



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

TUBERCULOSIS GENITAL, UN RETO DIAGNÓSTICO

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: LILIAN MICHELLE BUELE CUENCA

DIRECTOR: DR. GABRIEL ANIBAL HUGO MERINO

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“TUBERCULOSIS GENITAL, UN RETO DIAGNÓSTICO”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: LILIAN MICHELLE BUELE CUENCA

DIRECTOR: DR. GABRIEL ANIBAL HUGO MERINO

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

LILIAN MICHELLE BUELE CUENCA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1105913501**. Declaro ser el autor de la obra: **“TUBERCULOSIS GENITAL, UN RETO DIAGNÓSTICO”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 04 de julio de 2022

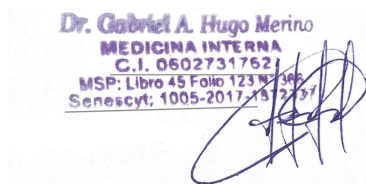


.....
LILIAN MICHELLE BUELE CUENCA
C.I. 1105913501

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**TUBERCULOSIS GENITAL, UN RETO DIAGNÓSTICO**" realizado por **LILIAN MICHELLE BUELE CUENCA** con documento de identidad **No. 1105913501**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 4 de julio de 2022



Dr. Gabriel A. Hugo Merino
MEDICINA INTERNA
C.I. 0602731762
MSP: Libro 45 Folio 123 W/386
Senescyt: 1005-2017-1572731

**DR. GABRIEL HUGO
DIRECTOR / TUTOR**

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedico especialmente a mis padres Lupe y Darwin que siempre han sido mi apoyo incondicional en las buenas y en las malas alentándome a que no desmaye y que siga adelante con fe y optimismo porque gracias a ellos he llegado hasta donde estoy, y a mis hermanos que han sido un pilar fundamental para mi formación, son ellos mi ejemplo de sacrificio y logros.

AGRADECIMIENTO

Esta investigación es el resultado de esfuerzo y sacrificio por la obtención del título para médico, es por ello que agradezco primeramente a Dios y a la Virgen por permitirme ser parte de una hermosa familia, que han sabido apoyarme en todo este largo camino, y han creído en mi, agradezco también a mi asesora la Dra Andrea Ochoa, quien me ayudo gentilmente en la elección de mi tema de tesis y la elaboración del mismo, a mi director, el Dr Gabriel Hugo que fue muy paciente y que supo guiarme en este proyecto, a mis docentes a quien le debo gran parte de mis conocimientos, gracias por su paciencia y enseñanza y finalmente un eterno agradecimiento a esta prestigiosa Universidad la cual abre sus puertas a jóvenes como yo para prepararse para un futuro competitivo y formarse como personas de bien.

RESUMEN

Antecedentes: una forma común de tuberculosis extrapulmonar (TBEP) es la tuberculosis genital (TBG), siendo un problema clínico desatendido debido a las manifestaciones clínicas inespecíficas, que ocasionan retraso en el diagnóstico.

Objetivo general: establecer el abordaje diagnóstico de pacientes con tuberculosis genital

Metodología: fue realizada una amplia revisión bibliográfica, donde fueron analizados artículos de bases de datos científicas, tales como: Medline, Lilacs, Epistemonikos, Trip Data Base; encontrando 28 artículos entre cuartiles 1 a 4 en inglés relacionados al tema investigado, publicados a partir de 2016, donde los resultados se presentaron en tablas simples.

Resultados: la prevalencia de TBG es 29.6% de TBEP, incidencia 21,1%, sexo femenino 50.4% y masculino 68%, con residencia urbana 52.5% y rural 47.5%, edad media de 40 a 50 años, retraso medio hasta el diagnóstico de 163 días, con mortalidad del 1.7%. la TB prostática (49.5%), epidídimo (55.5%), trompas de Falopio hasta 100% y endometrio uterino (70%) presentan mayor frecuencia. La microscopía obtuvo sensibilidad 66.6%, especificidad 100%, el Cultivo (S 42.08%, E100%), Xpert MTB/RIF (S 6 87%, E99.79%), GeneXpert (S 46.6%, E 100%), LAMP (S 66.18%, E 92.67%), T- SPOT.TB (S86.41%, E75.45%), T-SPOT.TB en PBMC (S94%, E70%), ultrasonido (S73.3%, E100%) y laparoscopia (S86.6%, E42.8%)

Conclusiones: A pesar de la disponibilidad de varios métodos, el dilema diagnóstico sigue existiendo. Todas las pruebas diagnósticas consiguen una moderada sensibilidad para detectar TB genital, pero al utilizarlas de manera conjunta se consigue mejores resultados diagnósticos.

Palabras clave: tuberculosis extrapulmonar, tuberculosis genital, epidemiología, diagnóstico por laboratorio, diagnóstico por imágenes.

ABSTRACT

Background: A common type of extrapulmonary tuberculosis (EPTB) is genital tuberculosis (GTB), an unattended clinical condition due to its nonspecific clinical symptoms, causing delays in diagnosis.

Main objective: To establish a diagnostic approach for patients with genital tuberculosis.

Methodology: an in-depth bibliographical review was carried out, from which articles from scientific databases were analyzed, such as Medline, Lilacs, Epistemonikos, and Trip Data Base. Twenty-eight articles were found between quartiles 1 to 4 in English related to the research topic, published from 2016 on, where the results were presented in simple tables.

Results: The prevalence of TBG is 29.6% of TBEP, incidence 21.1%, 50.4% female and 68% male, with 52.5% urban and 47.5% rural areas, average age between 40 to 50 years, average delay before diagnosis was 163 days, with a mortality of 1.7%. Prostatic TB (49.5%), epididymis (55.5%), fallopian tubes up to 100% and uterine endometrium (70%) show a higher frequency. Microscopy had a sensitivity of 66.6%, specificity of 100%, Culture (S 42.08%, E100%), Xpert MTB/RIF (S 68.7%, E99.79%), GeneXpert (S 46.6%, E 100%), LAMP (S 66.18%, E 92.67%), T-SPOT.TB (S86.41%, E75.45%), T-SPOT.TB in PBMC (S94%, E70%), ultrasound (S73.3%, E100%) and laparoscopy (S86.6%, E42.8%).

Conclusions: Despite several methods being available, the diagnostic dilemma remains. All the diagnostic tests have a moderate sensitivity in detecting GTB, but when used in combination, they provide better diagnostic results.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, genital tuberculosis, epidemiology, laboratory diagnosis, diagnostic imaging.

ÍNDICE

DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTO	II
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
ÍNDICE	V
CAPÍTULO I	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.3 Pregunta de investigación	3
1.4 JUSTIFICACIÓN	4
CAPÍTULO II	5
2. MARCO TEÓRICO	5
CAPÍTULO III	19
3. OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo general	19
3.2 Objetivos específicos	19
CAPÍTULO IV	20
4. MATERIALES Y METODOLOGÍA	20
4.1 Aspectos éticos	20
4.2 Criterios de inclusión y exclusión	20
4.3 Bibliométrica	22
4.6 Financiamiento	23
CAPÍTULO V	24
5. RESULTADOS	24
CAPÍTULO VI	34
DISCUSIÓN	34
6.2 Limitaciones	46
6.1 Implicaciones en la práctica clínica	46
CAPÍTULO VII	47
CONCLUSIONES	47
RECOMENDACIONES	47
CAPÍTULO VIII	49

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
CAPITULO IX	53
9.1 Recursos humanos	53
9.2 Cronograma de trabajo.....	53

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una patología infecciosa común en todo el mundo causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis) (1) anualmente se detectan millones de nuevos casos de TB y se registran miles de muertes (1), como tal, sigue siendo un significativo problema de sanidad pública. (2), su incidencia es más alta en regiones en desarrollo (África, América Latina y Asia) (3).

La tuberculosis genital (TBG) es una forma común de TB extrapulmonar (1). La afectación tuberculosa de los órganos genitourinarios es casi siempre consecuencia de una infección pulmonar primaria (4), produciendo implantación hematógena de bacilos en órganos genitourinarios, con el desarrollo de la inmunidad se produce entonces una fase latente (5), así, la TBG puede ser el resultado de la reactivación primaria de esos bacilos, por diseminación secundaria desde otros órganos genitourinarios ya infectados, por diseminación linfática (6) o por transmisión sexual (por el semen de pacientes con TB pulmonar) (7). Con una tasa de prevalencia entre 1% al 9% (1,3,8), pudiendo afectar a mujeres sin edad específica, el 75% de los casos se producen en edad reproductiva (20 a 45 años) (8,9).

En las primeras fases, los órganos genitales pueden parecer normales. Sin embargo, a medida que la TBG avanza, las trompas de Falopio se ven afectadas en más del 95% de los casos. Puede afectar al endometrio (50% al 60% de los casos) (2,8), los ovarios (20%-30%), cuello uterino (5%-15%), miometrio (2,5%) y la vagina y vulva (1%), con efectos devastadores en la

anatomía y fisiología reproductiva, especialmente cuando no se trata a tiempo (8,10). A medida que la enfermedad avanza, la presentación clínica puede confundirse con otras afecciones, como neoplasia ovárica o endometrial, absceso pélvico, síndrome de Meigs y carcinoma de vulva, vagina o cuello uterino (11). Las principales consecuencias de la infección por TBG son los trastornos menstruales, inflamación pélvica crónica e infertilidad (3), ésta última, es una condición que afecta entre el 10% al 20% de sujetos en edad reproductiva a nivel global, demostrando que hay un caso de infertilidad por cada 5 o 6 parejas debido a TBG (1,12).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TBG es un problema clínico desatendido y puede pasarse por alto fácilmente debido a las manifestaciones clínicas inespecíficas y la falta de concienciación de los clínicos sobre la posibilidad de la TB. El retraso en el diagnóstico provoca la progresión de la enfermedad (4). Los órganos afectados por M. tuberculosis son: las trompas de Falopio (95-100%), endometrio (50-60%), los ovarios (20-30%), cuello uterino (5-15%), miometrio uterino (2,5%) y vagina/vulva (1%) (6), en las mujeres, mientras que en varones la próstata es el segundo órgano genital más comúnmente implicado en la TBG, estando clínicamente implicada en el 22% al 49% de los casos, La TB del pene es muy rara y representa menos del 1% de los casos. La TB de la uretra afecta al 1,9-4,5% de los casos y nunca se la diagnostica aislada (4)

La Tb genitourinaria tiene prevalencia de entre el 9% al 27% de la tuberculosis extrapulmonar (TBEP). Sin embargo, la carga de la TBG en las mujeres es subestimada, debido a que son asintomáticos, siendo diagnosticados, por

ejemplo, durante una evaluación de infertilidad. Por lo tanto, la prevalencia exacta de la TBG en diversos lugares geográficos y grupos de pacientes específicos es difícil de estimar porque un número considerable de pacientes permanece asintomático y sin diagnosticar (4). La proporción de la TBG entre todas las formas de TBEP que aparecen en la literatura varía según la región geográfica, desde el 15-20% en África, Asia, Europa del Este y la Federación Rusa hasta el 2-10% en Europa Occidental y los Estados Unidos. La variación entre zonas geográficas podría reflejar las tasas locales de prevalencia de TB endémica o el sesgo de los estudios (7).

