



Universidad Nacional Autónoma de MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3

Centro Médico "LA RAZA"

Handwritten signature



SECRETARÍA DE SALUD
MEXICO, D.F.

**IDENTIFICACION DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS
POR MEDIO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES
EN PACIENTES ESTERILES**



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
GINECO - OBSTETRA
P R E S E N T A:
DR. JUAN JOSE CANO PEÑA

Asesor Responsable: Dr. JAIME ROSAS ARCEO

Colaboradores:

DR. JORGE NAVA FLORES

DR. LUIS TOCA PORRAS

C. T. EUSTOLIA QUIÑONES TREVIZO



MEXICO, D.F. **TESIS CON
FECHA DE ORIGEN**

1989



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 esta 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.

INDICE

Introducción	1
Material y Métodos	5
Resultados	7
Discusión	13
Resumen y Conclusiones	16
Bibliografía	17

I INTRODUCCION

La infección por Chlamydia trachomatis representa en la actualidad, el foco de mayor interés dentro de las infecciones del tracto genital femenino, relacionadas con la esterilidad de causa tubaria.

El Papiro de Ebers (1500 a.de C.), contiene una descripción de una enfermedad exudativa y productora de cicatrices en el ojo. El término Tracoma, que significa ojo con rugosidades, fué acuñado en el año 60 a. de C. por Pedonius Dioscorides. En 1884 Kroner sugirió que la oftalmía no gonocócica, podía deberse a un agente infeccioso desconocido, presente en el tracto genital materno. (1)

La etiología del tracoma fué descrita en 1907, por los trabajos de Halberstaedter y Von Prowazek, quienes describieron las inclusiones intraepiteliales que ahora llevan su nombre, en los frotis conjuntivales de orangutanes infectados en forma experimental. (2)

Heyman en 1910 encontró inclusiones en las células cervicales y en las de la uretra, de los padres de niños que tenían oftalmía neonatorum, pero algunos de estos casos estaban infectados por gonococos, los cuales provocaron controversias y confusiones.

Un nexo firme entre las infecciones oculares y genitales por Chlamydia trachomatis, lo establecieron por primera vez Fritsch, Hofstätter y -- Lyndner en 1910, quienes inocularon la conjuntiva de monos, con frotis de los ojos de niños con oftalmía por Chlamydia con secreciones cervicales de sus madres; en todos los casos los monos desarrollaron conjun

tivitis de inclusión, con anatomía patológica idéntica.

El aislamiento exitoso del agente del tracoma por T'ang y cols. en 1957, condujo a un rápido renacimiento del interés en este micro-organismo. T'ang logró el éxito usando el saco vitelino de huevos de gallina - para el cultivo.

Las dificultades que se encontraron desde un principio para el cultivo - en laboratorio de Chlamydia trachomatis, impulsaron los intentos de obtener métodos serológicos para el diagnóstico. Esta prueba que detecta -- IgM, tiene poca sensibilidad para poder ser importante para la investigación de las infecciones superficiales por Chlamydia trachomatis.

En 1970 Wang y Grayston desarrollan la prueba de microinmuno ----- fluorescencia (Micro-IF), demostrando que era un avance de gran importancia por su alta sensibilidad y especificidad.(3)

El desarrollo de la Micro-IF permitió la separación de Chlamydia - trachomatis en 15 serotipos, de los cuales el D,E,G, y F, son los que se asocian con mayor frecuencia con las infecciones genitales.

Las Chlamydias son un grupo bien definido de microorganismos procaríotes, caracterizados por ser pequeños cocos Gram negativos. Viven en un parasitismo intracelular obligado y presentan dos formas distintas - que són: el corpúsculo elemental y el corpúsculo inicial o reticulado. El primero mide 300 nm. y es la forma de transporte extracelular e infectante. El corpúsculo reticulado tiene un tamaño de 800-1200 nm. y su capacidad infectante es baja y es la forma intracelular. Se multiplica - por división binaria, la cual solo se puede realizar en forma intracelu-

lar.

Las Chlamydias son en principio parásitos energéticos, que obtienen de la célula huésped el ATP, por lo cual están muy bien adaptadas a su vida intracelular. Se diferencian de los virus en que contienen ARN y ADN; de los microplasmas en que no contienen colesterol en la pared celular. (4-5)

La Chlamydia trachomatis es responsable de un porcentaje elevado de casos, de las infecciones en el tracto genital femenino.

