



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e
Investigación

11217



SECRETARIA DE SALUD

Hospital Juárez de México

***IDENTIFICACIÓN DE MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS EN LÍQUIDO PERITONEAL
MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE
POLIMERASA.***

TESIS QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA
DR. IGNACIO PASOS ROMERO.

ASESOR DE TESIS: DR. JESÚS SÁNCHEZ
CONTRERAS.

0348509

2005



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.

FIRMAS



HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.J.E.D. A.M.

DR. ROBERTO JOSÉ RISCO CORTÉS
JEFE DE DIVISIÓN DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
REVISOR DE TESIS

DR. JESUS SÁNCHEZ CONTRERAS
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ENDOSCÓPICA GINECOLÓGICA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

Introducción	1
Marco teórico	4
Planteamiento de problema	18
Planteamiento de la hipótesis	19
Objetivo general	20
Tamaño de la muestra	21
Diseño del estudio	22
Criterios de inclusión	23
Criterios de exclusión	24
Material y métodos	25
Cronograma de actividades	27
Hoja de recolección de datos	28
Tablas de pacientes	29
Resultados	31
Discusión	41
Conclusiones	43
Bibliografía	44

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi guía, darme la oportunidad de existir y estar presente siempre en mi camino.

A mis Padres por su esfuerzo, cariño, dedicación y amor que nunca terminaré de agradecer.

A mis hermanos: Conchita, Jorge, Irene, Martha Flor, Aneka y Edgar que me han impulsado siempre a seguir adelante gracias por su cariño y compañía por estar siempre a mi lado.

A mis amigos: Leonel, Aarón, Arely, Ivonne, Claus, Romelia, María José quienes fueron mi familia cuando estuve lejos de casa, gracias por estar en los buenos y malos momentos, siempre estarán conmigo.

A mis maestros: Por sus enseñanzas y consejos que fueron esenciales en mi preparación, por brindarme sus conocimientos y permitir mi desarrollo profesional, no me queda más que decirles gracias.

A mis compañeros: Por su convivencia diaria quienes me brindaron su amistad y compartieron mis alegrías y mis penas durante este largo camino y a quienes nunca olvidaré.

Al MC. José Javier Flores Estrada por su contribución a que este trabajo se terminara.

Al Hospital Juárez de México por enseñarme que no hay límites, que lo que me proponga lo puedo lograr y que sólo depende de mí.

IDENTIFICACIÓN DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN
LÍQUIDO PERITONEAL MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE
POLIMERASA

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas que afectan a la especie humana.

Existen evidencias paleológicas de tuberculosis vertebral en restos neolíticos precolombinos, así como en momias egipcias que datan aproximadamente del año 2400 a.c.

Aunque se estima una antigüedad entre 15.000 a 20.000 años, se acepta más que esta especie evolucionó de otros microorganismos más primitivos dentro del propio género *Mycobacterium*.

Se puede pensar que en algún momento de la evolución, alguna especie de mycobacterias traspasara la barrera biológica por presión selectiva, y pasara a tener un reservorio en animales.

Esto, posiblemente, dio lugar a un ancestro progenitor del *Mycobacterium bovis*, que es la aceptada por muchos como la más antigua de las especies que actualmente integran el denominado complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que incluye *M. tuberculosis*, *M. hominis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*.

El "escalón" siguiente sería el paso del *M. bovis* a la especie humana, coincidiendo con la domesticación de los animales por parte del hombre. Así posiblemente pudo surgir como patógeno para el hombre.

Con toda esta antigüedad, desde los tiempos de Hipócrates hasta mediados del siglo XIX ni siquiera se admitía su naturaleza infecciosa, ni contagiosa (se consideraba hereditaria y diatésica). Los regímenes dietéticos de Hipócrates y Galeno permanecieron como tratamiento hasta los médicos del Renacimiento.

A partir del siglo XVII comienzan a utilizarse las nuevas sustancias medicamentosas que llegaban a Europa: quina, café, té, cacao y tabaco.

En el siglo XVIII se instaura tratamientos con traslado de los enfermos al campo con ejercicio y dieta. En la fase inicial se instauraba un tratamiento antiflogístico con

En el siglo XVIII se instaura tratamientos con traslado de los enfermos al campo con ejercicio y dieta. En la fase inicial se instauraba un tratamiento antiflogístico con sangrías, vomitivos, purgantes, mientras que en la fase ulcerativa se daban bálsamos, expectorantes u opio.

Hasta la mitad del siglo XIX no se empieza a hablar de la naturaleza infecciosa de la enfermedad. Con los trabajos iniciales de Villemin, y sobre todo a raíz de la publicación en 1882 de los trabajos de Robert Koch, que demostraron que la tuberculosis es infecciosa y transmisible. De estos conocimientos de transmisibilidad nace la terapia sanatorial de la tuberculosis

En 1882, Roberto Koch al utilizar una nueva técnica de tinción, visualizó al bacilo tuberculosis. Fig.1, 2.



Fig.1 Roberto Koch



Fig. 2 Bacilo de Koch

No fue sino hasta 1944 en plena II Guerra Mundial, con la demostración de la eficacia de la estreptomycina, cuando comienza la era moderna de la tuberculosis, en la que el curso de la enfermedad podría ser cambiada.

En el año de 1952 tiene lugar el desarrollo de un agente mucho más eficaz la isoniacida. La rifampicina en la década de los 60, hizo que los regímenes terapéuticos se acortaran en forma significativa.

Habitualmente, la enfermedad se localiza en los pulmones; pero puede afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo.

Se produjo un descenso progresivo de casos hasta mediados de los 80 en los que la irrupción del SIDA, la inmigración desde países en los que la enfermedad es muy prevalente, la formación de bolsas de pobreza y situaciones de hacinamiento, el impacto en los adictos a drogas por vía parenteral, junto con la escasez de recursos sanitarios han hecho de la tuberculosis un problema creciente con la adquisición y propagación de nuevos casos.

MARCO TEÓRICO

Definición

La tuberculosis (Tb) es una enfermedad transmisible, causa común de enfermedad y muerte en todo el mundo, producida por especies del género *Mycobacterium*. Aunque puede afectar prácticamente a cualquier órgano, la forma más frecuente es la pulmonar.

Agente causal

Las especies agrupadas en el complejo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. hominis*, *M. africanum* y *M. bovis*. En nuestro medio el *M. tuberculosis* es el agente etiológico habitual ya que la especie africana es excepcional y la transmisión de *M. Bovis* casi ha desaparecido al generalizarse el consumo de productos lácteos pasteurizados. Se trata de un bacilo aerobio estricto, que tiene como características ser ácido alcohol resistente, sensible a la luz solar, al calor, a la luz ultravioleta y algunos desinfectantes pero resistentes al alcohol.

Reservorio

El reservorio fundamental es el ser humano infectado en que puede desarrollarse la enfermedad y eliminar bacilos con todas las maniobras respiratorias, especialmente al toser o estornudar, convirtiéndose así en fuente de infección.

En áreas donde la tuberculosis bovina es común, el ganado vacuno también puede ser reservorio.

Etimología

El nombre tuberculosis proviene de la palabra tubérculo. Estos son pequeños tumores duros que se forman cuando el sistema inmune constituye una pared alrededor de la bacteria de la tuberculosis. El *mycobacterium* es una *mycobacteria* de forma bacilar, que no forman esporas, son aerobias y se tiñen con dificultad; pero una vez teñidas resisten

la decoloración por los ácidos o por el alcohol y son por lo tanto, llamadas bacilos "acidorresistentes". Los bacilos tuberculosos son resistentes a la desecación.

Mecanismo de transmisión

La vía habitual de transmisión es la aérea. En lugares donde existe tuberculosis bovina, la transmisión por vía digestiva debe ser tenida en cuenta si se consumen leche o productos lácteos sin pasteurizar o carne contaminada por el bacilo. La enfermedad también puede transmitirse por contacto directo a través de mucosas y de piel no intacta; pero este mecanismo es extremadamente raro.

Las personas que padecen lesiones activas en el parénquima pulmonar o las mucosas respiratorias en comunicación con las vías aéreas, pueden eliminar bacilos con todas las maniobras respiratorias, especialmente al toser o estornudar, los cuales si son inhalados por otras personas pueden alcanzar el alveolo y causar infección.

Una vez producida la primoinfección, en el 90% de los casos la respuesta inmunitaria que se desencadena es suficiente para evitar el desarrollo de enfermedad clínica; los bacilos permanecen en estado latente en pequeños focos, y la única prueba de que el sujeto está infectado es la presencia de una reacción tuberculina positiva.

Existen una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedad entre los infectados, como son la diabetes, la silicosis, las terapias inmunosupresoras, la insuficiencia renal crónica, las neoplasias, la desnutrición, el alcoholismo, la adicción a drogas por vía parenteral, y sobre todo, la infección por VIH, que actualmente es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa.