La frecuencia de la TBG observada en la práctica clínica varía según la edad, el sexo, la región geográfica, la prevalencia del VIH en la comunidad, el tratamiento inmunosupresor y las comorbilidades. Según informes, la TBG sobresalta al doble de mujeres que hombres, pero esta estimación es controvertida debido a la ausencia de estudios epidemiológicos controlados (4). La TBG consigue permanecer subclínica y, por tanto, los datos actuales son sólo estimaciones, pudiendo aparecer simultáneamente en hasta el 20% de los individuos con TB pulmonar (PTB) (13).

Por lo tanto, se ve la necesidad de realizar un estudio sobre la tuberculosis genital, el cual representa un reto diagnóstico, sobre todo porque Ecuador se sitúa como un país endémico de tuberculosis, en la que es importante conocer sobre el diagnóstico de tuberculosis genital.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es el mejor abordaje diagnóstico de tuberculosis genital?

1.4 JUSTIFICACIÓN

El Plan Nacional de Desarrollo de Ecuador (realizado en 2021) (14) especifica en su objetivo N° 1, el mejorar la calidad de vida de la población mediante el acceso a servicios de salud; y respecto a las Prioridades de Investigación del Ministerio de Salud Pública (MSP) en la sección N° 5 , sobre tuberculosis (15) sustentan el realizar este trabajo, justificado en que la TB es un antiguo y latente problema sanitario, con incidencia de 51,6/100000 habitantes en Ecuador (16), donde una de sus formas extrapulmonares, la TBGF, es un problema prevalente; en Ecuador no existen estudios de gran relieve sobre esta forma extrapulmonar, donde se limitan a ciertos reportes de casos, lo que genera la necesidad de realizar una revisión bibliográfica que pueda proporcionar una mejor comprensión sobre esta entidad patológica que afecta mayoritariamente a mujeres en edad fértil.

Para llevar a cabo este trabajo de investigación, se realizará por etapas, se deberá obtener aprobaciones para pasar al siguiente nivel, con el apoyo de mentores y asesores, y un cronograma de trabajo que contribuirá a la viabilidad del trabajo de esta investigación. Finalmente, se pondrá a disposición una revisión bibliográfica de la literatura científica en el repositorio de la Universidad Católica de Cuenca, y los beneficiarios serán el personal de salud, principalmente los habitantes en el Ecuador.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Concepto

Se entiende por tuberculosis genital la afectación del aparato genital femenino o masculino por la bacteria *M. tuberculosis*. Es una causa significativa de morbilidad en las mujeres, especialmente de infertilidad, dispareunia, disfunción menstrual, enfermedad inflamatoria pélvica crónica y dolor pélvico crónico (9).

2.2 Etiopatogenia

La afectación tuberculosa de los órganos genitourinarios es casi siempre secundaria a la infección pulmonar. Los bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* aerosolizados infectan e invaden los alvéolos pulmonares y provocan una tuberculosis pulmonar primaria. Esta infección pulmonar subclínica conduce a la bacilemia y a la implantación hematógena de los bacilos Tb en los riñones, el epidídimo y la próstata, entre otros órganos del cuerpo. Inicialmente, la implantación se produce en las partes más vasculares, como la corteza de los riñones y el globo menor del epidídimo, y es bilateral. Con el desarrollo de la inmunidad, estas lesiones se cicatrizan en unos 6 meses aproximadamente, y se produce entonces una fase latente (7,17).

La reactivación de los focos latentes se produce por una disminución de la inmunidad del huésped, por lo general, después de un largo período de incubación de unos 30 años, que oscila entre 1 y 46 años. La reactivación suele ser de un solo foco, explicando así, mayor frecuencia de una enfermedad clínica unilateral, pero puede ser multifocal, concurrente o secuencial (7,18).

La Tb genital puede ser el resultado de la reactivación primaria de los bacilos latentes, ya sea en el epidídimo o en las trompas de Falopio, o por la diseminación secundaria desde los órganos genitourinarios ya infectados a través del sistema urinario, por diseminación canalicular tanto anterógrada como retrógrada o por diseminación linfática, que probablemente desempeña un papel menor. El epidídimo se ve afectado con mayor frecuencia por vía hematógena, pero también se ha descrito la propagación canalicular retrógrada desde la próstata y el sistema urinario infectados. La enfermedad suele comenzar en el globo menor, que es el lugar más común de la diseminación hematógena, así como el primer lugar de la diseminación canalicular retrógrada, y luego se extiende a otras partes (7,18).

En muy raras ocasiones, la Tb puede infectar principalmente los órganos genitales, sin afectación pulmonar previa. La Tb peneana se ha descrito tras el contacto sexual con una pareja infectada, tras el contacto con ropa infectada y en lactantes tras la circuncisión ritual, por el acto de sorber el miembro genital masculino por parte de operadores que tenían Tb pulmonar activa. Se cree que la transmisión sexual es posible, ya que se han demostrado bacilos viables en el semen de los pacientes con Tb pulmonar y Tb prostática, y dicha transmisión fue confirmada por la tipificación molecular que mostró organismos idénticos aislados de la úlcera del pene y de la biopsia endometrial de una pareja (9,12).

La mucosa normal es muy resistente a los bacilos de la Tb, por lo que se ha postulado que las abrasiones de la mucosa causadas por la actividad sexual vigorosa permiten su inoculación. Además, la reinoculación de la pareja masculina a través de su propia eyaculación infectada y la afectación

secundaria a través de la uretra también pueden conducir al desarrollo de lesiones en el pene en un paciente con Tb genital (7,18).

2.3 Factores de riesgo

El antecedente de tuberculosis y de contacto estrecho con otras personas con tuberculosis, las cuales se asociaron significativamente con la Tb genital ($p < 0,05$) y se identificaron como factores de riesgo de la TBGF. Las características clínicas que se encontraron estadísticamente con la TBGF ($P < 0,05$) fueron la infertilidad, la oligomenorrea, los antecedentes de diagnóstico de TB y los antecedentes de contacto (19).

2.4 Síntomas y signos

a) TB genital masculina (4)

TB prostática: los síntomas son dolor pélvico agudo o crónico causado por la prostatitis, disuria y dificultad para orinar, polaquiuria, nicturia, hematospermia y disfunción sexual. Los focos necróticos de TB se asocian a menudo con un nivel elevado de PSA en suero.

TB escrotal: puede presentarse con una afectación unilateral (66% de los casos) o bilateral (34% de los casos), aguda o crónica, dolorosa o indolora, con inflamación y edema de la piel escrotal. La presencia de una masa testicular no sensible, de un epidídimo agrandado, duro y no sensible, de un conducto deferente engrosado o con cuentas, o de un edema escrotal.

TB del pene: puede presentarse con hinchazones y úlceras únicas o múltiples, indoloras o dolorosas, en el pene. La inflamación granulomatosa crónica del glándulo o del tejido cavernoso puede manifestarse como pápulas en la piel del

pene, masas penianas, úlceras, nódulos o abscesos fríos con o sin linfadenopatía inguinal (7,18).

TB uretral: Los primeros síntomas de la TB uretral son las molestias y la secreción uretral, que se pasan por alto fácilmente.

b) TB genital femenina

No presenta signos ni síntomas específicos. La presentación clínica depende del lugar de afectación y de la extensión de la enfermedad.

TB ovarios y trompas de Falopio: en la fase inicial las pacientes son asintomáticas. Muchas pacientes son diagnosticadas incidentalmente al ser investigadas por infertilidad. A medida que la enfermedad progresa, pueden producirse varias secuelas: inflamación crónica, induración, fibrosis y estrechamiento de las trompas de Falopio y abscesos tubo-ováricos, hidrosalpinx, piosalpinx y masas tubo-ováricas (4,9).

TB del útero: la presentación clínica difiere en las mujeres en edad reproductiva (15-50 años) y posmenopáusicas (≥ 51 años). Los síntomas habituales en las mujeres en edad reproductiva son, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal (menorragia, oligomenorrea, amenorrea, molestias pélvicas, dolor abdominal (dismenorrea) o infertilidad primaria o secundaria). Las posmenopáusicas presentan sangrado vaginal, flujo, pus, dolor pélvico o abdominal o hinchazón (4,9,12).

TB del cuello uterino: los síntomas son inespecíficos, como flujo vaginal, hemorragia, dolor abdominal bajo o pélvico, molestias coitales y hemorragia postcoital. La exploración puede revelar crecimientos papilares o vegetativos y

úlceras que simulan un cáncer cervical u otras afecciones granulomatosas (4,9).

TB de la vagina y vulva: Los signos incluyen bultos, hinchazón, lesiones hipertróficas, crecimientos pigmentados, úlceras, senos que descargan, elefantiasis, linfedema vulvar, lesiones hipertróficas gruesas o una úlcera que no cicatriza imitando una malignidad (9,12).

Tabla N° 1. Síntomas y signos de la TB genital (9).