Holmes considera que en los E.U.A. ocurren 3'000,000 de nuevas infecciones cada año. (6)

La infección del cervix por Chlamydia trachomatis es frecuente, pero el diagnóstico de ésta por clínica o por estudios paraclínicos rutinarios es difícil, por lo que frecuentemente para como cervicitis inespecífica.

El método de mayor utilidad en la actualidad es el de anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína, los que dan una sensibilidad y especificidad del 93 y 99% respectivamente. (7-9)

Otra ventaja en relación con los otros métodos existentes para el diagnóstico, es que el tiempo requerido para llevarlo a cabo es de 30 - minutos aproximadamente. (4)

La endometritis y salpingitis por Chlamydia trachomatis ha sido poco estudiada en nuestro medio, y en los estudios existentes se han realizado con métodos citológicos, los cuales en la actualidad tiene poca sensibilidad. (10)

El presente trabajo tiene como finalidad identificar la Chlamydia trachomatis, en el endometrio y líquido peritoneal de pacientes estériles con factor tuboperitoneal alterado y de esta forma valorar la frecuencia de esta infección en nuestro medio y confirmarla como una causa de esterilidad por alteración del factor tuboperitoneal y uterino.

II MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron prospectivamente dos grupos de pacientes del servicio de Biología de la Reproducción del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del Centro Médico "La Raza" del IMSS.

El grupo I, problema se formó de 36 pacientes estudiadas en el servicio por esterilidad, en las que se detectó alteración de factor tubop_eritoneal, por medio de histerosalpingografía o por laparoscopia.

El grupo II, control utilizó a 18 pacientes de programa de Planificación familiar a quienes se les aplicó anillos de Yoon por tener paridad satisfecha, y en quienes se encontró salpinges banas al momento de la laparoscopia para la aplicación de anillos.

A las pacientes del grupo problema se les tomó líquido peritoneal, al momento de la realización de la laparoscopia diagnóstica, aspirándose éste por medio de una sonda de extracción y colocado en un tubo de ensayo estéril.

Al final del estudio laparoscópico se realizó biopsia de endometrio utilizando una cánula de Novak, el tejido endometrial fué colocado en un tubo de ensayo estéril adicionado de solución fisiológica estéril. Ambas muestras se enviaron al laboratorio de Análisis Clínicos de la unidad, en donde se realizó procesamiento con Kit de Micro Track, utilizando anticuerpos monoclonales marcados con flouresceína para la identificación directa de Chlamydia trachomatis, a través del microscopio de epi - flourescencia.

Se realizó además estudio citológico de ambas muestras en el departamento de Anatomía Patológica de la unidad, utilizando el método de Papanicolau, con observación posterior al microscopio para búsqueda de cuerpos de inclusión intracelulares.

El grupo control tuvo la misma obtención de muestras, así como los mismos procedimientos de estudio de las muestras obtenidas por laparoscopia y biopsia de endometrio.

En ambos grupos se utilizó laparoscopia marca KLI con aditamentos para aspiración. La muestra de líquido peritoneal fué tomada del fondo del saco posterior.

El criterio de exclusión en los dos grupos, fué, el haber recibido tratamiento en los doce meses previos al estudio laparoscópico, a base de tetraciclinas, rifampicina o macrólidos.

Se realizó correlación posterior de los resultados obtenidos en los reportes de líquido peritoneal y tejido endometrial, así como comparación entre los resultados de Micro-IF y de citología, comparación entre los resultados del grupo problema con los del grupo control.

III RESULTADOS

Se realizó el estudio de marzo de 1988 a octubre de 1988 en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del IMSS. Centro Médico "La Raza".

En el grupo I compuesto por 36 pacientes, el rango de edad fué de 22-35 años, el nivel socioeconómico fué medio bajo para el total de las pacientes.

Se encontraron en estudio 14 pacientes con esterilidad primaria y 22 pacientes con esterilidad secundaria (61%). El 61% de las pacientes tenían más de un factor de esterilidad alterado. El 69% de las pacientes tenían ciclos menstruales regulares.