En el otro 10% de casos la primoinfección progresa a enfermedad y se producen manifestaciones clínicas; la progresión a enfermedad se realiza dentro de los 5 años siguientes a la infección en la mitad de estos casos, mientras que la mitad restante desarrolla enfermedad en un periodo posterior de su vida.

Generalmente, la inmunidad adquirida tras una primera infección hace que las personas sean menos susceptibles si se producen subsecuentes; no obstante, existe la posibilidad de reinfección en personas previamente infectadas, particularmente si se trata de personas inmunodeprimidas.

de reinfección en personas previamente infectadas, particularmente si se trata de personas inmunodeprimidas.

Patogénesis

La patogénesis de la infección y enfermedad tuberculosa pulmonar inicia en el 95% de los casos con la inhalación del bacilo de Koch (4). El inóculo usual es de uno a tres bacilos, los cuales son fagocitados por macrófagos alveolares. Los bacilos se multiplican intracitoplasmáticamente y pueden llegar a destruir los fagocitos y liberarse en el medio extracelular. Algunos bacilos son transportados por la circulación linfática o dentro de los macrófagos a ganglios hiliares y mediastinales desde donde se liberan a la sangre venosa y se diseminan por todo el organismo a diferentes órganos mediante una bacteremia asintomática.

Actualmente, se acepta que durante la primoinfección siempre se produce esta bacteremia silenciosa por vía linfohematógena. La posibilidad de que se establezca en uno u otro órgano parece depender de la existencia del sistema fagocítico mononuclear y de la tensión parcial de oxígeno local, lo que explica el desarrollo de tuberculosis en las serosas, meninges y órganos genitales durante la pubertad entre otros (8).

Una vez producida la primoinfección, en la mayoría de los casos, el bacilo queda encapsulado en granulomas que no progresan, ni determinan enfermedad. Se sabe que un individuo ha desarrollado una respuesta celular y posiblemente tiene bacilos vivos en estado latente, cuando reacciona a la tuberculina; reacción que se produce de 2 a 8 semanas posterior a la infección.

Los monocitos llegan al área por factores quimiotácticos y se transforman en histiocitos formando granulomas. Fig. 3



Fig. 3 Nódulo caseoso calcificado visión laparoscópica.

La mayoría de las lesiones curan espontáneamente. Esta curación generalmente ocurre con calcificación. En algunos casos puede ocurrir reactivación de lesiones con diseminación secundaria y causar tuberculosis miliar o meníngea.

La tuberculosis posprimaria se define como aquella que ocurre en los primeros 5 años de la primoinfección. El riesgo de desarrollar una enfermedad progresiva es mayor durante el primero y segundo año (4%) y va en descenso hasta el quinto año. Se estima que, pasados 5 años de la primoinfección, la probabilidad de que la infección progrese a enfermedad es pequeña aunque constante durante toda la vida. (8).

Epidemiología

La tuberculosis es un problema de Salud pública tanto a nivel nacional como internacional.

Es importante mencionar que los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad tales como drogadicción, SIDA, hacinamiento y migración de personas de países pobres a países con mejores condiciones de vida están en aumento, todo ello predispone a tener una mayor incidencia de casos de tuberculosis. (9)

Posterior a la introducción de quimioterapia efectiva en 1953, la incidencia de tuberculosis disminuyó un 5% en Estado Unidos, a partir de 1986 el número de casos comenzó a aumentar y para 1992 indicó que la tasa de casos reportados aumentó en un 20%, siendo el 44% en personas entre los 25 y 44 años.

La tuberculosis genital femenina es una entidad poco frecuente y pocas veces se sospecha. Es importante tener presente que la tuberculosis ha aumentado con el aumento de casos de SIDA y factores migratorios así como es de esperar que aumenten los casos de tuberculosis extrapulmonar (9).

La frecuencia de tuberculosis del tracto genital femenino exhibe un paralelismo con la tuberculosis pulmonar.

Esta es generalmente fundamentada en mujeres en edad reproductiva; pero también ocurre en algunas mujeres postmenopausicas.

Esta frecuencia declina con la introducción de tratamientos específicos; pero se ha descubierto incidentalmente durante el curso de una investigación para infertilidad. (1).

El factor tuboperitoneal es la causa más común de infertilidad en pacientes con tuberculosis genital. (6).

Así, en países con alta prevalencia de tuberculosis, la mayoría de las formas de esta enfermedad provienen, en primer lugar de las siembras posprimarias tempranas, pulmonares o extrapulmonares y en segundo lugar de reinfecciones exógenas.

En cambio, en los países donde la tuberculosis es controlada, y por lo tanto el número de enfermos es menor, la mayoría de los casos nuevos ocurren por reactivaciones endógenas a partir de focos latentes derivados de siembras posprimarias ocurridas muchos años antes, que pueden reactivarse en cualquier momento de la vida según varíen las condiciones inmunitarias del huésped.

Los factores relacionados con la progresión de la enfermedad reflejan un estado inmunológico debilitado e incluyen enfermedades crónicas como Diabetes Mellitus, inmunosupresión, uso de glucocorticoides, estados nutricionales pobres, sobre todo aquellos relacionados con el abuso de alcohol o drogas, las edades extremas o la infección por VIH, entre otros.

La OMS calcula que existe una tercera parte de la población mundial infectada por el bacilo, aunque la infección puede ser resuelta por la inmunidad celular innata del organismo, sin embargo no es del todo eliminada y quedan encapsulados por granulomas (infección latente) esperando la oportunidad de que el huésped presente alguna inmunodeficiencia para emerger y producir un cuadro clínico más severo.

Desde 1984 la incidencia de tuberculosis extrapulmonar ha aumentado en mayor proporción que la tuberculosis pulmonar. Las primeras constituyen alrededor del 20% de todos los casos de esta afección. Las formas más frecuentes son la pleuresía y la adenitis tuberculosa, seguidas por la tuberculosis genitourinaria. En porcentajes inferiores al 10% se encuentra la tuberculosis osteoarticular, miliar, meníngea, y el compromiso de otras serosas u órganos.

La pandemia del SIDA, entre sus complicaciones infecciosas destacan las formas diseminadas y extrapulmonares, sin duda hará variar la frecuencia de estas localizaciones (8).

En las pacientes con factores de riesgo para tuberculosis genital estamos obligados a realizar un examen de control especializado como, el uso de un examen rutinario y el estudio de anticuerpos inmunitarios específicos. (16)

Tuberculosis genital femenina

La tuberculosis genital femenina se deriva de las siembras linfohematógenas posprimarias. Es probable que la incidencia real de la tuberculosis genital sea desconocida debido en parte a procedimientos diagnósticos inadecuados (5).

En Japón, se reportó una incidencia del 12% de tuberculosis genital en mujeres con tuberculosis pulmonar activa .

En África la prevalencia reportada es de 6-8% en mujeres infértiles . Si bien es más frecuente que la tuberculosis genital se diagnostique en mujeres jóvenes entre los 20 y 35 años durante estudios de infertilidad, ésta se ha encontrado en pacientes de todas las edades (7).

En cuanto a su localización, compromete de preferencia las trompas de Falopio (90-100%), seguido del útero (50 - 60%), ovarios (20 - 30%) y cérvix (5 - 15%) .

Con menor frecuencia se ha reportado en otros sitios como la glándula de Bartolín, vulva y vagina (7).

La tuberculosis genital es una enfermedad de curso asintomático o con pocos síntomas (7). Lo más frecuente es que se manifieste como una salpingitis que se expresa por una esterilidad primaria.

La incidencia de tuberculosis e infertilidad está determinada por el factor tuboperitoneal, los factores de riesgo que no condicionan embarazo son amenorrea secundaria y cromotubación negativa. (17)

Dentro del cuadro clínico de tuberculosis genital femenina los síntomas de presentación más comunes son, la infertilidad (42.5%) y dolor abdominal (42%), otros síntomas incluían fiebre, ascitis, trastornos menstruales, oligomenorrea, dolor torácico y dolor en flancos. (12)

Los síntomas usualmente presentados son infertilidad, dolor pélvico, irregularidades menstruales, el diagnóstico es por sospecha clínica (25)

En los casos más avanzados están afectadas las trompas, útero y ovarios, que determinan desde una salpingooforitis hasta los signos clásicos de una pelviperitonitis.

Dentro de los síntomas asociados se encuentra la infertilidad por factor tubario (47-73%), sangrado uterino anormal que sugieren el compromiso endometrial, sangrado postmenopáusico, dismenorrea (12-32%), dolor abdominal (15%) y abdomen agudo (10).

Diagnóstico.