Síntomas	Signos
1 Asintomática (10-12%)	1. No hay signos evidentes (10-12%)
2 Trastornos menstruales	2. Palidez
i) Hemorragia uterina anormal (en las primeras etapas)	3. Linfadenopatía (en la tuberculosis de los ganglios linfáticos)
ii) Hemorragia posmenopáusica	4. Crepitaciones y RHONCHI en la auscultación del tórax (en la TB pulmonar)
iii) Oligomenorrea	5. Articulaciones hinchadas e inflamadas (en la TB esquelética)
iv) Hipomenorrea	6. Hueso inflamado con secreción (TB osteomielitis)
v) Amenorrea	7. Distensión abdominal y ascitis (TB abdominal)
vi) Dismenorrea	8. Inflamación o crecimiento de la vulva (TB vulvar)
3 Dolor abdominal bajo	9. Crecimiento en la vagina (TB vaginal)
4 Dolor pélvico crónico	10. Crecimiento en el cuello del útero (TB cervical)
5 Distensión abdominal	11. Flujo vaginal anormal
6 Infertilidad (común)	12. Pus que sale por el cuello del útero (piometra)
i) Primaria	13. Agrandamiento uterino (en la piometra)
ii) Secundaria	14. Masa anexial y sensibilidad
7 Flujo vaginal anormal	i) Unilateral
8 Síntomas constitucionales (no siempre presentes)	ii) Bilateral
i) Pirexia	15. 15. Características inusuales
ii) Pérdida de peso	i) Fístula vesicovaginal
iii) Pérdida de apetito	ii) Fístula rectovaginal
iv) Malestar	
v) Sudores nocturnos	
9 Síntomas de TB de otras localizaciones (según la localización)	
A) TB pulmonar	
i) Tos	
ii) Expectोरación	
iii) Hemoptisis	
iv) Dolor torácico	
B) TBC de los ganglios linfáticos	
i) Linfadenopatía	
C) TBC esquelética	
i) Artritis (dolor e hinchazón en las articulaciones)	
ii) Osteomielitis tuberculosa (dolor, hinchazón y secreción ósea)	
D) Tuberculosis gastrointestinal	
i) Estreñimiento	
ii) Diarrea	
iii) Distensión abdominal	

Fuente: Sharma et al. Genital tb-diagnostic algorithm and treatment (2017)

2.4 Diagnóstico

La TB se caracteriza por una extensa destrucción y fibrosis, donde el diagnóstico precoz puede evitar la pérdida de funciones y órganos. En los países desarrollados, debido al diagnóstico en una fase temprana, la

enfermedad tiende a ser menos grave. Del mismo modo, el tratamiento de la epididimitis por Tb en una fase temprana puede preservar la fertilidad. Sin embargo, la presentación inespecífica y la falta o imposibilidad de acceder a los centros médicos pueden retrasar el diagnóstico y exacerbar la morbilidad. Debido a la presencia conjunta, se recomienda la evaluación de la TB pulmonar y urinaria y el VIH en todos los pacientes con sospecha o confirmación de TB genital. (7).

Los análisis importantes se comentan a continuación.

a) Examen por microscopia directa

Tinción de bacilos ácido-resistentes (BFA)

La tinción de Ziehl-Neelsen (ZN) es una forma rápida y económica de detectar bacilos tuberculosos, pero carece de sensibilidad. El uso alternativo de colorantes fluorescentes (auramina, rodamina) sobre la tinción convencional permite una lectura más fácil a menor aumento, y la microscopía fluorescente (FM) es aproximadamente un 10% más sensible que la microscopía óptica. Los microscopios fluorescentes tradicionales requieren salas oscuras y tienen un coste elevado (18).

b) Métodos de cultivo

El aislamiento en cultivos de micobacterias a partir de muestras clínicas sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la tuberculosis, así como se conoce su utilidad para las pruebas de sensibilidad a los fármacos. El cultivo de micobacterias puede realizarse en medios sólidos convencionales a base de huevo, como el medio Lowenstein Jensen (LJ) y el caldo 7H10 o 7H11 a base

de agar, y en medios líquidos como el caldo Krischner o Middlebrook 7H9. El cultivo con medios convencionales puede tardar 6 semanas o más debido al lento crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. En la actualidad se dispone de varios métodos rápidos que pueden detectar el crecimiento de las micobacterias en tan sólo 2 semanas (20).

Sistema de cultivo radiométrico BACTEC 460

En este método basado en caldos para la detección de micobacterias, el organismo metaboliza los sustratos marcados con C y libera en la atmósfera CO₂ marcado radiactivamente que es detectado por el instrumento. BACTEC 460 mostró una sensibilidad del 40% con una especificidad del 90% para la detección de TBGF y la combinación de BACTEC 460 con la PCR aumenta la sensibilidad hasta el 52%. A pesar de que la sensibilidad es mejor que la tinción y el tiempo de detección es menor, este método tiene ciertas desventajas que incluyen el coste, la contaminación cruzada, el riesgo de lesiones por pinchazos de aguja y el uso de material radiactivo que puede ser peligroso (20).

Sistema BACTEC MGIT 960

Es un sistema de cultivo líquido no radiactivo y no invasivo para el cultivo del complejo *M. tuberculosis*. El tubo de cultivo contiene caldo Middlebrook 7H9 y un compuesto fluorescente incrustado en un sensor de silicona. El consumo de O₂ por parte del organismo presente en el medio se detecta como un aumento de la fluorescencia (20).

Sistema MB/Bact

Este sistema reciente se basa en la detección colorimétrica del CO₂. Su tiempo de detección del crecimiento es ligeramente superior al del sistema BACTEC 460. Los valores de sensibilidad comunicados para el sistema MB/BacT ALERT 3D son del 78%, lo cual es menos sensible que el sistema BACTEC MGIT 960 (20).

Versa TREK

Es una máquina admitida por la FDA que se utiliza para el cultivo de base líquida para la tuberculosis. Para el cultivo se utilizan frascos especiales llamados frascos Myco. Se detectó *Mycobacterium tuberculosis* en el 0,8% y *Mycobacterium* distintas a la Tuberculosis (MOTT) en el 2,43% de los cultivos de sangre menstrual de mujeres infértiles utilizando Versa TREK. Hay ciertas ventajas de los medios de cultivo líquidos sobre medios sólidos. Aunque los cultivos son la piedra angular del diagnóstico definitivo de la tuberculosis genital, tienen limitaciones en cuanto al tiempo que se necesita para calificarlos como positivos o negativos, lo que provoca retrasos en el tratamiento (20).

c) Métodos no basados en cultivos

La prueba LAM para la tuberculosis, disponible en el mercado, detecta el antígeno lipolabinomanano (LAM) de *M. tuberculosis* en la orina de pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar. La detección del antígeno lipoarabinomanano (LAM) de *Mycobacterium* en la orina ha surgido como una prueba potencial en los puntos de atención de la tuberculosis (TB). Pero su utilidad en la tuberculosis genital es muy limitada, ya que parece estar presente sólo en personas con enfermedad tuberculosa activa (20).

d) Pruebas de diagnóstico molecular

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), este es un método más rápido, más sensible y más específico. que el cultivo y la histopatología para el diagnóstico de la tuberculosis genital. Una de las principales desventajas de la PCR es la incapacidad de detectar la diferencia entre organismos viables y no viables. Por lo tanto, la prueba puede seguir siendo positiva durante más tiempo en pacientes que están tomando medicamentos antituberculosos o que han completado el tratamiento de la tuberculosis. Los resultados falsos negativos pueden producirse debido a la extracción ineficaz del ADN debido al bajo número de micobacterias o a la presencia de inhibidores de la PCR. Dado que la PCR uniplex detecta un único gen diana, PCR multiplex tiene la capacidad de diferenciar entre *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium* complex y otras micobacterias no tuberculosas (MNT) en un único tubo y en una única electroforesis en gel (19,20).

Reacción en cadena de la polimerasa

Amplicor MTB

Amplifica una porción del gen del ARN ribosómico 16S que contiene una secuencia que se hibrida con una sonda de oligonucleótidos específica para la bacteria del complejo MTB. Sin embargo, este ensayo sólo es valioso para las muestras respiratorias y tiene un uso limitado en las muestras no respiratorias (6).

Gene-Xpert (ensayo Xpert MTB/RIF)

El Xpert es un ensayo basado en cartuchos que utiliza la PCR en tiempo real para amplificar una secuencia específica de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) del gen *rpoB* con balizas moleculares. Utilizando el cultivo como patrón de oro,

tiene una alta especificidad, aunque una baja sensibilidad. Gene-Xpert tiene la ventaja de detección de tuberculosis y resistencia a rifampicina en un plazo de dos horas con una mano mínima en el tiempo técnico. Sin embargo, existen las desventajas del coste, la contaminación de las muestras endometriales por la sangre que podría ser inhibitoria para Xpert MTB, así como la no detección de la resistencia a otros fármacos antimicrobianos. A pesar de ello, la prueba molecular tiene ciertamente un gran potencial para la detección temprana de la tuberculosis genital (20).

Amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP)

Es más rápida (unos 40 minutos) y menos costosa que el Xpert TB. La LAMP es más sensible que la baciloscopia, con una sensibilidad del 40,3% al 42,2% en muestras con baciloscopia negativa. Sin embargo, esta prueba no puede detectar la resistencia a los medicamentos y requiere varios pasos manuales. Los resultados de la LAMP y la PCR han mostrado una buena concordancia y, por lo tanto, en los países en desarrollo con fuentes limitadas, la LAMP puede actuar como una alternativa a la costosa PCR (6,20).

e) Pruebas inmunológicas

El papel diagnóstico de las pruebas inmunológicas es controvertido en la tuberculosis genital masculina. La prueba cutánea de la tuberculosis (TST) tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de la tuberculosis genital debido a su escasa sensibilidad. Las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) tienen una excelente especificidad (99,4%) que no se ve afectada por la vacuna BCG. Detectan la presencia de respuestas inmunes celulares hacia antígenos específicos de la MTB (7,20).