Ninguna de las 36 pacientes en la citología vaginal o el exudado cervicovaginal, mostró datos compatibles con infección cervical por - - Chlamydia trachomatis.

La histerosalpingografía sugirió en 19 casos obstrucción tubaria, la que se confirmó en 17 casos (89%), al momento de la laparoscopia diagnóstica.

Durante el estudio laparoscópico se reportó presencia de adherencias en 22 pacientes (61%) y en 19 pacientes se encontró hiperemia de las salpinges, 64% de las cuales se reportaron con Chlamydia trachomatis por Microinmunofluorescencia.

La detección de Chlamydia trachomatis por Micho-IF fué del 38.8% en el líquido peritoneal, y de 38% en el endometrio (cuadros I-II).

El estudio citológico mostró solo un 5.5% de positividad para ----

Chlamydia trachomatis en el líquido peritoneal, y un 4.7% en el endometrio.

El grupo control constituido por 18 pacientes con fertilidad demostrada, a las que se les aplicó anillos de Yoon por laparoscopia.

El rango de edad fué de 21 a 39 años, el rango de gestas fué de II a IV. En el 100% de los casos al momento de la laparoscopia se encontró salpinges normales.

La identificación de Chlamydia trachomatis por medio de Microinmuno fluorescencia en el líquido peritoneal y endometrio se encontró positiva en 3 pacientes 16.6%. (Ver cuadros I-II)

El estudio citológico fué negativo en líquido peritoneal y endometrio.

CUADRO 1

INVESTIGACION DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN LIQUIDO

PERITONEAL

<u>GRUPO</u>	<u>No. DE CASOS</u>	<u>MICRO-IF</u>	<u>CITOLOGIA</u>
PROBLEMA	36	14 (38.8%)	2 (5.5%)
CONTROL	18	3 (16.6%)	0 (0%)

CUADRO II

INVESTIGACION DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN EL
ENDOMETRIO

<u>GRUPO</u>	<u>No. DE CASOS</u>	<u>MICRO I-F</u>	<u>CITOLOGIA</u>
PROBLEMA	21	8 (38%)	1 (4.7%)
CONTROL	18	3 (16.6%)	0 (0%)

TABLA II

ESTUDIO COMPARATIVO DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN SALPINGES DE
MUJERES INFERTILES

AUTOR	No. DE PACIENTES	CASOS POSITIVOS (%)
1.- KANE	70	35.7%
2.- SUCHET	99	35.3%
3.- PAAVONEN	228	30%
4.-ROSAS ARCEO	36	38.8%

TABLA I

ESTUDIO COMPARATIVO DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN ENDOMETRIO

AUTOR	No. DE PACIENTES	CASOS POSITIVOS (%)
1.- CLEARLY	19	26%
2.- JONES	60	20%
3.- ROSAS ARCEO	21	38%

IV DISCUSION

En años recientes se le ha dado gran importancia a las infecciones genitales relacionadas con esterilidad y fundamentalmente la de causa tubaria.

Se sabe que la prevalencia de las enfermedades no gonocócicas transmitidas sexualmente se ha incrementado en Inglaterra, Gales y Estados Unidos dramáticamente en los últimos 10 años. (11-12)

Cerca del 50% de esos casos son debidos a Chlamydia trachomatis y este germen ha sido implicado en el 60% de los casos de enfermedad inflamatoria pélvica y están también asociados con perihepatitis y peritonitis. (13-14)

La salpingitis por Chlamydia trachomatis es causa frecuente de lesión tubaria y por tanto de esterilidad. Osaer y Persson mencionan que la Chlamydia trachomatis es la causa más frecuente de salpingitis en los países escandinavos. (15)

Otros autores mencionan porcentajes hasta del 50-60% en Europa y E. U.A., en los cuales la Chlamydia es el agente causal principal, siendo esto más frecuente en mujeres menores de 25 años y aquellas con más de una pareja sexual.