La tuberculosis del tracto genital es la causa más común de infertilidad en países desarrollados. (19)

La tuberculosis es diagnosticada durante estudios para evaluar las causas de infertilidad y el procedimiento diagnóstico más común es la biopsia endometrial, estudios sugieren la presencia de una fuerte relación entre tuberculosis genital e infertilidad. (13)

Esta es una forma paucibacilar de la enfermedad (4).

La laparoscopia diagnóstica se utiliza para establecer el diagnóstico. (8)

En cuanto al diagnóstico, se debe recordar que una PPD (-) no lo excluye.

Algunas pacientes tienen antecedentes familiares o personales de tuberculosis pero la gran mayoría no. Frecuentemente una radiografía de tórax puede mostrar signos de una tuberculosis antigua.

El diagnóstico se basa en el cultivo de flujo menstrual y en la biopsia de endometrio, que es positiva en alrededor del 80% de los casos en etapas avanzadas (9). Sin embargo algunos estudios sugieren que el cultivo de flujo menstrual es el procedimiento diagnóstico más confiable, ya que ha sido positivo en pacientes con cultivo y examen histológico de biopsia de endometrio premenstrual negativos (3).

La amenorrea esta asociada con destrucción extensa del endometrio por tuberculosis caseosa granulomatosa (1). Se sugiere que en poblaciones donde existe la

tuberculosis, el flujo menstrual de mujeres infértiles debe ser cultivado rutinariamente para *M. tuberculosis*, especialmente si hay evidencia de daño tubario .(1)

En cuanto a los hallazgos laparoscópicos, éstos revelaron alteraciones en las tubas que fueron anormales, tortuosas, con bloqueo bilateral adherencias masivas por tuberculosis genital. (15)

En África del Sur donde la incidencia es alta se encontró obstrucción tubaria simple (49.5%), masa tuboovárica (15.3%) y pelvis congelada (23.9%), en Estados Unidos se encontró oclusión tubaria bilateral (8.3%), adherencias peritubarias (47.2%) y pelvis normal (47.2%).

Sin embargo debido a que es una enfermedad poco frecuente y por lo tanto poco sospechada en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace durante o después de una laparotomía o por investigación de infertilidad. Y en muchas ocasiones el diagnóstico es retrospectivo.(25)

En Taiwán, donde la tuberculosis es poco frecuente, el diagnóstico preoperatorio de las pacientes con tuberculosis genital fue sangrado postmenopáusico, cáncer de ovario, cervicitis, embarazo ectópico e hidrosalpinx con infertilidad secundaria (3).

Es importante recordar que en la tuberculosis pélvica o peritoneal aumenta el Ca-125 (marcador sérico del cáncer ovárico epitelial), y por lo tanto, se debe tener en cuenta para el diagnóstico diferencial con cáncer de ovario (3)

La terapia combinada con un ciclo corto (6 - 9 meses) de isoniazida, rifampicina y etambutol es el tratamiento de elección en la mayoría de pacientes con tuberculosis extrapulmonar (genital); sin embargo ante fracaso del tratamiento médico o persistencia de la sintomatología, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico (13).

El diagnóstico de tuberculosis genital es anatomopatológico. (3).

Así, el interés de presentar estos casos radica en que la tuberculosis genital es una entidad que existe en nuestro medio y consideramos que la poca frecuencia de reportes puede deberse a que no se investiga adecuadamente.

La laparoscopia puede detectar signos patognomónicos, sobre peritoneo visceral, nódulos linfáticos a lo largo del mesenterio, recto, pelvis y espacio de Douglas verificando el diagnóstico en biopsia de especímenes.

Anatomopatológicamente la tuberculosis genital se caracteriza por formación de granulomas. Fig.4

El diagnóstico definitivo requiere de la presencia de tejido granulomatoso y necrosis caseosa. (22)



Fig. 4 Nódulo caseoso visión laparoscópica.

La tuberculosis genital ha cobrado un creciente interés debido principalmente al incremento en su incidencia. (19)

Una variedad de PCR has sido desarrollada para la detección de mycobacterium tuberculosis. Esta técnica ha reportado que es más sensible, reproducible y específica. Este método también puede ser adaptado para su aplicación in situ para diagnóstico histológico. La PCR puede además funcionar como un monitor de respuesta terapéutica. (23)

Se ha utilizado como pruebas diagnosticas, la PCR con ampliación del DNA de mycobacterium tuberculosis, los datos clínicos y el diagnóstico histológico (14).

El diagnóstico continúa siendo un reto, no obstante las técnicas diagnosticas con las que se cuenta actualmente.

El historial clínico, el principal problema estriba en que puede pasar inadvertida y descubrirse durante una investigación de infertilidad. (25).

La hipersensibilidad retardada es útil para el diagnóstico; la prueba de mantoux se realiza al administrar intradermicamente el derivado proteínico purificado (PPD), una induración de 10 mm o más, es considerada una reacción positiva sugestiva de infección

tuberculosa; el índice de falsos negativos en pacientes con tuberculosis activa varían de 5-25%.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede ser utilizada para monitorear enfermedades inflamatorias o malignas. A pesar de ser un examen de tamizaje, que no está considerado como prueba diagnóstica para ningún trastorno en particular, sirve para detectar y monitorear tuberculosis, y otras enfermedades no sospechadas, en las cuales los síntomas son vagos o los hallazgos a través del examen físico son mínimos. La técnica no es muy sensible y además poco específica, por sí sola tiene poco valor y se deba asociar a otros estudios para poder orientar un diagnóstico.

Una alteración en la sensibilidad retardada de los pacientes, debida a la edad, desnutrición, infecciones sobreagregadas, inmunosupresión, cáncer o uso de drogas inmunosupresoras, disminuye la sensibilidad de la prueba.

Las técnicas más simples para reconocer bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), son tinciones con Auramina y el Ziehl-Neelsen. La probabilidad de observar BAAR depende de la concentración de bacilos/ml; así a una concentración de 1000, 5000 a 10,000, 20,000 a 50,000 y de 100,000 a 300,000/ml, se obtiene un BAAR positivo en 30,58,90 y 96% de los casos.

El cultivo es el método más sensible y específico para el diagnóstico de tuberculosis, aunque tiene la gran desventaja de los periodos muy largos de incubación que tiene el mycobacterium tuberculosis para su crecimiento. El diagnóstico bacteriológico tiene gran valor clínico para identificar tuberculosis (20)

El cultivo de Lowestein-Jensen presenta en promedio un periodo de incubación de seis semanas; otros como el medio de cultivo de Dubos y Middlebrook precisa de 47 días de incubación.

Otros métodos diagnósticos han aparecido recientemente, como la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), la cual es una técnica sensible y rápida que se puede realizar en cualquier muestra; para complejos de mycobacterias.

Los procedimientos derivados de la biología molecular van ganando un lugar en el diagnóstico de la enfermedad; así, las sondas de ácidos nucleicos complementarias con ADN o ARN mycobateriano, a pesar de ser muy específicas, requieren la presencia de una cantidad importante de bacilos en la muestra para la detección de la mycobacteria.(23)

La determinación de anticuerpos por medio de ELISA con valores positivos o mayores de 1.180 por medio de la biología molecular por amplificación del ADN por polimeración en cadena (PCR) la enzima Taq polimerasa es un ADN polimerasa capaz de copiar 1,2,5,11,12,14 numerosas veces fragmentos de ADN, y multiplicar hasta un millón de veces un simple fragmento de ADN la inserción más utilizada en la detección del complejo M. tuberculosis en la ISG110 que tiene 2 a 20 copias del ADN de las bacterias (14). Esta prueba permite actualmente detectar en 2 a 3 días la presencia de 10 bacilos tuberculosis en una muestra.

La PCR requiere de mínimas cantidades de ADN y puede reportarse en menor tiempo que las demás pruebas. La PCR puede además funcionar como un monitor de respuesta terapéutica. La sensibilidad de PCR es de 94.7% para el diagnóstico de tuberculosis genital (18).

La Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), es otra técnica recientemente descrita, la cual es altamente específica, pero requiere de cultivos positivos para su realización. Este método se basa en la identificación de fosfolípidos en la membrana de la mycobacteria por inmunofluorescencia.

Por lo que respecta al diagnóstico de tuberculosis genital, la histerosalpingografía es extremadamente útil en ausencia de cultivos positivos, mostrando lesiones consistentes en ganglios calcificados o calcificación de ganglios anexiales, oclusión tubaria, múltiples constricciones a lo largo de las salpinges, sinequias endometriales, con deformación y obliteración de la cavidad endometrial. La extravasación linfática o vascular del medio de contraste puede ser observada. Fig. 5



Fig. 5 Histerosalpingografía con imagen en rosario.

En el diagnóstico de la tuberculosis genital, la toma de biopsia es un procedimiento muy importante. La biopsia puede efectuarse de manera directa, o a través del empleo de laparoscopia e histeroscopia.