T-SPOT.TB: es una prueba de inmunoabsorción ligado a enzimas (Elispot), un tipo de IGRA. Considerándose como una prueba potencial de triaje para la TBGF, que es rápida, práctica y parece tener una alta sensibilidad. La prueba QuantiFERON-TB se basa en la detección en suero de la liberación de IFN-gamma en la estimulación de células T sensibilizadas por antígenos de M. tuberculosis. La prueba QuantiFERON-TB Gold (QFN Gold) es una forma más definitiva de QFT. Utiliza antígenos altamente precisos para el MTB. Una versión más reciente de la QFT. La QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), se diferencia del QFT por la adición de un cuarto tubo diseñado para medir el interferon gamma liberado por los linfocitos citotóxicos CD8 (7,20).

Imágenes

Radiografía simple: las radiografías de abdomen o de tórax pueden mostrar cambios anormales causados por la tuberculosis activa o por la tuberculosis curada en hasta el 50% de los pacientes con TB-UG. Las características de la tuberculosis activa en la radiografía de tórax incluyen consolidaciones lobulares o en parches, opacidades lineales y nodulares, cavidades (especialmente en los lóbulos pulmonares superiores), engrosamiento endobronquial, incremento del tamaño de ganglios linfáticos hiliares, formación de tuberculomas y tuberculosis miliar. Las calcificaciones en el pulmón, los ganglios linfáticos hiliares, riñón, bazo, hígado y glándulas suprarrenales indican la existencia de una tuberculosis crónica activa o de una tuberculosis anterior curada. La calcificación renal (nefrocalcinosis) se observa como una opacificación granular y se asocia a una infección granulomatosa activa. En los tuberculomas curados se observa una calcificación densa y punteada (4)

Ultrasonografía: En TB de próstata hay áreas hipoecoicas y patrones irregulares periféricos. En TB escrotal muestra áreas focales intratesticulares con patrones hipoecoicos difusos o una masa testicular con linfadenopatía que no se distingue del cáncer testicular. Además, engrosamiento de la pared escrotal y de la túnica albugínea, el hidrocele y los abscesos intratesticulares. El epidídimo puede aparecer agrandado, heterogéneo e hipoecoico en el cuerpo y en la cola, asociado a lesiones testiculares hipoecoicas o a senos de descarga (4).

Imágenes PET-CT: las imágenes PET que utilizan 2-deoxi-2-[flúor-18] fluoro-d-glucosa (18 F-FDG) pueden proporcionar información funcional sobre lugares con células inflamatorias e inmunitarias activas que utilizan la glucosa durante el metabolismo. Las imágenes PET y PET-CT no son específicas para la TB y no pueden distinguir la TB del cáncer y otras causas infecciosas de la anomalía (4).

Endoscopia: la laparoscopia permite visualizar las trompas de Falopio, ovarios y cavidad peritoneal en busca de lesiones tuberculosas y obtener biopsias. Las características incluyen tubérculos, masas tubo-ováricas, trompas y ovarios inflamados, líquido peritoneal turbio libre, adherencias pélvicas y exudados fibrinosos, lesiones caseosas en la bolsa rectouterina (bolsa de Douglas), adherencias omentales y uterinas y un útero de color azul (4).

La histerosalpingografía permite evidenciar obstrucción de la trompa de Falopio, los sitios de constricción de la trompa de Falopio, las adherencias endometriales con deformidad y la obliteración de la cavidad endometrial (4).

Análisis sanguíneos: deben realizarse rutinariamente un recuento completo de células sanguíneas, proteína C reactiva (PCR) y de función renal. La realización de estas pruebas con regularidad puede medir la respuesta al tratamiento y controlar los efectos adversos de los fármacos antituberculosos. Las pruebas hematológicas y bioquímicas son inespecíficas y se utilizan como complemento del tratamiento(4)

2.5 Tratamiento

El tratamiento de la TB genital es similar al de la tuberculosis pulmonar y se administra durante un total de 6 meses. Consiste en un régimen de cuatro fármacos con Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E) diariamente por vía oral durante los 2 primeros meses de fase intensiva. En la fase de continuación, se administra un régimen de tres fármacos (a diferencia de los 2 fármacos del pasado) con Rifampicina (R), Isoniazida (I) y Etambutol (E) por vía oral diariamente durante los 4 meses siguientes. Incluso los pacientes con tratamiento irregular o remisos son tratados con el régimen anterior en el caso de la tuberculosis sensible a los medicamentos (18).

En el caso de la TB genital primaria o secundaria resistente a los fármacos, se administra un régimen oral más largo con fármacos de reserva durante 18-20 meses o un régimen más corto durante 9-12 meses en una categoría seleccionada de pacientes (ver Tabla 2). Todas las mujeres deben ser vigiladas cuidadosamente para comprobar la adherencia al tratamiento y cualquier efecto secundario, especialmente la hepatotoxicidad con Rifampicina, Isoniazida y Pirazinamida, la toxicidad ocular (Etambutol) y la neuritis periférica (Isoniazida).

Puede administrarse Piridoxina para cualquier neuritis, y deben realizarse pruebas de función hepática ante la sospecha de hepatotoxicidad (18).

Tabla N 2 Tratamiento de la TBFG sensible a los medicamentos y resistente a la isoniazida según la OMS (18).

TB genital sensible a los medicamentos (nuevos casos de TB sensibles a la Rifampicina e Isoniazida previamente tratados o re-tratados)			
Régimen de dosis diarias para adultos según las bandas de peso			
Número de comprimidos de combinación fija de fármacos (CFF)			
Categoría de peso	HRZE en fase intensiva 75 mg/150 mg/400 mg/275 mg Por CFF comprimido (2 meses) tratamiento diario oral	HRE en fase continua 75 mg/150 mg/275 mg por CFF comprimido (4 meses) de tratamiento diario oral	Estreptomicina*(g)
25–39 kg	2	2	0.5
40–54 kg	3	3	0.75
55–69 kg	4	4	1
≥ 70 kg	5	5	1
* La estreptomicina se administra sólo en caso de reacción adversa a los fármacos de primera línea, como la hepatitis inducida por fármacos, cuando se retiran las HRZ y se administran estreptomicina, etambutol y levofloxacino hasta que las pruebas de función hepática (PFH) vuelvan a ser normales, cuando se añaden secuencialmente las RHZ bajo control de PFH. En promedio, una mujer de 50 kg de peso (45-54 kg) recibirá 225 mg de isoniazida (H), 450 mg de rifampicina, 1200 mg de pirazinamida (Z) y 825 mg de etambutol (E), mientras que una mujer de 60 kg (55-69) recibirá 300 mg (H), 600 mg, 1600 mg (Z) y 1100 mg (E), respectivamente. Sensible a la rifampicina resistente a la isoniazida (Hr-TB)** REZ + Levofloxacina: unifásico por vía oral diariamente durante 6 meses (LRZE durante 6 meses diarios por vía oral) i. Régimen a modificar si se detecta polirresistencia ii. **Régimen extendido a 9 meses en caso de mala respuesta, siempre que se descarte otra resistencia iii. Levofloxacina que se sustituirá por moxifloxacina si la cepa es resistente a la Levofloxacina, pero sensible a la Moxifloxacina			

Fuente: Sharma et al. Recent Advances in Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis. 2021 (18).

CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Establecer el abordaje diagnóstico de pacientes con tuberculosis genital.

3.2 Objetivos específicos

1. Identificar la epidemiología de la tuberculosis genital.
2. Conocer los métodos diagnósticos actuales de la tuberculosis genital.
3. Elaborar un algoritmo diagnóstico de la tuberculosis genital.

CAPÍTULO IV

4. MATERIALES Y METODOLOGÍA

4.1 Aspectos éticos

Ningún conflicto de interés declarado.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1 de inclusión: trabajos investigativos donde presenten poblaciones con tuberculosis genital, en el sexo masculino y femenino.

4.2.1.1 Tiempo de publicación: artículos desde el año 2016 al 2021.

4.2.1.2 Idioma: fue incluida bibliografía en los idiomas inglés y español.

4.2.1.3 Tipos de publicación: fueron incluidos artículos científicos: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones de la literatura. El rango de calidad de la literatura corresponde a estudios en cuartiles del 1 al 4.

4.2.2 Criterios de exclusión: cartas, publicaciones en congresos, erratas, tesis de pregrado y postgrado.

4.3 Estrategia de búsqueda:

-Tiempo de publicación: entre los años 2016 a 2021.

-Idioma: bibliografía en inglés y español.

-Tipos de publicación: trabajos entre nivel de evidencia de uno al cuatro.

Bases de datos: Medline, Lilacs, Epistemonikos, Trip Data Base.

• **Términos de la búsqueda o palabras clave:** se diseñaron búsquedas enlazadas en las bases de datos, empleando términos Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), conjuntamente con operadores booleanos: and, not, or.

-Términos MeSH: ("Tuberculosis, Female Genital/complications"[Mesh] OR "Tuberculosis, Female Genital/diagnosis"[Mesh] OR "Tuberculosis, Female Genital/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Tuberculosis, Female Genital/drug therapy"[Mesh] OR "Tuberculosis, Female Genital/epidemiology"[Mesh] OR "Tuberculosis, Female Genital/physiopathology"[Mesh] OR "Tuberculosis, Female Genital/prevention and control"[Mesh] OR "Tuberculosis, Female Genital/statistics and numerical data"[Mesh])

-Términos DeCS: tuberculosis genital femenina, epidemiología, fisiopatología, complicaciones, cuadro clínico, diagnóstico clínico, diagnóstico por laboratorio, diagnóstico por imágenes, tratamiento,

Idioma: español.

Periodo de tiempo: diciembre a mayo del 2022.

Tipo de diseño: estudio bibliográfico narrativo.

Tipo de publicación: revisión bibliográfica.

Síntesis y presentación de los resultados (Método PRISMA) y cuadro de síntesis

Los artículos de diverso rigor científico que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo del estudio fueron evaluados y seleccionados por el método PRISMA (21). Durante el proceso de selección de los estudios se obtuvieron referencias, en ocasiones duplicadas, 'literatura gris'

(resúmenes de congresos y publicaciones con actualizaciones en la misma serie, entre otras condiciones).

Después de la selección de resúmenes, el "texto completo" de los artículos previamente identificados fueron revisados frente a una lista de elementos que se incluyeron en la publicación, según la declaración PRISMA. Todo el proceso de selección de estudios se valida en un diagrama de flujo (utilizando el enfoque PRISMA) que estratifica las pérdidas de estudios en la selección de identificación-cribado-elegibilidad de artículos científicos.