Lo importante de todo es que la sintomatología de la infección genital por Chlamydia no es franca, pasa velada y no es sino hasta que se practican procedimientos laparoscópicos en que se hace evidente por los hallazgos encontrados, como hiperemia útero-salpingiana, natas de fibrina, exudado en el fondo de saco de Douglas, en pacientes estériles con

factor tubario alterado. Lo anterior ya se habia sospechado en los estudios endosc6picos practicados por nosotros en m6s de 5,000 laparoscopias diagn6sticas realizadas en nuestro hospital. Sin embargo, el diagn6stico de certeza de la enfermedad solo puede hacerse mediante detecci3n citol6gica, cuya sensibilidad y especificidad son bajas, bas6ndose el diagn6stico en la detecci3n de cuerpos de inclusi3n intracelulares.(10) El cultivo es sensible en el 70% de los casos, con una especificidad del 100%, pero con la desventaja de requerir 6 semanas para la obtenci3n de resultados. Por otro lado, los m6todos serol6gicos son menos sensibles y especficos que el cultivo y por lo tanto de menor utilidad, asf como inespecficos en cuanto a la identificaci3n de proceso infeccioso por *Chlamydia* actual o pasada, ya que solo detecta IgG e IgM, con lo que su utilidad queda limitada.

Recientemente se ha demostrado infecci3n por *Chlamydia* por el m6todo de Micro-IF en mujeres inf6rtils en un 22% y en un 35.6% en aquellas mujeres en quienes se demostr3 alteraciones peritubarias por laparoscopia.(11)

Este procedimiento es altamente sensible y especfico y de gran utilidad en el diagn6stico del padecimiento⁽⁹⁾ en pacientes est6riles con problema tubario.

El presente trabajo demuestra fehacientemente nuestra hip3tesis de trabajo, ya que encontramos *Chlamydia trachomatis* por medio de anticuerpos monoclonales en 38.8% del lquido peritoneal y en el 38% del endometrio de las mismas pacientes con problema tubario de esterilidad, lo cual

al someterse a tratamiento estadístico es altamente significativo.

Hasta el momento desconocemos que haya en México otro trabajo similar que demuestre la presencia de Chlamydia trachomatis en pacientes estériles por el método de Micro-IF.

Por otro lado, se sabe que la endometritis por Chlamydia trachomatis es considerada como un estadio intermedio entre la infección del cervix y de los anexos (16-17), encontrándose la Chlamydia en porcentajes que varían del 20-26%. (18-19)

La evolución natural de la enfermedad se inicia con el transporte de la Chlamydia trachomatis desde el cervix hasta las salpinges en los espermatozoides que le sirven de medio de transporte. (20)

En el endometrio se han demostrado casos de endometritis por Chlamydia y el órgano final de choque es la salpinge en donde se producen las lesiones ya descritas. (21-11-17)

Al comparar nuestros resultados en cuanto a la identificación de Chlamydia por medio de Micro-IF con la de otros autores, podemos considerar que son similares. (Ver tablas I-II)

Por lo tanto, podemos concluir que en las pacientes con problema tubario de esterilidad, un porcentaje importante de ellas puede ser atribuida a las secuelas crónicas de la infección por Chlamydia y que su localización en el endometrio agregaría un factor más, como responsable de su esterilidad.

El tratamiento de estas pacientes es a base de tetraciclinas y los resultados en cuanto a la consecución de embarazos se refiere será motivo de una comunicación posterior.

V RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudiaron prospectivamente el líquido peritoneal y el endometrio de dos grupos de pacientes del servicio de Biología de la Reproducción - del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del C.M. "La Raza". El grupo I con problema tubario de esterilidad y el grupo II con fertilidad demuestra da sin alteraciones tubarias. Se investigó Chlamydia trachomatis mediante una técnica de anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína para identificación directa.

Se encontraron Chlamydia en el 38.8% de los líquidos peritoneales - estudiados y el 38% de las biopsias de endometrio del grupo de mujeres - con factor tubario de esterilidad, y del 16.6% en líquido y endometrio - del grupo sin factor tubario de esterilidad.

Los resultados del método citológico fueron muy bajos en cuanto a la identificación de Chlamydia trachomatis, en relación a los obtenidos por medio de Micro-IF.

Se concluyó que el procedimiento es muy sensible y específico y que es posible afirmar que la Chlamydia trachomatis es un factor importante en la esterilidad de causa tubaria y endometrial.

BIBLIOGRAFIA

1. Kroner T. Zur

Aetiologie der ophthalmone ablenorrhoea neonatorum.