Estos dos últimos procedimientos deben realizarse en pacientes con infertilidad que cursen potencialmente con pronósticos reproductivos positivos, evento primariamente dependiente del estatus nosológico y del desarrollo de la tuberculosis genital.

Una buena toma de biopsia permitirá a través de biopsias dirigidas, con o sin adherensiolisis, enviar el tejido suficiente para el diagnóstico histopatológico o inmunohistoquímico. Fig.6, 7.



Fig.6 Síndrome de Fitz Hugh Curtis



Fig.7 Corte de adherencias

La laparoscopia permite la evaluación de la salud tubaria y la visualización de peritoneo con la toma de líquido peritoneal para cultivo. Fig. 8.



Fig. 8 Toma de líquido peritoneal vía laparoscópica.

Con la histeroscopia se puede realizar lisis de adherencias, si es que existe involucramiento endometrial y toma de biopsia de endometrio. Las imágenes histeroscópicas son de gran ayuda diagnóstica.

En el estudio histopatológico, el hallazgo de lesiones granulomatosas no confirman el diagnóstico, ya que otras enfermedades pueden afectar el aparato genital femenino, produciendo una apariencia similar, que incluyen padecimientos como: sarcoidosis, brucelosis, tularemia y reacción a cuerpo extraño.

En el 50% de los casos de tuberculosis genital se encuentran lesiones granulomatosas (Fig. 9), lo que remarca la importancia y la necesidad de realizar cultivos, o bien llevar a cabo las técnicas diagnósticas de tuberculosis a través de métodos de biología molecular. (11)



Fig.9 Nódulo caseoso en borde superior de hígado

La tuberculosis genital es la causa más común de infertilidad primaria, puede ir acompañada de enfermedad pélvica inflamatoria y endometriosis en pacientes con menarca temprana y trastornos menstruales. El examen físico en pacientes con tuberculosis genital tiene poco peso, por laparoscopia puede revelar anomalías en las tubas (tortuosas, bloqueo bilateral, adherencias) más común en tuberculosis genital que en otros grupos. La infertilidad primaria con desnutrición crónica y adherencias masivas de las trompas de Falopio y el examen laparoscópico pueden ser evaluadas para diagnóstico de tuberculosis genital. (15) Fig.10



Fig. 10 Dilatación nodular de la trompa de Falopio

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis genital es un padecimiento que ha reaparecido por el incremento de las enfermedades de transmisión sexual, provocando incapacidad para la obtención del embarazo si no se diagnostica oportunamente mediante las técnicas convencionales y modernas.

PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS

Los procedimientos clínicos y de laboratorio específicamente PCR permite identificar esta patología.

OBJETIVO GENERAL

El propósito del estudio es identificar el cuadro clínico, los análisis de laboratorio, gabinete y demás estudios especiales que permitan detectar la enfermedad en fase temprana, ofreciendo terapéutica específica que evite las lesiones irreversibles que impactan el fenómeno reproductivo empleando identificación molecular por PCR del bacilo tuberculoso en líquido peritoneal como una fuente de material biológico obtenido en el transoperatorio de la laparoscopia diagnóstico terapéutica

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisaron los protocolos de las pacientes estudiadas en el servicio de Endoscopia Ginecológica del Hospital Juárez de México de Enero 2000 a Junio 2005 y se capturaron un total de 26 pacientes con problemas reproductivos y sospecha clínica de tuberculosis genital, donde se tomó muestra de líquido peritoneal por vía laparoscópica y se compararon a pacientes (doble ciego) sometidas a procedimientos quirúrgicos con patología gineco-osbétrica no infecciosa.

En la hoja de recolección de datos se consignó información sobre antecedentes gineco-osbétricos, exámenes de laboratorio que incluyen, biometría hemática, reacción en cadena de polimerasa, velocidad de sedimentación globular, ELISA, cultivos, histerosalpingografía, histerolaparoscopia

DISEÑO DEL ESTUDIO

Original, estudio de casos retrospectivo, transversal, biomédico, clínico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del sexo femenino

Pacientes con edad comprendida de 18 a 35 años de edad

Pacientes con problemas reproductivos por factor tuboperitoneal con sospecha de infección por tuberculosis genital.

Pacientes sometidas a procedimientos de histerolaparoscopia

Pacientes con problemas reproductivos por otra causa

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes menores de 18 años y mayores de 35 años

Pacientes que no aceptaron el consentimiento informado

Pacientes que abandonaron la consulta de seguimiento

Pacientes que por alguna enfermedad requiera tratamiento oportuno de urgencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el servicio de Endoscopia Ginecológica del Hospital Juárez de México de Enero 2000 a Junio 2005 de 26 pacientes con problemas reproductivos y con la sospecha clínica de tuberculosis genital, se tomó líquido peritoneal vía laparoscópica, previo consentimiento informado de la paciente para identificar por PCR tuberculosis genital, así en hoja de recolección de datos se incluía información sobre antecedentes gineco-obstétricos, exámenes que incluían, biometría hemática, reacción en cadena de polimerasa, velocidad de sedimentación globular, ELISA, cultivos, histerosalpingografía, histerolaparoscopia.

Durante el procedimiento se realizó toma de líquido peritoneal del fondo de saco de Douglas mediante aspiración a través del trocar secundario de 5 mm, introducido como 2da. punción laparoscópica, el material extraído fue diluido en solución salina 5 ml. Cuando la muestra obtenida era menor a esa cifra, posteriormente era enviada en la propia jeringa al departamento de inmunología molecular en donde se realizó descontaminación de la muestra, incubación con espumas, rompimiento de bacterias (detergentes), purificación con solventes orgánicos, precipitación con isopropanol, lavado con etanol al 70% para finalmente resuspender el DNA con agua.

Como variable de comparación de los resultados obtenidos en pacientes del estudio, realizamos toma de líquido peritoneal en mujeres sometidas a otros procedimientos quirúrgicos por indicaciones gineco-obstétricas no infecciosas tomando el líquido peritoneal antes de efectuar el procedimiento quirúrgico y procesando con el mismo procedimiento las muestras obtenidas.

Se recolectaron 11 pacientes con sospecha de tuberculosis genital y otras 12 con sintomatología ginecológica no infecciosa, en las cuales fue realizado un protocolo de estudio, para la toma de biopsia fue solicitado el consentimiento informado.

El cultivo y procesamiento de muestras donde la cepa H37Rv de *M. tuberculosis* fue cultivada en 50 ml de medio de cultivo 7H9 enriquecido con ADC en agitación a 37 °C durante 2-4 semanas hasta obtener la fase logarítmica de crecimiento. Posteriormente las bacterias fueron inactivadas con azida de sodio por 24 hrs y a 80 °C por 30 minutos, 3 ml de cultivo fueron cosechados por centrifugación durante 10 minutos a 3000 rpm. La pastilla fue resuspendida en 1 ml de solución amortiguadora TE 1X (tris 10 mM, EDTA 1 mM pH 8.0). La densidad celular fue medida por el método de Mcfarlane.

Se realizaron diluciones seriadas de 10,100,1000 y 10000 bacilos por ml los cuales fueron trasferidos a 3 ml de muestras de líquido peritoneal.

La extracción del DNA en las muestras de líquido peritoneal en las muestras de casos y controles procesadas fue de una cantidad de 5 ml, se centrifugaron a 3000 rpm por 10 minutos. La pastilla fue resuspendida con 400 µl de solución amortiguadora TE 1 X. Se adicionó 50 µl, de losozima (10 mg/ml) y fue incubado a 37 °C toda la noche. Posteriormente la muestra fue incubada a 65 °C con 5 µl de proteinasa K (10 mg/ml) y 70 µl de SDS al 10%. Al finalizar se adicionó 100 µl de NaCl 5 M y 100 µl de solución NaCl/CTAB previamente calentado a 65 °C y se incubó por 10 minutos a 65 °C. El DNA fue purificado con la adición de 750 µl de cloroformo alcohol isoamilico 24:1 y centrifugado a 12000 g por 5 minutos a temperatura ambiente. La precipitación de DNA fue realizado con 0.6 volúmenes de isopropanolol incubándolo a 20 °C por 30 minutos. El DNA fue recuperado mediante la centrifugación a 12000 g por 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente el DNA fue lavado con 1 ml de etanol al 70% y centrifugado a 12000 por 5 minutos a temperatura ambiente. Finalmente el DNA fue resuspendido en agua y almacenado a -70 °C.