4.3 Bibliométrica

La métrica empleada fue la propuesta en Scimago Journal Rank, donde el ranking de calidad de revistas y estudios corresponden a los cuartiles del 1 al 4.

Cuartil	Cantidad de revistas
Q1	17
Q2	16
Q3	17
Q4	6
TOTAL	56

4.4 Búsqueda de información

Con la búsqueda exhaustiva de documentos se obtuvo 468 artículos in extenso, recopilándose 312 de Medline, 102 de Lilacs, 18 de Epistemonikos, 36 de Trip Data Base. Se eliminaron 22 documentos por duplicidad. Después de revisar los resúmenes, se eliminaron 418 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión (369 artículos sin resultados interesantes, 12 artículos de congresos, 30 informes de casos y 7 boletines), y los 28 artículos restantes se analizaron en texto completo y cumplieron los criterios de inclusión, siendo aceptados para lograr este trabajo bibliográfico (Fig. N° 1).

4.5 Análisis de información

Con base en la literatura seleccionada, se utilizaron 32 artículos para describir inicialmente la tuberculosis genital en general, y luego se registraron los resultados y conclusiones de 28 estudios para obtener información que permitiera responder a los objetivos planteados. Para cada estudio incluido, se extrajeron los autores, el año, el tipo de estudio, el número de participantes, el diseño, las intervenciones, las comparaciones y los resultados. Posteriormente, los resultados obtenidos se registraron en una tabla simple.

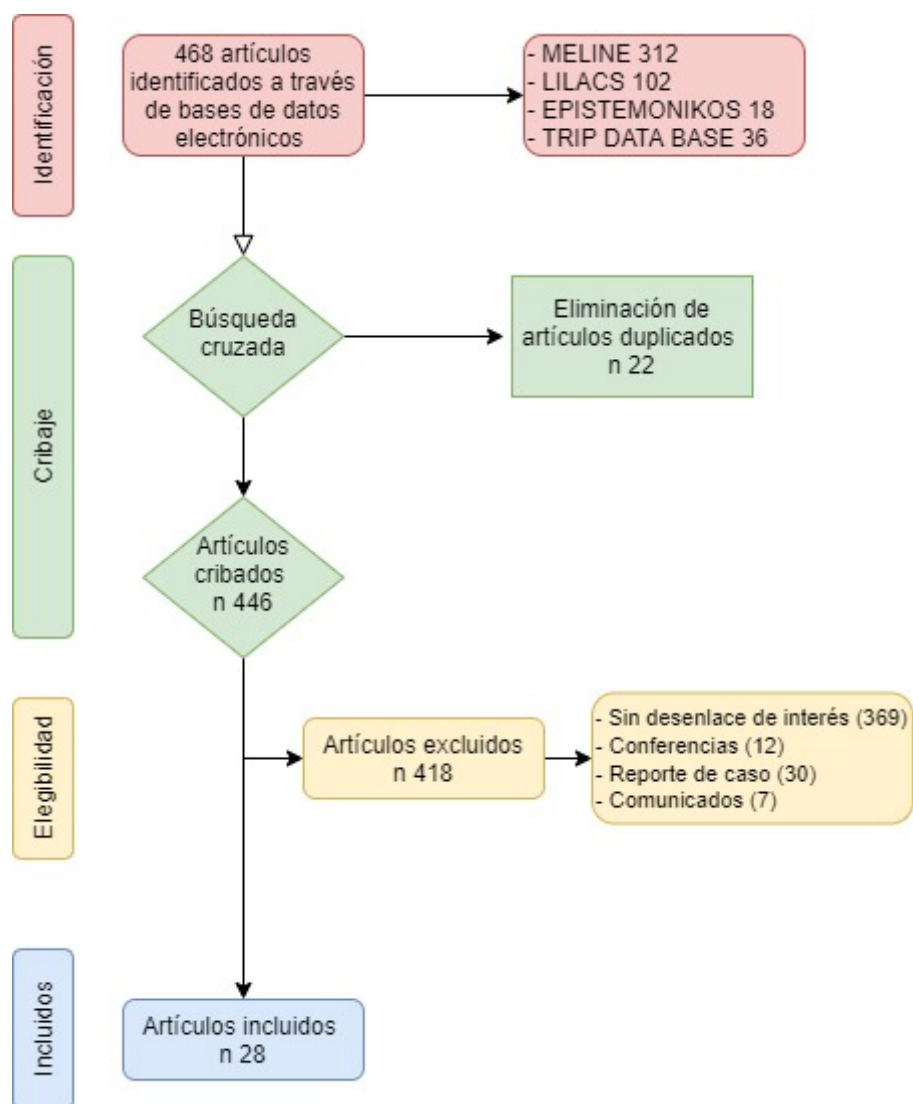
4.6 Financiamiento

Este trabajo de revisión bibliográfica será autofinanciado.

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

Figura N° 1. Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de literatura



Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como Medline, Lilacs, Epistemonikos Y Trip Data Base (Fig. N°1). Se verificaron las citas y las listas de referencias de artículos distinguidos para investigaciones adicionales. Fueron anexados metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales que investigaron la tuberculosis genital, que van de 1 a 4 cuartiles según la revista Scimago.

5.1 Epidemiología de la TB genital

Se registró que la prevalencia (tabla N° 3) TB genitourinaria equivale al 27,1% de TB extrapulmonar (12) y la TB genital representa entre el 9% al 29.6% de la misma (12,22). La prevalencia TBGF se identifica entre el 11.8% al 19.2% (6) con 45,1 casos por cada 100.000 mujeres (19). La TB genital entre las mujeres infértiles va desde el 0,72% en Portugal, el 1% en EE.UU. y Europa, hasta el 20% en Pakistán y el 6-25% en la India. La TBGF es registrado en el grupo de edad más joven (20-40 años) en el sudeste asiático y en África, en comparación con el grupo de edad más avanzada (premenopáusica) en Europa y Estados Unidos, posiblemente debido a la maternidad temprana en los países en desarrollo (1,2,18). La Incidencia TBGF es del 1% en las clínicas de infertilidad de EE.UU., 1% en los países escandinavos, 4% al 8% en Pakistán, 15% al 21,1% en Sudáfrica y 1% al 19% en distintas zonas de la India (12).

El sexo femenino está presente entre el 35.2% al 50.4% de casos y el sexo masculino entre 49.6% al 68%. Con residencia urbana 52.5% y rural 47.5%. Unos estudios identifican la edad media entre los 40 a 50 años, otros las subdividen en < 60 años 76.5% y > 60 años 23.5% al 34.6%; en <15 años 3.3%, 21-30 años 4.9%, 31-40 años 20.7%, 41-50 años 23.2%, 61-70 años 19.5% y 71-80 años 3.7%. En la Tb genita masculina la edad entre 21-39 años fue 23.2%, entre 40-59 años de 47.9% y en más de 60 años 26.1% (22–28).

Referente a las localizaciones de la TB en pacientes masculinos, la TB de próstata y vesícula seminal alcanza entre el 22% al 49%, solo la próstata entre el 2% al 49.5% la TB de Epidídimo (11.8% a 55.5%), riñón y epidídimo 2.7%, la

TB testicular entre el 17.4% al 25.3%, la TB de testículos/epidídimo 15,8% al 44.9%, la TB de vesículas seminales en un 6.9%, la TB de uretra 1,4% al 21.4% y la TB de pene es <1% (7,22–26).

En la TB prostática la prevalencia entre los 21-39 años es de 25%, 40-59 años del 43.8% y > 60 años del 31.2% En la TB escrotal, entre los 21-39 años del 22.2%, 40-59 años del 44.5% y >60 años del 33.3%. La TB genital masculina generalizada entre 21-39 años del 18.2%, entre 40-59 años del 54.5% y > 60 años del 27.3%. en la TB urogenital generalizada 9.2%, en la edad entre 21-39 años es del 23.1%, entre 40-59 años del 69.2% y > 60 años del 7.7% (28).

En las mujeres, las trompas de Falopio entre 9.9% al 100%, de ovarios entre 2.7% al 30%, la TB de endometrio uterino entre el 8.4% al 70%, de miometrio uterino del 2,5%, de cuello uterino entre 5% al 15%, de vagina/vulva del 1% (4,6,12,22,24).

La mediana de tiempo fue de 163 días, entre el inicio de síntomas hasta el tratamiento ($6,42 \pm 7,0$ meses), en la TB endometrial tuvo un retraso medio hasta el diagnóstico de 564 días (24,27). La mortalidad alcanzó el 1.7% (22), la mortalidad en inmunocompetentes fue del 4.2% en inmunocomprometidos del 12.5% (23), la recuperación se manifestó en el 87.9% post tratamiento y la recaída en el 1.7% de casos (22). El antecedente de tuberculosis estuvo en un 36.5% de casos (23), multifocal (>2 sitios) 12.1%, TB pulmonar 9.9%, abdominal 5.8%, linfática 4.6%, renal 1.2%, neuromeningeal 1.3%, ósea 1.3% (22,27), el 13,5% de pacientes con TB genital tenía TB pulmonar concurrente (24). La TB escrotal mostró que el 25% tenía evidencia de TB pulmonar activa (4).

Tabla N°3. Identificar la epidemiología de la tuberculosis genital.