ZBI Gynak 8:643;1884

2. Prowazak S. Vor Zur.

Aetiologie des Trachomas.

Disch Med. Mochenscer.

2:1285;1907

3. Wang S.P. Grayston J.T.

Immunologic Relationship Between Genital TRIC,

lymphogranuloma venereum, and related organism

in new microtiter indirect immunofluorescence test.

Am. J. Ophthalmol. 70:367;1970.

4. Dunlop, E.M.C., Darougar, S.

Epidemiology of infection by serotypes

D to K of Chlamydia trachomatis.

Br. J. Vener. Dis. 56:163;1980.

5. Julius Schachter.

Chlamydial Infections.

N. Engl. J. Med. 23:428;1981.

6. Holmes K., Puziss M.

News from the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases; recommendations of the study group for research and training in J. Infect. Dis. 142:639;1980.

7. Stamm W., Harrison H., Alexander E., Cless L., Spence R., Quinn C. Diagnosis of Chlamydia trachomatis infection by direct immunofluorescence staining of genital secretions.

Am. of. Int. Med. 101:638;1984.

8. Kiviat N., Hanssen P., Peterson M., Wasserheit J., Stamm W. Localization of Chlamydia trachomatis by direct immunofluorescence and culture in pelvic inflammatory disease.

Am. J. Obstet. Gynecol. 154:865;1986.

9. Tam M., Stamm W., Hunter H., Stephens R., Kuo C., Holmes K., Ditzzenberger K., Krieger M., Nowinski R.

Culture independent diagnosis of Chlamydia trachomatis using monoclonal antibodies.

N. Engl. J. Med. 310:146;1984.

10. Giampaolo C., Murphy J., Benes S., Mc Cormack W.

How sensitive is the Papanicolau smear in the diagnosis of infections with Chlamydia trachomatis?

Am. J. Clin. Pathol. 80:844;1983.

11. Kane J, Eoodlana R., Forsey T., Darougar S., Elder M.
Chlamydial infection in infertile women with
and without fallopian obstruction.
Fertil. Steril. 42:843;1984.
12. British Medical Journal: Sexually transmitted disease
surveillance: 1981.
Br. Med. J. 286:1500;1983.
13. Treharne Jd, Ripa KT, Mardh P-A, Weström L., Darougar S.
Antibodies to Chlamydia trachomatis in acute salpingitis.
Br. J. Vener Dis. 55:26;1979.
14. Müller-Schoop JW, Wang S-P, Munzinger J., Schläpfer HU,
Knoblauch M., Amman RW.
Chlamydia trachomatis as a possible cause of peritonitis and perihepa-
titis in young women.
Br. Med. J. 1:1022;1978.
15. Osser S., Persso K.
Epidemiologic and serodiagnostic aspect of Chlamydial salpingitis.
Obstet. Gynecol. 59:206;1982.
16. Dieter W., Gump M., Dickstein S., Gibson M.

Endometritis related to Chlamydia trachomatis infection.

An. of Int. Med. 95:61;1981.

17. Paavonen J., Teisala K., Heinonen P., Aine R., Miettinen A.
Lehtinen M., Groönröos P.

Endometritis and acute salpingitis associated with
Chlamydia trachomatis and Herpes Simplex Virus Type Two.

Obstet. Gynecol. 65:288;1985.

18. Cleary R., Jones R.

Recovery of Chlamydia trachomatis from the endometrium in infertile
women with serum antichlamydial antibodies.

Fertil. Steril. 44:233;1985.

19. Jones R., James P., Shepar M., Fisher R.

Recovery of Chlamydia trachomatis from the endometrium
of women at risk for Chlamydial infection.

Am. J. Obstet. Gynecol. 155:35;1986.

20. Hanssen P., Mardh P.

In vitro test of the adherence of Chlamydia trachomatis
to human spermatozoa.

Fertil. Steril. 42:102;1984.

21. Suchet J., Catala F., Lofredo V., Serfaty D., Siboulet A., Perol Y.
Sanson M., Debache C., Pigeau F., Coppin R., Brux J., Poynard T.
Microbiology of specimens obtained by laparoscopy from controls and
from patients with pelvics inflammatory disease or infertility with tubal
obstruction: *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma Urealyticum*.
Am. J. Obstet. Gynecol. 138:1022;1980.