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) se realizó con 10 pmol de cada oligonucleotidos específico para los genes PGRS y b-globina de 235 y 245 pb respectivamente. Conteniendo en 1x de amortiguador, 1 mM de MgCl₂. 0.2 mM de cada dNTPs, 1.25 U de amplitaq Gold Taq polimerada (Applied biosystems) y 30 ng de ADN. Los ciclos de temperatura fueron las siguientes: Un ciclo de 8 min a 94 °C, seguidos por 30 ciclos de 40 s a 94 °C, 4 s a 50 °C y 40 s a 72 °C; y un ciclo de 7 min a 72 °C. Los productos amplificados fueron analizados por electroforesis en un gel de azarosa al 1.5 %. El mismo protocolo de PCR fue usado para amplificar el ADN de las muestras de pacientes con probable tuberculosis genital y a pacientes sometidas a procedimientos quirúrgicos por indicaciones gineco obstétricas no infecciosas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	JUNIO	JULIO	AGOSTO
REALIZACIÓN DE PROTOCOLO	XXX		
PRESENTACIÓN AL COMITÉ		XXX	
RECOLECCIÓN DE DATOS		XXX	
PROCESAMIENTO DE DATOS		XXX	
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS			XXX

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROTOCOLO DE IDENTIFICACIÓN DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN
LÍQUIDO PERITONEAL MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA.

NOMBRE EXPEDIENTE.....

SEXO FEMENINO EDAD.....

ORIGINARIA..... RESIDENTE.....

ESCOLARIDAD..... OCUPACIÓN.....

NIVEL SOCIOECONOMICO.....

HABITOS HIGIÉNICOS..... HABITOS DIETÉTICOS.....

TIPO DE HABITACIÓN.....

TB PREVIA.....

TABAQUISMO POSITIVO.....NEGATIVO.....

ALCOHOLISMO POSITIVO.....NEGATIVO.....

COMBE POSITIVO.....NEGATIVO.....

DIAGNOSTICO.....

ELISA.....

VSG.....

PCR.....

CULTIVOS.....

HISTEROSALPINGOGRAFIA.....

HISTEROLAPAROSCOPIA.....

OTRAS LESIONES.....

OBSERVACIONES.....

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON PCR POSITIVA

Paciente	Edad	Diagnostico	PCR	VSG	ELISA	CULTIVO	HISTEROSALPINGOGRAFIA	HISTEROLAPAROSCOPIA
1	31	Esterilidad primaria Endometriosis	Positiva	15 mm	Negativa	Gamereia (+) Tricomona (+)	Útero irregular defectos de llenado, mioma o pólipos submucosos, trompa izquierda permeable, trompa derecha no permeable	Ovario izquierdo focos endometriósicos así como a nivel de uterosacros
2	29	Esterilidad primaria Tb Genital	Positiva	40mm	Ac. Antimicobacterium tuberculosis 70 U	Negativa	Normal Cote positiva	Ovarios aumentados de volumen con múltiples quistes, tubas tortuosas y dilatadas cromotubación negativa, extravasación de líquido o gas en mesosalpinx
3	24	Esterilidad Primaria Síndrome Fitz Hugh Curtis	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Oclusión bilateral con trompas visibles hasta la porción distal	Útero bordes irregulares mioma cara posterior, cromotubación positiva, adherencias laxas a epiplón y perihepáticas
4	32	Esterilidad primaria Tb genital	Positiva	18 mm	Ac. antimicobacterium tuberculosis 180 U	Negativo	Obstrucción tubaria izquierda	Salpinges y ovarios congestivos y múltiples gránulos de mijo.
5	34	Esterilidad primaria Poliquistosis ovarica Puerperio fisiológico	Positiva	Negativa	Negativa	Negativo	Obstrucción tubaria derecha proximal Cote positivo izquierdo	Cromotubación bilateral Ovarios aumentados de volumen nacarados con múltiples quistes Drilling ovárico bilateral
6	28	Esterilidad primaria	Positiva	8 mm	Negativa	Negativo	Obliteración de los oviductos No se observan salpinges	Cromotubación positiva bilateral
7	23	Esterilidad primaria Poliquistosis ovarica	Positiva	14 mm	Ac. antimicobacterium tuberculosis 70 U	Micobacterium en orina positivo	Trompas se visualizan filiformes	Cromotubación positiva Drilling ovárico por ovarios poliquisticos
8	32	Esterilidad primaria Tb genital	Positiva	16 mm	Ac. antimicobacterium tuberculosis 160 U	* Nódulo caseoso en peritoneo	Hidrosalpinx bilateral Cote negativo Imagen en rosario	Tuba derecha e izquierda con porción ampular, y fimbria que termina en asa ciega, tuba con hidrosalpinx. Adherencias laxas de ovario a sigmoides
9	30	Esterilidad secundaria	Positiva	Negativa	Negativa	Negativo	Cote positivo pero retenido en la parte alta de la placa terminal	Estudio laparoscópico normal Útero y anexos normales
10	35	Esterilidad secundaria Oclusión bilateral quirurgica	Positiva	Negativa	Negativa	Negativo	Hidrosalpinx bilateral Cote negativo	Salpínge derecha con fimbria Fimbrectomía izquierda, Múltiples adherencias de epiplón a pared abdominal en la corredera derecha
11	28	Puerperio quirurgico inmediato OTB	Positiva	Negativa	Negativa	Negativo		

Fuente: Servicio de Endoscopia Ginecológica Hospital Juárez de México

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON PCR NEGATIVA

Paciente	Edad	Diagnostico	PCR	VSG	ELISA	CULTIVO	HISTEROSALPINGOGRAFIA	HISTEROLAPAROSCOPIA
1	32	Esterilidad primaria	Negativo	Negativo	Antitb 50	Negativo	Obstrucción trompa derecha, izquierda permeable	Útero, ovarios y salpinges normales
2	29	Esterilidad primaria Ovario poliquistico	Negativo	Negativo	Negativo	Clamidia (+)	Útero laterodesviado a la derecha con imagen tubaria unica como irregular	Ovario izquierdo poliquistico Cromotubación positiva derecha izquierda dudosa
3	27	Esterilidad primaria Endometriosis	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Oclusión tubaria bilateral con hidrosalpinx bilateral distal	Cromotubacion positiva bilateral Electrocauterizacion de focos endometrioticos en uterosacos
4	30	Esterilidad primaria EPI	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Obstrucción bilateral a nivel de fimbria	Síndrome adheencial severo
5	31	Esterilidad primaria Miomatosis	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Hidrosalpinx derecha en porcion distal compatible con salpingitis tuberculosa Obstrucción tubaria bilateral	Mioma en cara anterior 2x2 cm cromotubacion negativa bilateral
6	32	Esterilidad secundaria Sx Fitz Hugh Curtis	Negativo	Negativo	Negativo	Clamidia (+)	Obstrucción tubaria bilateral	Síndrome de Fitz Hugh Curtis Hidrosalpinx derecha Salpingoneostomía derecha
7	32	Esterilidad secundaria PO recanalizacion tubarica bilateral	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Oclusión proximal de salpinge derecha y oclusión en tercio medio de salpinge izquierda	Miomectomía recanalización tubaria bilateral
8	28	Esterilidad secundaria OTB	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		Oclusión tubaria bilateral quirurgica Recanalizacion tubaria bilateral
9	26	Puerperio fisiologico inmediato OTB	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		
10	28	Puerperio fisiologico inmediato OTB	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		
11	23	Puerperio quirurgico inmediato Preclampsia severa	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		
12	32	Puerperio fisiologico inmediato OTB	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		

Fuente: Servicio de Endoscopia Ginecológica Hospital Juárez de México

RESULTADOS

En el servicio de cirugía endoscópica Ginecológica del Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido de Enero del 2000 a junio 2005, se revisaron y analizaron mediante un estudio retrospectivo a 26 pacientes a quienes se les realizó toma de líquido peritoneal vía laparoscópica para la detección de PCR, 3 de estas pacientes presentaron criterios de exclusión para el estudio, una paciente no cumplía con la edad establecida y 2 expedientes clínicos no se encontraron.

Fue un total de 23 pacientes restantes que cumplieron los criterios para el protocolo de investigación en quienes se les realizó detección de PCR en líquido peritoneal solo 11 (48%) casos resultaron positivos y 12 (52%) controles fueron negativos a PCR. [Gráfico 1]



Gráfico 1. Universo de pacientes con determinación de PCR

La edad promedio de las pacientes con PCR positiva fue de 29.6 años (± 3.7), y para las pacientes con PCR negativa fue 29.1 años (± 2.8)

Se dividieron a las pacientes con PCR positiva en 2 grupos: El grupo 1 tenía esterilidad primaria 8 (72.7%) y grupo 2 esterilidad secundaria 3 (27.3%).

Y el grupo de pacientes con PCR negativa se dividió en 3 grupos: Esterilidad primaria 5 (41.6%), secundaria 6 (50%) y otro 1 (8.4%), este último una paciente presentó puerperio quirúrgico más preclampsia.