Autor	Año	Diseño	Participantes	Resultados							
Li et al. (26)	2021	Estudio retrospectivo	69	Edad media				43.5 años			
				TB testicular-epidimaria				44.9%			
				TB epididimaria				37.7%			
				TB testicular				17.4%			
Kulchavenya et al. (28)	2020	Estudio retrospectivo	142	Edad	TB prostática	Tb escrotal	Tb genital masculina generalizada		Tb urogenital generalizada		Total
				21-39 años	25	22.2	18.2		23.1		23.2%
				40-59 años	43.8	44.5	54.5		69.2		47.9%
				Mas de 60 años	31.2	33.3	27.3		7.7		26.1%
				total	11.3%	6.3%	7.7%		9.2%		
Chaman-ara et al. (1)	2016	Revisión sistemática y metaanálisis	4361	La prevalencia de la tuberculosis genital entre las mujeres infértiles fue del 24,2% (18,5-29,99).							
Sharma et al. (18)	2021	Revisión bibliográfica	No aplica	La prevalencia de la TBGF en pacientes con infertilidad varía de un país a otro, desde el 0,72% en Portugal, el 1% en EE.UU. y Europa, hasta el 20% en Pakistán y el 6-25% en la India. La TBGF se observa en una edad joven (20-40 años) en el sudeste asiático y en África, en comparación con el grupo de edad más avanzada (premenopáusica) en Europa y Estados Unidos, posiblemente debido a la maternidad temprana en los países en desarrollo.							
Angeline et al. (6)	2017	Revisión narrativa	1882	Prevalencia TBGF del 11.8% -19.2% Los órganos genitales afectados son las trompas de Falopio (95-100%), endometrio uterino (50-60%), ovarios (20-30%), cuello uterino (5-15%), miometrio uterino (2,5%) y vagina/vulva (1%).							
Parvez et al. (19)	2017	Encuesta transversal	13300	La prevalencia estimada de TBGF fue de 45,1 casos por cada 100.000 mujeres.							
Sharma et al. (12)	2018	Revisión narrativa		Prevalencia enfermedad		Prevalencia de órganos afectados		Incidencia			
				TB genitourinaria 27,1% de TBEP		Trompas de Falopio 90%		1% en las clínicas de infertilidad de EE.UU.			
				TB genital 9%		Endometrio uterino 70%		1% en los países escandinavos			
						Ovarios 25%		4% al 8% en Pakistán			
						Cérvix 5%		15% al 21,1% en Sudáfrica			
								1% al 19% en distintas zonas de la India			
Muneer et al. (4)	2019	Revisión bibliográfica		TB escrotal mostró que el 25% tenía evidencia de TB pulmonar activa.							
				Trompas de Falopio (95-100%)							
				Endometrio uterino (50-60%)							
				Ovarios (20-30%)							
				Cuello uterino (5-15%)							
				Miometrio uterino (2,5%)							
				Vagina y/o vulva (1%)							
Figueiredo et al. (23)	2017	Revisión narrativa		Variables			Órgano afectado (Prevalencia)				
				Mujeres 35.2%			Próstata (2% al 49.5%)				
				Hombres 64.8%			Epidídimo (11.8% a 55.5%)				
				Edad media 40.7 años			Vesículas seminales (6.9%)				
				Tuberculosis previa 36.5			Uretra (1.4% a 21.4%)				
				Mortalidad en inmunocompetentes 4.2%							
				Mortalidad en inmunocomprometidos 12.5%							

Yadav et al. (7)	2017	Revisión bibliográfica		Órgano afectado		Prevalencia			
				Epidídimo		48,9%			
				Próstata y vesícula seminal		22% al 49%			
				Pene		<1%			
				Uretra		1,9-4,5%			
Chandran et al. (24)	2021	estudio observacional retrospectivo	37	Variables		Órgano afectado			
				68% de los pacientes eran hombres		Epidídimo 24.3%			
				Edad media era de 42 años		Próstata 8.1%			
				13,5% de pacientes con TB genital tenía TB pulmonar concurrente		Riñón y epidídimo 2.7%			
				La mediana de tiempo fue de 163 días, entre el inicio de síntomas hasta el tratamiento		Endometrio 21.6%			
				TB endometrial tuvo un retraso medio hasta el diagnóstico de 564 días		Ovarios 2.7%			
Reis et al. (2)	2021	Estudio retrospectivo	2653	Prevalencia de TBGF en mujeres infértiles es del 0.72%					
				La mediana de edad fue de 30 (16-43) años					
Huang et al. (27)	2021	Estudio retrospectivo	81	Edad media de 50,77 ± 16,1 años					
				Edad < 60 años 76.5%					
				>60 años 23.5%					
				La duración entre el inicio de síntomas y diagnóstico fue de 6,42 ± 7,0 meses					
				Antecedentes de tuberculosis	Pulmonar 9.9				
					Renal 1.2%				
				Ósea 1.2%					
Jayarajah et al. (25)	2021	Estudio observacional	82	Hombre 54.9%		Edad media fue de 51 años (rango: 26-75)			
				Mujer 45.1%		21-30 años 4.9%			
				Testículos/epidídimo (15,8%)		31-40 años 20.7%			
						41-50 años 23.2%			
						61-70 años 19.5%			
						71-80 años 3.7%			
Hammami et al. (22)	2020	Estudio retrospectivo	240	Sexo	Mujeres 50.4%		Sitio genital	Genital 29.6%	
					Hombres 49.6%			Próstata 26.8%	
				Edad	<15 años 3.3%			Testículos 25.3%	
					15-39 años 25.8%			Epidídimo 19.7%	
					40-59 años 36.3%			Ovarios 9.9%	
					>60 años 34.6%			Trompas de Falopio 9.9%	
				Lugares asociados	Multifocal (>2 sitios) 12.1%		Evolución de la enfermedad	Endometrio 8.4%	
					Pulmonar 9.6%			Recuperados 87.9%	
					Abdominal 5.8%			Recaída 1.7%	
						Linfático 4.6%		Residencia	Muerte 1.7%
						Neuromenigeal 1.3%			Urbana 52.5%
						Osteoarticular 1.3%			Rural 47.5%

Autor: Lilian Buele. Recopilación de estudios referente a tuberculosis genit

5.3 Métodos diagnósticos

El examen por microscopia directa obtuvo una sensibilidad 2.94% al 66.6%, una especificidad del 98,9% al 100%, un VPP 100% y un VPN 68.7% al 77.85% (20,29–31); mientras que el examen por cultivo obtiene una S 6.6% al 42.08% E 99% al 100, VPP 100% y VPN 79.18% (20,29,31); en cuanto al histopatológico se identificó una sensibilidad 8.2% al 100%, especificidad 73.3% al 100%, un VPP 78.9% al 93.9% y un VPN 32.43% al 100% (20,29–32); en las pruebas de diagnóstico molecular El uso de Xpert MTB/RIF identificó una sensibilidad de 6.90% al 87%, una especificidad de 91% al 99.79%, un VPP 40.00% y VPN 98.16% con una precisión del 97.97% (33,34), El GeneXpert obtuvo una sensibilidad de 11.11% al 46.6%, especificidad del 100%, VPP 100%, VPN 58.82% (29,35,36), el examen PCR mostró S 44.3% al 99.01% y E 41.91% al 100%, VPP 2.23% al 100% VPN 98.14% (20,29,31,37), el PCR mycoreal S 34.78%, E 99.08%, VPP 33.33%, VPN 99.13% y precisión del 98.23% (34), la PCR multiplex en sangre menstrual con S 90.2%, E 86.1%, VPP 69.7%, VPN 77.3%. El PCR multiplex en tejido endometrial con S 95.8%, E 84.3%, VPP 66.67% y VPN 87.5%(32), el test LAMP presentó S 66.18%, E 92.67%, VPP 72.58% y VPN 90.34% (31), el test de ELISA en suero mostro una S 66.6%, E 100%, VPP 100% y VPN 75% (30). El testo de amplificación nucleica basada en cartuchos logró una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100%(38). En las pruebas inmunológicas se obtuvo que en la prueba T-SPOT.TB con S 86.41% y E 75.45% (39), mientras que la prueba T-SPOT.TB en PBMC con S 94%, E 70%, VPP 75% y VPN 92%(40). La prueba de tuberculina obtuvo una S 100%, E 80%, VPP 83.3% y VPN 100% (30), y en los métodos de imagen se obtuvo que el ultrasonido tiene una S 73.3%, E 100%,

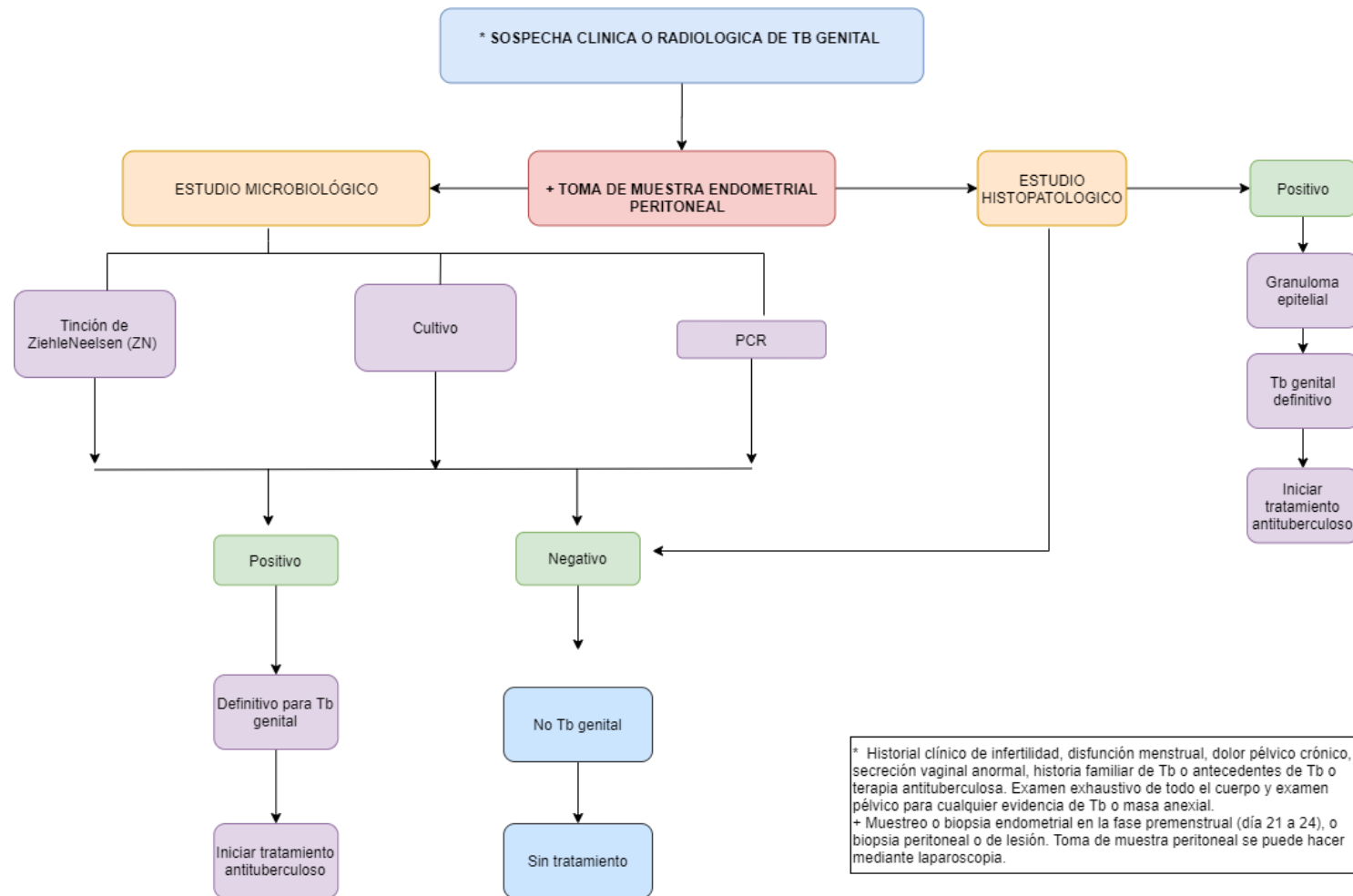
VPP 100% y VPN 78.9%. Los hallazgos de laparoscopia con S 86.6% E 42.8%,
VPP 61.8% y VPN 75% (30).

