazadas y de 2 a 20% de mujeres embarazadas (26). Clamidia ha sido asociada también con endometritis postparto una infección análoga a la enfermedad inflamatoria pélvica. De las mujeres de parto vaginal, ocurre endometritis postparto aproximadamente el el 34% con aproximadamente 8% sin Chlamydia trachomatis antes del parto (27).

En las pacientes de éste estudio se encontró que hubo un antecedente de cervicovaginitis el el 86.6% pero en ninguna se realizó un exámen para identificar Clamidia y las pacientes que fueron positivas en el análisis inmunológico fueron: del grupo problema; una cervicitis crónica tratada médicamente y la otra sin antecedente infeccioso, por lo que probablemente cursó con una cervicitis asintomática por Clamidia sin haber sido detectada. Del

grupo control las pacientes positivas a Clamidia ; hubo una paciente con salpingitis clínica en la cual no hubo desarrollo de ningún germen en el cultivo de exudado vaginal y en la otra se trató de una paciente con diagnóstico de cervicovaginitis. Estos resultados demuestran la importancia que tiene el análisis de antecedentes infecciosos en las pacientes de la consulta externa y el gran interés que se debe poner para que se realice la identificación de éste microorganismo en las pacientes con cervicovaginitis y salpingitis para su tratamiento oportuno y evitar las secuelas.

Por otra parte en algunos estudios no se encuentran evidencias totalitarias de que Chlamydia trachomatis sea el germen patógeno que más frecuentemente sea causante de una Enfermedad inflamatoria Pélvica asintomática y ésto sugiere que puede haber otros patógenos que también sean causantes de una inflamación asintomática que resulte en esterilidad por dano tubárico.

Nuestros resultados al igual que en otros estudios reportan que la mayoría de las mujeres con Esterilidad por Factor Tubárico no han tenido un cuadro clínico compatible con Enfermedad Inflamatoria Pélvica y uno puede concluir que la minuciosidad del diagnóstico clínico para la presentación de Enfermedad Inflamatoria Pélvica causante de esterilidad aún es muy deficiente.

Es muy interesante conocer que algunos autores encuentran que la endometritis asintomática se presenta en 41 a 55% de las mujeres con cervicitis por Chlamydia trachomatis (28), y ésto se agrega a la conclusión de lo importante de realizar métodos clínicos adecuados para detectar una enfermedad con el potencial de causar Esterilidad.

CONCLUSIONES:

1) La prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en las pacientes con esterilidad por Factor Tubárico en éste estudio fué de 6.6%

2) El tipo de Salpingitis que se presentó más frecuentemente en el grupo problema fué la Asintomática.

3) El tratamiento de las pacientes con Salpingitis probablemente no fué el más adecuado debido a que generalmente cursa en forma asintomática.

RECOLECCION DE DATOS:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA: _____

NOMBRE: _____ EDAD: _____

EXPEDIENTE: _____

GESTAS: _____ PARA: _____ ABORTOS: _____ CESAREAS: _____

FECHA DE ULTIMO PARTO: _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE ESTERILIDAD: _____