De las pacientes con PCR positivas (11) se encontró esterilidad primaria en 8 casos (34.7%), con los siguientes diagnósticos: Endometriosis 1 (13%), tuberculosis genital 3 (37%) Síndrome de Fitz Hugh Curtis 1 (13%), poliquistosis ovárica 2 (24%), sin diagnóstico 1 (13%). [Gráfico 2]

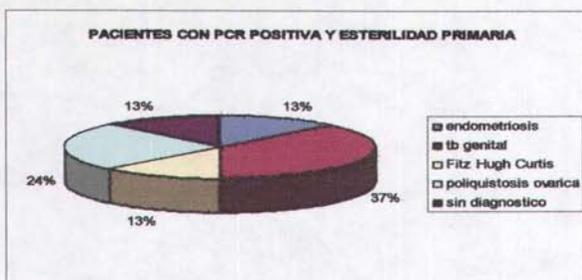


Gráfico 2. Pacientes con PCR positiva y esterilidad primaria

En las pacientes con esterilidad secundaria, con PCR positiva se encontró: Oclusión tubaria bilateral 1 (50%) y otra sin diagnóstico 1 (50%). [Gráfico 3]

Además se encontró PCR positiva en una paciente con puerperio quirúrgico inmediato más oclusión tubaria bilateral.



Gráfico 3. Pacientes con PCR positiva con esterilidad secundaria

De las pacientes con PCR negativa (12) se encontró esterilidad primaria en 5 (41.6%) casos con los siguientes diagnósticos: sin diagnóstico 1 (20%), Poliquistosis ovárica 1 (20%), endometriosis 1 (20%), EPI 1 (20%), miomatosis uterina 1 (20%). [Gráfico 4]

En pacientes con PCR negativa se encontró 3(25%) casos de esterilidad secundaria 2 pacientes que presentaron OTB (67%), Síndrome de Fitz Hugh Curtis 1 (33%). [Gráfico 5]

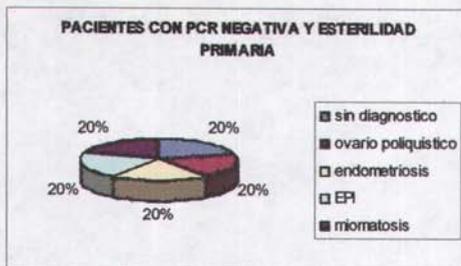


Gráfico 4. Pacientes con PCR negativa con esterilidad primaria

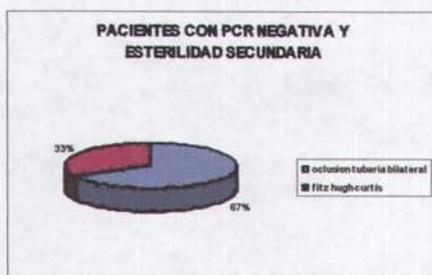


Gráfico 5. Pacientes con PCR negativa con esterilidad secundaria

Las pacientes con PCR positiva y velocidad de sedimentación globular (VSG) > 15 mm/hr se encontró 3 (75%) en pacientes con tuberculosis genital, 1 (25%) en pacientes con endometriosis. [Gráfico 6]

De las pacientes con PCR positiva y velocidad de sedimentación globular < 15 mm/hr se encontró esterilidad primaria 1 (50%), y poliquistosis ovárica 1 (50%).

De las pacientes con PCR positiva y anticuerpos antimicobacterium (ELISA) se encontró 3 (75%) en pacientes con tuberculosis genital, del grupo de esterilidad primaria y una paciente con poliquistosis ovárica (25%). [Gráfico 7]

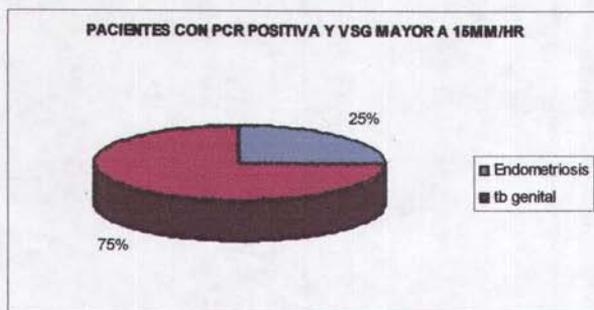


Gráfico 6. Pacientes con PCR positiva y VSG mayor a 15mm/hr.

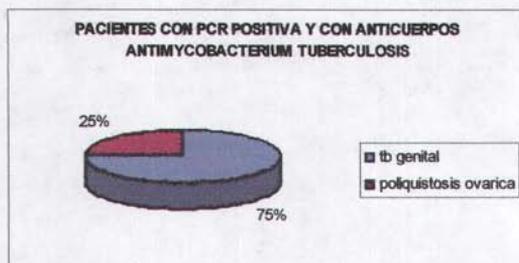


Gráfico 7. Pacientes con PCR positiva y con anticuerpos antimycobacterium tuberculosis

Se realizaron en los dos grupos exudados vaginales encontrándose en el grupo de pacientes con PCR positiva y esterilidad primaria, con diagnóstico de endometriosis un cultivo positivo para tricomona y gardnerella 1 (12.5%) [tabla 1].

DIAGNOSTICO	n pacientes (%)	CULTIVO
ENDOMETRIOSIS	1(12.5)	TRICOMONA, GARDNERELLA

Tabla 1. Pacientes con PCR positiva y esterilidad primaria (exudado vaginal)

Para el grupo de pacientes con PCR negativa y esterilidad primaria con poliquistosis ovárica se encontró cultivo positivo para clamidia 1 (20%), y con esterilidad secundaria con Fitz Hugh Curtis 1 (16.6%) positivo para clamidia [tabla 2].

DIAGNOSTICO	n PACIENTES (%)	CULTIVO
ESTERILIDAD PRIMARIA OVARIO POLIQUISTICO	1(20)	CLAMYDIA
ESTERILIDAD SECUNDARIA FITZ HUGH CURTIS	1(16.6)	CLAMIDIA

Tabla 2. Pacientes con PCR negativa con esterilidad primaria y esterilidad secundaria (exudado vaginal)

Dentro de los hallazgos histerosalpingográficos del grupo de pacientes con PCR positiva y esterilidad primaria, con diagnóstico de endometriosis se encontró permeabilidad tubaria derecha 1 (12.5%), tuberculosis genital 3 (37.5%) se encontró una paciente con permeabilidad tubaria positiva bilateral, negativo izquierdo y otra negativo bilateral. Síndrome de Fitz Hugh Curtis 1 (12.5%) permeabilidad negativa bilateral, poliquistosis ovárica 2 (25%) se encontró permeabilidad positiva bilateral y positivo izquierdo y otra 1 (12.5%) permeabilidad negativa bilateral [Tabla 3].

DIAGNOSTICO	n PACIENTES (%)	PERMEABILIDAD TUBARIA
ENDOMETRIOSIS	1 (12.5)	Negativo derecho
Tb GENITAL	3 (37.5)	Positivo bilateral Negativo izquierdo Negativo bilateral
FITZ HUGH CURTIS	1 (12.5)	Negativo bilateral
POLIQUISTOSIS OVARICA	2 (25)	Positivo bilateral Positivo izquierdo
OTROS	1 (12.5)	Negativo bilateral

Tabla 3. Hallazgos histerosalpingográficos en pacientes con PCR positiva y esterilidad primaria.

Las pacientes con PCR positiva y esterilidad secundaria, se encontró una paciente con Oclusión tubaria bilateral 1 (50%) y permeabilidad tubaria negativa bilateral y otra sin diagnóstico con permeabilidad positiva bilateral 1 (50%) [Tabla 4].

DIAGNOSTICO	n PACIENTES (%)	PERMEABILIDAD TUBARIA
SIN DIAGNOSTICO	1 (50)	Positivo bilateral
OCLUSION TUBARIA BILATERAL	1 (50)	Negativo bilateral

Tabla 4. Hallazgos histerosalpingográficos en pacientes con PCR negativa

Las pacientes con PCR negativa y esterilidad primaria se encontró lo siguiente, pacientes con endometriosis 1 (20%) permeabilidad tubaria bilateral, con enfermedad pélvica inflamatoria 1 (20%) permeabilidad negativa bilateral, Miomatosis uterina 1 (20%) permeabilidad negativa bilateral, poliquistosis ovárica 1 (20%) permeabilidad positiva bilateral, sin diagnóstico permeabilidad negativa derecha 1 (20%) [Tabla 5].

DIAGNOSTICO	n PACIENTES (%)	PERMEABILIDAD TUBARIA
ENDOMETRIOSIS	1 (20)	Negativo bilateral
EPI	1 (20)	Negativo bilateral
MIOMATOSIS UTERINA	1 (20)	Negativo bilateral
POLIQUISTOSIS OVARICA	1 (20)	Positivo bilateral
SIN DIAGNOSTICO	1 (20)	Negativo derecha

Tabla 5. Hallazgos histerosalpingográficos en pacientes con PCR negativa y esterilidad primaria.