Tabla N° 3. Conocer los métodos diagnósticos actuales de la tuberculosis genital.

Autor	Año	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Variable de resultado				
						Prueba	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Sethi et al. (31)	2016	Estudio retrospectivo	300	No aplica	No aplica	Microscopia	2.94%	100%	100%	77.85%
						Cultivo	10.29%	100%	100%	79.18%
						Histopatológico	8.82%	100%	100%	78.91%
						PCR	95.59%	100%	100%	98.72%
						LAMP	66.18%	92.67%	72.58%	90.34%
Ashwini et al. (34)	2020	Estudio retrospectivo	3229	Pacientes infértiles 32	Pacientes fértiles 35	PCR mycoreal (precisión 98,23%)	34.78%	99.08%	33,33%	99.13%
Malhotra et al. (37)	2020	Estudio de cohorte retrospectiva	385	No aplica	No aplica	GeneXpert MTB/RIF (precisión 97,97%)	6.90%	99.79%	40,00%	98.16%
Liu et al. (40)	2016	Estudio retrospectivo	65	Con TBGF 32	Sin TB 33	PCR de biopsia endometrial	62.5%	41.91%	2.23%	98.14%
Sharma et al. (36)	2020	Estudio prospectivo	167	No aplica	No aplica	T-SPOT.TB en PBMC	94%	70%	75%	92%
Paine et al. (32)	2018	Estudio retrospectivo	195	No aplica	No aplica	Gene Xpert	35.63%	100%	100%	58.82%
						PCR multiplex en sangre menstrual	90.2%	86,1%	69.7	77.3
						PCR multiplex en tejido endometrial	95,8%	84,3%	66.67%	87.5%
Kanti et al.(38)	2021	Estudio retrospectivo	91	No aplica	No aplica	Tinción histopatológica	64,8%	93,2%	93.9%	32.43%
Mala et al. (30)	2018	Estudio transversal	60	No aplica	No aplica	NAAT	100%	100%	100%	100%
						Prueba tuberculina	100%	80%	83.3	100%
						ELISA en suero	66.6%	100%	100%	75%
						Ultrasonido	73.3%	100%	100%	78.9%
						Hallazgos de laparoscopia	86.6%	42.8%	61.8%	75%
Altez et al. (33)	2017	Revisión sistemática y metaanálisis	2732	No aplica	No aplica	Visualización macroscópica	66.6%	100%	100%	68.7%
Mehta et al. (35)	2020	Revisión bibliográfica		No aplica	No aplica	Biopsia endometrial	100%	73.3%	78.9%	100%
Lu et al. (39)	2019	Estudio retrospectivo	213	Grupo con TBGF 103	Grupo control 110	Prueba	Sensibilidad (IC 95%)		Especificidad (IC 95%)	
						Xpert MTB/RIF	0,87 (0,66-0,96)		0,91 (0,84-0,95).	
Tiwari et al. (29)	2020	Estudio prospectivo, transversal y analítico	18	No aplica	No aplica	GeneXpert	46.6%		100%	
						T- SPOT.TB	86.41%		75.45%	
						Microscopía	16.67%		100%	
						PCR-Tb	77.78%		99.37%	
						Gene Xpert	11.11%		100%	
Munne et al. (20)	2020	Revisión narrativa		No aplica	No aplica	Cultivo	16.67%		100%	
						histopatológico	11.11%		100%	
						Tinción	6.7% al 21.78%		98.9% al 100%	
						Cultivo	6.6% al 42.08%		99% al 100%	
						Histopatológico	8.2% al 51.48%		99% al 100%	
						PCR	44.3% al 99.01%		80.4% al 100%	

Autor: Lilian Buele. Recopilación de estudios referente a tuberculosis genital

5.4 Algoritmo diagnóstico de la tuberculosis genital.



CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

La tuberculosis es una patología infecciosa mundial que amenaza la salud humana (41), pese que es curable y prevenible, sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas a nivel mundial. Entre el 15% y 40% de la carga global de los 10 millones de casos anuales de TB se presentan con TBEP, siendo la TB urogenital la tercera presentación más común, después de la TB ganglionar y pleural (42). A nivel mundial, la TBEP y, en particular, la TBGF son problemas crecientes con tasas de morbilidad cada vez mayores, representando la forma más peligrosa de TBEP y la principal causa de infertilidad y fallo de implantación recurrente en mujeres (5).

La incidencia real de la TB genital no puede determinarse con exactitud porque el diagnóstico es tardío y difícil (2). Tiene alta incidencia en países en desarrollo, y propagación a países desarrollados a través de la migración (28). Pese a que no es alta, el diagnóstico es difícil porque la TB genital no tiene signos patognomónicos (28). La incidencia se ha multiplicado por dos en la última década, alcanzando el 11,9% de todos los casos TBEP (42). Siendo del 1% en las clínicas de infertilidad de EE.UU., del 1% en los países escandinavos, 4% al 8% en desarrollo como Pakistán, 15% al 21,1% en Sudáfrica y 1% al 19% en distintas zonas de la India (12).

La prevalencia TB genital representa entre el 11.8% al 19.2% (6), con 45,1 casos por cada 100.000 mujeres (19). La TB genital entre las mujeres infértiles va desde el 0,72% en Portugal, el 1% en EE.UU. y Europa, hasta el 20% en Pakistán y el 6-25% en la India; siendo observada en el grupo de edad más

joven (20-40 años) en el sudeste asiático y África, frente al grupo de mayor edad (premenopáusica) en poblaciones de Europa y Estados Unidos, posiblemente debido a la maternidad temprana en los países en desarrollo (1,18).

Sharma et al. (18) manifiestan que la coinfección por el VIH ha alimentado la epidemia de tuberculosis en todo el mundo, con un riesgo de tuberculosis del 10 al 20%. Ahora, la pandemia de COVID-19 ha ejercido un efecto nocivo en el control de la TB, incluyendo la TBEP y la TB genital. La OMS ha observado una reducción global del 25% en la detección de la TB debido a la menor atención prestada, ya que todos los recursos se destinaron al control de la COVID-19. Estas decisiones pueden ser responsables del aumento del 26% de las muertes por tuberculosis en un futuro próximo. Por lo que la continuidad de los servicios esenciales recomendados para los afectados por TB durante la pandemia de COVID-19, es aconsejable. De hecho, la COVID-19, tuberculosis y pobreza pueden ser un sinergismo potencialmente destructivo que provoque una situación similar a una “tormenta”.

El sexo femenino alcanza hasta un 50.4% según Hammami et al. (22), mientras que el masculino hasta el 68% de casos, en porcentajes variados (22–25); reflejando una alta prevalencia a nivel rural 47.5% (22), esto podría explicarse por el diferente estilo de vida, el bajo nivel socioeconómico y las diferentes variables ambientales. En este contexto, se ha demostrado que la TB era más frecuente entre los grupos que vivían en condiciones de desnutrición, pobreza, desempleo, inestabilidad política y, sobre todo, una educación sanitaria deficiente (22).

La edad media de presentación se identifica entre los 40 a 50 años según varios autores (23–27). Según las categorías de edad, la aparición de la TB genital aumentó paulatinamente a la par con la edad. Esta situación pudiera estar en relación con el retraso del diagnóstico, debido a que, normalmente es asintomática, conocida por su evolución insidiosa y múltiples presentaciones que conducen a la diseminación de la infección. De hecho, el período medio de incubación entre la infección pulmonar y la TB genital clínica es de unos 22 años. (22).

Dentro de la TBG masculina, Li et al. (26), Hammami et al. (22) y Chandran et al. (24) manifiestan prevalencias de Tb epididimaria entre el 19.7% al 37.7%, en cambio los estudios de Figueiredo et al. (23) y Yadav et al. (7) dan a conocer prevalencias aún mayores que van entre el 48.9% al 55.5%, respectivamente. En cambio, la Tb testicular, alcanza valores cercanos de prevalencia entre el 17.4% al 25.3% según Li et al. (26) y Hammami et al. (22). Según Jayarajah et al. (25) la TB testicular-epididimaria alcanza una frecuencia del 15,8%, alcanzando valores elevados como en el estudio de Li et al. (26) donde identifican un valor del 44.9%. Así mismo, Chandran et al. (24) manifiestan una prevalencia del 2.7% en la Tb renal y epididimaria.

La prevalencia de la TB uretral va desde el 1.4% al 21.4%, según los estudios efectuados por Figueiredo et al. (23) y Yadav et al. (7). El único estudio que identificó tuberculosis peneana fue el estudio de Yadav et al. (7) con una prevalencia muy baja <1%. Respecto a la TB prostática, Figueiredo et al. (23), Yadav et al. (7) y Hammami et al. (22) en su estudio indican una prevalencia hasta del 49.5%, en contraste, Chandran et al. (24) identificaron una baja prevalencia del 8.1%. Mientras que, dentro de la prevalencia de TB en

vesículas seminales, Figueiredo et al. (23) consiguieron identificar hasta un 6.9%, mayor a la prevalencia de TB peneana.