ANTECEDENTE DE SALPINGITIS: _____

TRATADA: _____ SE INVESTIGO LA CAUSA: _____

ANTECEDENTE DE CERVICOVAGINITIS: _____

TRATADA: SI _____ NO _____

ESTUDIA: SI _____ NO _____

RESULTADO DE EIA: _____

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TIEMPO DE ESTERILIDAD

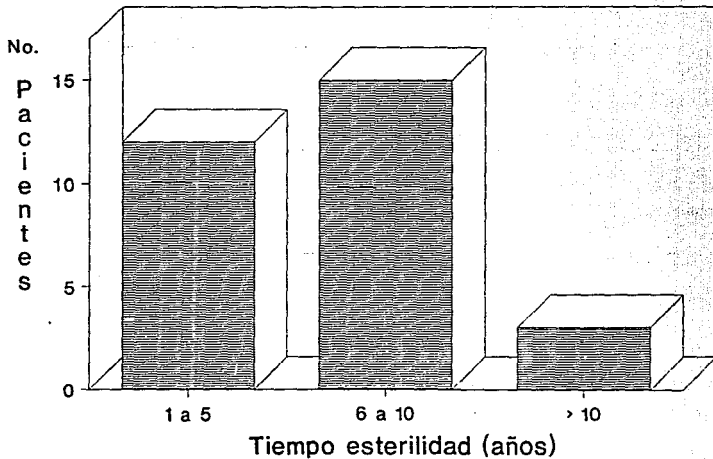


figura 2.

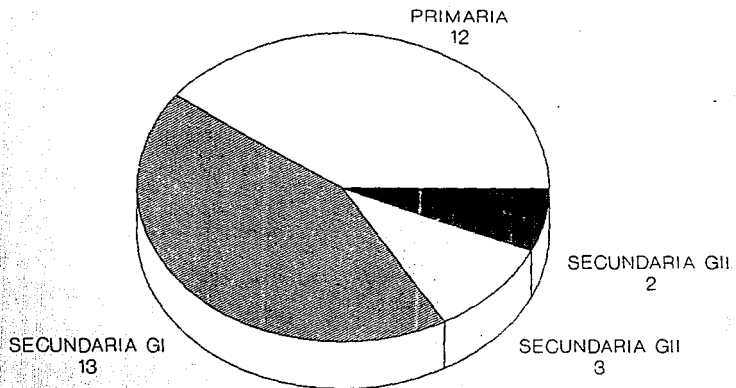
TABLA I

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES SEGUN
 EDAD EN LOS DOS GRUPO ESTUDIADOS.

PACIENTES.

EDAD (ANOS)	CON ESTERILIDAD		SIN ESTERILIDAD	
	No.	%	No.	%
16 - 20			1	3.3
21 - 25	7	23.3	2	6.7
26 - 30	12	40.0	11	36.7
31 - 35	11	36.7	16	53.3
TOTAL	30	100.0	30	100.0

FRECUENCIA DE LAS PACIENTES SEGUN EL TIPO DE ESTERILIDAD



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Marana M, Luciano A. High prevalence of silent Chlamydia colonization of tubal mucosa in infertile women. Fert Ster. 1990 (53) 2: 354-56.
- 2.- Sellers J, Mahoy J. Tubal factor Infertility: an association with prior Chlamydia infection an asyntomatic salpingitis. Fert Ster. 1988 (49)3: 459-57.
- 3.- Calderon E, Arredondo J L. Conceptos Actuales en Infectologia Perinatal. 1a Ed. 1988 p:181-189.
- 4.- Clare E, San Ping Wang. Relationship of infection with Chlamydia trachomatis to the parameters of male infertility and sperm autoimmunity. Fert Ster Vol. 48. No 5, November 1987 ; p:880-883.
- 5.- Lars S, Per-Anders MD. Ectopic pregnancy and Antibodies to Chlamydia trachomatis. Fert Ster. 1985, Vol 44, No 3: 313-316.
- 6.- Kruse W E, Gerhard I. Chlamydia infection- a female and/or male infertility factor?. Fert Ster. 1990 (53) 6 : 1037-1047.
- 7 - Hansen P W, Mardh P A. In vitro test of the adherence of chlamydia trachomatis to human espermatozoa. Fert Ster. 1984 (42) 1 : 102-107.
- 8.-Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. La mujer Infertil (4) 1987 : 727 - 737.
- 9.- Jones H W, Jones G. Tratado de Ginecología de Novak. 10a. Ed. 1984. p: 695 - 702.
- 10.- Danforth D N . Tratado de Obstetricia y Ginecología. 4a. Ed. Nueva Editorial Interamericana Mèx. D F. 1987 : 903 - 914.