Las pacientes con PCR negativa y esterilidad secundaria se encontró lo siguiente, pacientes con Fitz Hugh Curtis 1 (16.6%) permeabilidad tubaria negativa bilateral y oclusión tubaria bilateral 1 (16.6%) con permeabilidad tubaria negativa bilateral. No se realizó estudios de histerosalpingografía a una paciente con esterilidad secundaria a OTB y a 3 pacientes con puerperio fisiológico inmediato con OTB, y una paciente con puerperio quirúrgico inmediato más preeclampsia [Tabla 6].

DIAGNÓSTICO	n PACIENTES (%)	PERMEABILIDAD TUBARIA
FITZ HUGH CURTIS	1 (16.6)	Negativo bilateral
OCLUSION TUBARIA BILATERAL	1 (16.6)	Negativo bilateral

Tabla 6. Hallazgos histerosalpingográficos en pacientes con PCR negativa y esterilidad secundaria.

Los hallazgos histerolaparoscópicos en el grupo de pacientes con PCR positiva y esterilidad primaria, se encontró 1 (12.5%) focos endometriósicos, 3 (37.5%) tubas tortuosas dilatadas, salpinges y ovarios congestivos, gránulos de mijo y nódulo caseoso en hígado y epiplón; 1 (12.5%) se encontraron adherencias laxas perihepáticas, en 2 (25%) ovarios aumentados de tamaño con múltiples quistes. Y en 1 (12.5%) se encontró cromotubación positiva bilateral [tabla 7].

n DE PACIENTES (%)	HALLAZGOS	DIAGNOSTICO
1 (12.5)	FOCOS ENDOMETRIOSICOS	ENDOMETRIOSIS
3 (37.5)	TUBAS TORTUOSAS Y DILATADAS SALPINGES Y OVARIOS CONGESTIVOS GRANULOS DE MIJO NODULO CASEOSO EN HIGADO Y EPIPLON	TUBERCULOSIS GENITAL
1 (12.5)	ADHERENCIAS LAXAS, PERIHEPATICAS	FITZ HUGH CURTIS
2 (25)	OVARIOS AUMENTADOS DE VOLUMEN, MULTIPLES QUISTES	POLIQUISTOSIS OVARICA
1 (12.5)	CROMOTUBACION POSITIVA BILATERAL	ESTERILIDAD PRIMARIA

Tabla 7. Hallazgos histerolaparoscópicos en el grupo de pacientes con PCR positiva y esterilidad primaria.

Dentro de los hallazgos histerolaparoscópicos en el grupo de pacientes con PCR positiva y esterilidad secundaria se encontró 1(50%) útero y anexos normales y en un 1 (50%) adherencias de epiplón a pared y fimbrectomía izquierda [tabla 8].

n DE PACIENTES (%)	HALLAZGOS	DIAGNOSTICO
1 (50)	UTERO Y ANEXOS NORMALES	ESTERILIDAD SECUNDARIA
1 (50)	MULTIPLES ADHERENCIAS DE EPIPLON A PARED, FIMBRECTOMIA IZQUIERDA	OCLUSION TUBARIA BILATERAL QUIRURGICA

Tabla 8. Hallazgos histerolaparoscópicos en pacientes con PCR positiva y esterilidad secundaria.

Los hallazgos histerolaparoscópicos en pacientes con PCR negativa y esterilidad primaria se encontró en 1 (20%) focos endometriósicos en uterosacos, 1 (20%) síndrome adherencial severo, 1 (20%) mioma en cara anterior, 1 (20%) ovarios aumentados de volumen con múltiples quistes, 1 (20%) útero y anexos normales [tabla 9]

n DE PACIENTES (%)	HALLAZGOS	DIAGNOSTICO
1 (20)	FOCOS ENDOMETRIOSICOS EN UTERO SACROS	ENDOMETRIOSIS
1 (20)	SINDROME ADHERENCIAL SEVERO	EPI
1 (20)	MIOMA EN CARA ANTERIOR DE 2X2CM	MIOMATOSIS UTERINA
1 (20)	OVARIOS AUMENTADOS DE VOLUMEN, MULTIPLES QUISTES	POLIQUISTOSIS OVARICA
1 (20)	UTERO Y ANEXOS NORMALES	ESTERILIDAD PRIMARIA

Tabla 9. Hallazgos histerolaparoscópicos en pacientes con PCR negativa y esterilidad primaria.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Los hallazgos histerolaparoscópicos en pacientes con PCR negativa y esterilidad secundaria en el 1 (16.6%) de las pacientes se encontró adherencias perihepáticas y en el 2 (33.3%) oclusión tubarica bilateral quirúrgica. Y en 4 pacientes no se realizó el estudio por ser pacientes obstétricas con OTB [Tabla 10].

<i>n</i> DE PACIENTES (%)	HALLAZGOS	DIAGNOSTICO
1(16.6)	ADHERENCIAS PERIHEPATICAS	FITZ HUGH CURTIS
2(33.3)	OCLUSION TUBARIA BILATERAL QUIRURGICA	RECANALIZACION TUBARICA BILATERAL

Tabla 10. Hallazgos histerolaparoscópicos en pacientes con PCR negativa y esterilidad secundaria.

DISCUSIÓN

La tuberculosis es un padecimiento producido por el bacilo tuberculoso del grupo hominis, que habitualmente provoca una infección, la cual se mantiene latente hasta el momento en que se descubre un problema reproductivo. En nuestro estudio encontramos que el promedio de edad en pacientes con tuberculosis genital fue en edad reproductiva, en promedio de 29.6 años, al igual que estudios realizados en Iran fue el mismo promedio de edad, [Namavar, 2001]. Dentro de la metodología utilizada para llegar al diagnóstico de tuberculosis genital, se utiliza la reacción de cadena de polimerasa, la cual tiene la ventaja de realizar un diagnóstico oportuno en un lapso menor, en comparación con otros estudios de gabinete con una sensibilidad del 94.7% [Vishnevskaja, 2002]. En nuestro estudio se realizó extracción de DNA de líquido peritoneal vía laparoscópica y reacción de cadena de polimerasa para la identificación de mycobacterium tuberculosis a pacientes en protocolo de estudio para determinar esterilidad, y pacientes sometidas a procedimientos quirúrgicos por indicaciones gineco obstétricas no infecciosas.

Encontramos que como causa de esterilidad primaria en pacientes con una reacción de cadena de polimerasa positiva para mycobacterium tuberculosis, en 3 pacientes (37%), y clínicamente cursaban con tuberculosis del tracto genital, apoyados por las demás pruebas tradicionales que son orientadoras del padecimiento, sin embargo la histerosalpingografía, puede revelar alteraciones tubarias que difícilmente se observan en otros padecimientos, como es la ubicación anómala de las tubas e imagen en rosario [figura 5]. En nuestro estudio encontramos alteraciones en la permeabilidad tubaria, en 3 pacientes (37.5%), en otros estudios observaron alteraciones histerosalpingográficas en un 63.2% en pacientes con tuberculosis inactiva [Kochorova, 2001]. El diagnóstico bacteriológico tiene gran valor clínico para identificar el bacilo mycobacterium tuberculosis [Kochorova, 2002], en nuestro estudio no realizamos cultivo para mycobacterium tuberculosis ya que el cultivo en medio de Löwenstein-Jensen, que da el diagnóstico de certeza de la enfermedad tarda entre 2 y 8 semanas para su resultado.

Los estudios laparoscópicos permiten establecer la asociación con otros padecimientos, como la enfermedad pélvica inflamatoria y sus secuelas síndrome de Fitz Hugh Curtis como parte del proceso adherencial. La asociación con endometriosis pélvica y el ovario poliquístico que de no ser por la utilización de la extracción de DNA de líquido peritoneal y reacción de cadena de polimerasa, el diagnóstico definitivo no sería fácil de determinar. En el 2002 Avan BI, demostró que las pacientes con tuberculosis genital, era

la causa mas frecuente de infertilidad primaria, en pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria y endometriosis asociada a menarca temprana y trastornos menstruales, también reveló por exámenes laparoscópicos que las tubas fueron anormales, tortuosas con bloqueo bilateral y adherencias masivas. En nuestro estudio encontramos una asociación del 13% (1) de endometriosis como causa de esterilidad primaria con reacción de cadena de polimerasa positiva para mycobacterium tuberculosis, así como enfermedad pélvica inflamatoria y sus secuelas: Síndrome de Fitz Hugh Curtis, en un 13% (1).