- 11.- Jowitz E. Meinick J. Microbiologia Medica. 10a Ed. 1983: 273 - 276.
- 12.- Oriel J A. Ridgway G L. Infecciones genitales causadas por Chlamydia trachomatis. Editorial Cientifica PLM. 1a Ed. en Espanol. 1985. p:9 - 48.
- 13.- Tam MR. Stamm W E. Hansfield HH. Stephens R. Culture-indepent Diagnosis of Chlamydia trachomatis using monoclonal antibodies N Eng J Med. 1984. 310 1146-50.
- 14.- Moncada J. Scharter J. Bolan G. Engelman J. Howard L. Mushahwar I. Confirmatory assay increases specificity of the Chlamydiazyme test for Chlamydia trachomatis infection of the cervix. J Clin Microbiol ; 1990 Aug; 28 (8) ; p: 1770-3.
- 15.- Coleman P. Variteck V. Mushahwer K. Marchlewicz B. Test-Pack Chlamydia, a new rapid assay for the direct detection of Chlamydia trachomatis. J Clin Microbiol ; 1989 Dec ; 27 (12): 2811-2814.
- 16.- Peterson E M. Osa R. Alexander R. Greenwood J R. Molecular techniques for the detection of Chlamydia trachomatis. J Clin Microbiol; 1989 Oct; 27 (10); p: 2359 - 63.
- 17.- Southgate L, treharne J. Detection, tretment and follow up of womwn with Chlamydia trachomatis infection seeking abortion inner city general practics. B M J . 1989. 299 : 1136-1137.
- 18.- Moore D. Foy H . Increased frequency of serum antibodies to Chiamydia trachomatis in infertility due to distal tubal disease. The Lancet. 1982. Sep 11 : 574 - 77.
- 19.- Henry-Suchet J. Catda F. Chlamydia trachomatis associates with chronic inflamation in abdominal specimes from women selected for tuboplasty. Fert Ster. 36 : 599. 1981.

- 20.- Kiviat NB, Wolmer-Hanssen P. Localization of Chlamydia trachomatis infection by direct immunofluorescence and culture in pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 154: 865, 1986.
- 21.- Milton R, Walter PH. Culture-Independent Diagnosis of Chlamydia trachomatis using Monoclonal antibodies. *New Eng J of Med*. May 3, 1984: 1146 - 1150.
- 22.- Brunham R C, Maclean Ian W. Chlamydia trachomatis: Its Role in Tubal Infertility. *J Inf Dis*. Vol 152, No 6, December 1985. 1275 - 1281.
- 23.- Henry-Suchet J, Catalin F, Loffredo V, Sanson M J. Chlamydia trachomatis associated with chronic inflammation in abdominal specimens from women selected for tuboplasty. *Fert Ster*, 36 : 599, 1981.
- 24.- Shepard M K, Jones R B, Fife K H: Recovery of Chlamydia trachomatis from the fallopian tubes of women with infertility of tubal origin (Abstract.). Presented at the annual meeting of the American Society of Microbiology, Las Vegas, Nevada, March 3 to 7, 1985, American Society of Microbiology, Washington, D.C.
- 25.- Patton DL, Halbert SA, Kuo C-C, Wang S-P, Holmes K K: Host response to primary Chlamydia trachomatis infection of the fallopian tube in pig-tailed monkeys. *Fert Ster* . 40: 829, 1983.
- 26.- Moore Donald E, Foy Hjordis M, Daling JR : Increased frequency of serum antibodies to Chlamydia trachomatis in infertility due to distal tubal disease. *The Lancet*, September 11, 1982.
- 27.- Wagner G P, Martin D H, Koutsky L, et al. Puerperal infection morbidity : Relationship to route of delivery and to antepartum Chlamydia trachomatis infection. *Am J Obstet Gynecol* 1980 : 138: 1028 - 1033.

28.- Jones R B, Mammel J B : Recovery of Chlamydia trachomatis from the endometrium of womwn at risk for Chlamydial infection. Am J Obstet Ginecol 155 : 35, 1986.