La toma de biopsia es el procedimiento que debe efectuarse de manera directa vía laparoscópica, ya que nos aporta la presencia de nódulos caseosos, [figura 3] para establecer un diagnóstico histopatológico. El diagnóstico definitivo requiere la presencia de tejido granulomatoso y necrosis caseosa [Rocoto-Ratsimba, 2003]. En nuestro estudio encontramos que el 37.5% (3), se encontro nódulos caseosos, cuyo estudio histopatológico reporto lesión granulomatosa crónica, compatible con tuberculosis. La investigación histomorfológica, de los especímenes obtenidos confirman el diagnóstico en todas las pacientes [Docvir, 2005].

En base a la literatura, se está obligado a examinar en grupos de riesgo para tuberculosis genital, un control especializado para identificar al bacilo mycobacterium tuberculosis [Zhuchenko, 2001]. Se debe realizar un protocolo de estudio basado en historia clínica completa, exámenes de laboratorio, que incluyan velocidad de sedimentación globular, que en nuestro estudio fue positiva en un 75% (3) para el diagnostico de tuberculosis genital, así como también la detección de anticuerpos antimycobacterium tuberculosis, que fue positiva en un 75% (3) de los casos de tuberculosis genital. La histerosalpingografía e histerolaparoscopia, son los métodos que más orientan a establecer el diagnóstico, cuando estos se realiza con una técnica adecuada.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se pudo concluir que la tuberculosis genital estuvo más asociada a mujeres en edad reproductiva, donde el factor tuboperitoneal fue el más afectado por la enfermedad causante de los problemas de infertilidad, además esta patología se puede asociar a trastornos peritoneales como son la endometriosis, el síndrome de ovarios poliquísticos y sobre todo a la enfermedad pélvica inflamatoria y sus secuelas como lo es el Síndrome de Fitz Hugh Curtis, No se lleva una estadística real sobre esta patología, así que, es poco diagnosticada porque no se tiene la sospecha clínica o no contamos con los procedimientos modernos para su detección.

Los métodos convencionales como son la velocidad de sedimentación globular, ELISA, histerosalpingografía y laparoscopia nos aportan datos valiosos y orientadores de la enfermedad sin embargo el estudio histopatológico es confirmatorio.

La laparoscopia tiene un papel importante en el diagnóstico de infertilidad en nuestras pacientes, con ella se extrajo líquido peritoneal para la identificación de mycobacterium tuberculosis.

La reacción en cadena de polimerasa fue de gran ayuda para identificar mycobacterium tuberculosis en las muestras obtenidas, fue un método sencillo de obtención, requirió de cantidades mínimas de DNA y se informó en menor tiempo, estuvo presente en casi todos los casos, por ello se concluye que tiene una sensibilidad elevada, solo resultó positiva en una paciente del grupo control, ello se podría explicar que el sistema de detección identifica el DNA del bacilo aún en estado inactivo.

La tuberculosis genital pudo confirmarse mediante la extracción de DNA de líquido peritoneal utilizando la reacción en cadena de polimerasa.

Por ello el diagnóstico de tuberculosis genital se debe basar en Historia Clínica completa, VSG, ELISA, cultivos, histerosalpingografía e histerolaparoscopia, PCR con toma de líquido peritoneal, biopsia de las lesiones como rutina obligada en reproducción humana.

En la revisión de la literatura consultada no encontramos trabajo alguno que reporte este procedimiento diagnóstico de PCR en líquido peritoneal para el diagnóstico de tuberculosis genital, por lo que consideramos que constituye una aportación científica nacional.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lioma NG, Chipangwi JD. Female Genital Tuberculosis in Malawi a report of 90 cases. *J Obstet Gynaecol East Cent Africa* 1982 Jun; 1(2):69-72.
- 2.-Gunes HA, Goze OF, Duzcan E, Egilmez R, Ozbilim G, ILDIS E, Cakma L. Female genital tract tuberculosis. *Mikrobiyol* 1991 Jul;25 (3) ; 247-55.
- 3.- Chang YC, Chen Rj Wu RT et al. Female genital tuberculosis: report of seven cases. *J.Formos Med Assoc* 1995;94:683-685.
- 4.- Robinson CA, Rose NC. Tuberculosis: Current Implications and Management in Obstetrics. *Obstet Gynecol Surgey* 1996: 51:115-124
- 5.- Figueroa R, Martinez I Villagrana, Arredondo JL Tuberculosis of the female reproductive tract: effect on function. *Int-J-Fertil- menopausal Stud* 1996: 41:430-436
- 6.- Parkih FR, Nadkarni SG, Kamat SA, Naik N, Soonawala SB, Parikh RM. Genital Tuberculosis a major pelvis factor causing infertility in India Women. *Fertil Steril* 1997 Mar; 67(3):497-500.
- 7.- Ma YY, Hsu TY, Chngchein CC, Chang SY, Lin JW. Vulvovaginal tuberculosis: a case report *Chang Keng I Husued* 1997 :20:66-70
- 8.-Farga Victorio. Tuberculosis 2 ed. Santiago de Chile Editorial Mediterraneo 1998:17-25 67.88.
- 9.- Virya Castro A. Herman Montevelisky K. Salpingitis tuberculosa: Informe de un caso. *Rev. Costarric. Cien. Méd v. 19 n. 3-4. San José dic 1998.*
- 10.- Margolis K, Wranz PA, Kruger TF, Joubert JJ, Odendaal HJ. Genital Tuberculosis at Tygerberg Hopsital Prevalence,, Clinical presentation and diagnosis *S-Afr-Med J* 1998:81:12-15
- 11.-Alejandra Sanchez de León, Héctor Hugo Bustos López, Gabriela rojas Poceros, Javier Baquera Heredia. Tuberculosis genital compo causa de infertilidad: Reporte de un caso. *Perinatol Repro Hum* 2001:15:158-164.

- 12.- Oureshi RN, Samad S, Hamisd R. lakha SF. Female genital tuberculosis revisited. J. Pak Med assoc. 2001 Jan;51(1):16-8.
- 13.- Namavar JahromiB. Parsanezhad ME. Ghane Shirazi R. Femele genital tuberculosis and infertility Int J Gynaecol Obstet Dec 2001; 75 (3):269-72
- 14.- Baum SE, Dooley DP, WrightJ. Kost ER, Storey DF. Diagnosis of culture negative female genital tract tuberculoisi with peritoneal involvement by polymerase chain reaction. J Reprod Med 2001 Oct; 46(10):929-32.
- 15.- Avan BI, Fatmi Z. Rashid S. Comparision of clinical and laparoscopic features of infertile women suffering from genital tuberculosis (TB) or pelvic inflammatory disease (PID) or endometriosis. J Pak Med Assoc. 2001 Nov; 51 (11):393-9
- 16.- Zhuchenco OG. Stepanova TV Gulua IR. Genital tuberculosis and surgical treatment of it. Probl Tuberk. 2001;(9):53-6.
- 17.- Tripathy SN,Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis Int J Gynaecol Obstet 2002 Feb ;76(2):159-63.
- 18.- Vihnevskaja EB Marttila NJ, Semenovskii AV, Oleinik AN, Viljanen MK. Polymerase chain reaction and ligase chain reaction in the diagnosis of gynecological tuberculosis. Probl Tuberk 2002; (1):49-51.
- 19.- Chow TW, Lim BK, Valliparam S. The masquerades of female pelvic tuberculosis: case reports and review of literature on clinical presentations diagnosis. J Obstet Gynaecol 2002 Aug; 28(4):203-10.
- 20.- Kochorova MN, Semenovskii AV, Oleinik AN. Clinical picture of genital tuberculosis in different forms of its pathogen. Probl Tuberk 2002; (6):42-6
- 21.- Bobchenok AP, Steklova LN, Vishnevskaja EB, Melnikova NN, Vishnevskii BI. The detection rate and clinical and diagnostic value of L forms of pathogen in patients with pulmonary or extrapulmonary tuberculosis. Probl. Turbek 2002;(4):19-21.

22.- Rokoto- Ratsimba HN, Samison LH, Razafimahandry HJ Rakotamalala VN, Ranaivozanany A. Bartholin gland tuberculosis: a case report in Madagascar. *Med Trop (Mars)*. 2003;63(6):608-10.

23.-VM Katoch. Advances in Molecular Diagnosis of Tuberculosis. Central JALMA Institute for leprosy Tajganj, Agra. *MJAFI* 2003;59:182-186..

24.- Wise GJ Marella VK. Genitourinary manifestations of tuberculosis. *Urol Clin North Am* 2003 Feb;30(1);111-21.

25.- Aliyu MH, Aliyu SH, Salihu HM Female genital tuberculosis: a global review. *Int J Fertil womens Med*. 2004 May-Jun;49(3):123-36.

26.- Dochviri TZ, Katsitadze VA, Khosiashvili GZ, chigogidze TG: Detection of mycobacteria tuberculosis in patients with urogenital tuberculosis by PCR method. *Georgian Med News* 2005 Feb; (2) : 14-7.