En la TBG femenina, Muneer et al. (4), Angeline et al. (6) y Sharma et al. (12) reportan elevadas tasas de prevalencia en la TB de trompas de Falopio, con hasta un 100%, en contraste, el estudio de Hammami et al. (22) identificó una prevalencia muy baja del 9.9%. Respecto a la TB endometrial, se identificó prevalencias elevadas entre un 50% al 70%, según los estudios efectuados por Muneer et al. (4), Angeline et al. (6) y Sharma et al. (12), cuyos resultados contrastan de los manifestados por Hammami et al. (22) y Chandran et al. (24), cuyos valores de prevalencia se identificaron entre 8.4% y 21.6%.

La TB ovárica llega a una prevalencia de hasta un 30% en algunos estudios como los de Muneer et al. (4), Angeline et al. (6) y Sharma et al. (12), de igual manera los estudios de Hammami et al. (22) y Chandran et al. (24), contrastan con los valores reflejados anteriormente, con prevalencias bajas de entre 2.7% al 9.9%. En la prevalencia de la TB de cuello uterino, se identificó una tasa de entre el 5% al 15%, en la TB de miometrio 2.5%, y una tasa muy baja del 1% en la TB de vagina o vulva (4,6,12).

Según Huang et al. (27) y Chandran et al. (24) el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 163 días ($6,42 \pm 7,0$ meses), donde el diagnóstico de la TB endometrial tuvo un retraso medio hasta el diagnóstico de 564 días según Chandran et al. (24), lo que refleja el largo retraso en el diagnóstico de TB genital. La recuperación se manifestó en el 87.9% post tratamiento y la recaída en el 1.7% de casos Hammami et al. (22). Este autor también reportó una mortalidad general ocasionada por la TBG, del

1.7%, siendo más elevada en el estudio de Figueiredo et al. (23) la cual llegó a ser del 4.2% en inmunocompetentes, y en inmunocomprometidos del 12.5%.

La localización de la TB genital fue un predictor de recaída según Hammami et al. (22), de hecho, la recaída fue significativamente más frecuente entre los pacientes con TB genital que en otras localizaciones de extrapulmonares lo que podría explicarse, en primer lugar, por la insuficiente duración del tratamiento, así como el retraso en el diagnóstico y tratamiento y, en segundo lugar, por la desnutrición y malas condiciones sociales. Es notable la alta frecuencia de antecedente de TB, ya sea multifocal o de un sitio específico (pulmonar, abdominal, linfática como las más frecuentes) en pacientes con TB genital (22–24,27), en la que Parvez et al. (19) en su estudio identificaron los antecedentes de TB y de contacto estrecho con casos de TB como factores de riesgo.

Sin embargo, esta sigue manifestándose como un problema clínico descuidado. Los retrasos en el diagnóstico provocan la progresión de la enfermedad, con daño tisular de los órganos genitales (4). El diagnóstico de la TB genital es arduo, debido a las variadas presentaciones clínicas, diagnósticos erróneos, comorbilidades asociadas, ardua adquisición de muestras clínicas, escasa sensibilidad, el hecho de que a menudo sea asintomática y paucibacilar, aparición de resistencia a los fármacos, la falta de puntos de atención, lugares de difícil acceso de los órganos. Asimismo, el tratamiento se enfrenta a retos formidables debido a la toxicidad de los fármacos, coinfección por VIH, complicaciones obstétricas, perioperatorias y postoperatorias, reactivación y aparición de bacterias farmacorresistentes (5). Por todo ello, la prevención y tratamiento oportunos deberían ser una de las

principales prioridades de los sistemas sanitarios, principalmente en los países en vías de desarrollo (1).

La mejor manera de controlar la TB es la detección temprana de casos y el tratamiento integral. Para ello, es crucial un alto grado de sospecha y una combinación de investigaciones en todos los pacientes con sospecha clínica (25). Esta revisión ha resumido brevemente los métodos diagnósticos de la TB genital. Las pruebas de laboratorio más utilizadas son el examen bacteriológico (frotis/cultivo), prueba cutánea de tuberculina, prueba de liberación de interferón-gamma, diagnóstico por imagen, la laparoscopia/histeroscopia y las observaciones histopatológicas/citológicas. Además, la utilidad de las pruebas de ampliación de ácidos nucleicos (NAAT), como la ampliación isotérmica mediada por bucle, la PCR, la PCR múltiple, la PCR anidada, la PCR en tiempo real y el GeneXpert® podría mejorar significativamente la detección de la TB genital (43).

Referente a los ensayos de liberación de interferón- γ (IGRA), estos se utilizan ampliamente para la detección temprana de los casos de TB urogenital. En particular, se ha informado de una sensibilidad del 52,6% mediante el ensayo Quantiferon-TB Gold in-Tube con la sangre periférica de pacientes de TB urogenital, tanto hombres como mujeres (35). Por otro lado, el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas para la producción de interferón- γ reveló una mayor sensibilidad del 86,4% pero una menor especificidad (75,4%) en pacientes femeninos con TB urogenital, según Lu et al. (39), mientras que, Liu et al. (40) mejoraron la sensibilidad en su estudio con 94%, pero una semejante especificidad del 70%. Lu et al. (39) y Liu et al. (40) en su estudio sugirieron que T-SPOT.TB podría considerarse como una posible prueba de triaje para la

TBGF, debido a que es rápida, práctica y pretende tener sensibilidad y VPN elevadas.

En las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) la PCR, la PCR multiplex (M-PCR), la PCR en tiempo real y el GeneXpert (MTB/RIF) son bastante populares en la actualidad para el diagnóstico rápido de los casos de TBEP, incluida la TB urogenital. Aunque la prueba de LAMP está bien documentada para el diagnóstico de la TB pulmonar, meníngea e intraocular, sólo hay un informe para detectar casos de TB genital. Es el caso del estudio de Sethi et al. (31) en la que consiguieron sensibilidad y especificidad elevadas del 66.2% y 92.7%, respectivamente.

Referente a la prueba de PCR, esta fue ideada utilizando aspirados endometriales, biopsias de endometrio, renales, muestras de sangre menstrual, orina y semen (33,44). Donde los porcentajes de sensibilidad especificidad y valores predictivos en varios estudios han fluctuado de uno a otro, según Malhotra et al. (37) identificaron una sensibilidad del 62.5% y especificidad del 41.9%, semejante al estudio de Radhika et al. (45) donde detectaron sensibilidad del 62.5% con especificidad del 54%, donde se muestran bajos porcentajes de especificada, la que ayuda a descartar la enfermedad, mientras que los artículos de Tiwari et al. (29), Sethi et al. (31) y Munne et al. (20) demostraron mejores valores de especificidad, hasta del 100%, con valores predictivos elevados (VPP 80.4%-100% y VPN 98.72% -100%) (20,31)

En comparación con el frotis/cultivo y la histopatología, la PCR multiplex mostró una mejora en la detección de los casos, dado que la recogida de sangre menstrual es un procedimiento no invasivo (35). Paine et al. (32) identificaron

una sensibilidad y especificidad elevadas, del 90.2% y 86.1%, en pruebas con sangre menstrual, mientras que en muestras de tejido endometrial con 95.8% y 84.3%, respectivamente, lo que demuestra una leve mejor capacidad de la prueba en detectar verdaderos positivos en cuando la muestra es endometrial. Mientras que, Ashwini et al. (34) obtuvo 34.78% y 99.08% de sensibilidad y especificidad respectivamente, logrando que la prueba sea mejor para descartar la presencia de la enfermedad a causa de una especificidad elevada. Los resultados positivos de la PCR multiplex junto con los hallazgos clínicos son una buena opción para iniciar la terapia antituberculosa en los casos sospechosos de TB genital (46), lo que reduce significativamente el dilema diagnóstico de la TB genital de una manera no invasiva, sensible, rápida y rentable (32).

Las pruebas Xpert han revelado una baja sensibilidad, pero una alta especificidad (48). Con una variedad de valores evidenciados en los estudios de Tiwari et al. (29), Ashwini et al. (34), Mehta et al. (35), Sharma et al. (36) y Sharma et al. (49) quienes manifiestan baja sensibilidad entre el 11.1% al 46.6%, con elevada especificidad alrededor del 100%. En otro estudio, Pang et al. (47), se alcanzó una sensibilidad moderada y una alta especificidad en muestras de orina de pacientes TB urogenital masculinos y femeninos 63% y 98.8%, respectivamente. En contraste en el estudio de Altez et al. (33) obtuvieron elevados valores de sensibilidad y especificidad con el 87% y 91% respectivamente.

La menor sensibilidad de la prueba podría atribuirse a las restricciones de temperatura y humedad de funcionamiento, que son bastante frecuentes en

lugares del estudio como la India, a la naturaleza paucibacilar de la enfermedad y a que la sangre actúa como inhibidor en el tejido endometrial (29). Estos resultados indican que Xpert puede utilizarse como una excelente prueba altamente específica pero menos sensible para el diagnóstico TBG, siendo una prueba muy útil para descartar la enfermedad. Pero, la amplia utilización de esta prueba en países en desarrollo (India, por ejemplo) está restringida principalmente debido al alto coste (35).

Hasta la fecha, ninguna de las pruebas disponibles puede detectar todos los casos de TB genital. El ensayo CBNAAT/Xpert MTB/RIF puede ser utilizado para detectar precozmente la TBGF y ofrece la ventaja añadida de obtener resultados tempranos, una experiencia técnica mínima y detección de la TB resistente a los medicamentos. Esto se debe a que tiene una mayor tasa de detección en comparación con los métodos convencionales (38,52).

Una ventaja que ofrece el test Xpert, según Sharma et al. (50) es la capacidad de detección de resistencia a la rifampicina, especialmente en la TB-MDR en pacientes de alto riesgo, sin embargo, Tiwari et al. (29), no detectaron resistencia a la rifampicina en ninguno de los pacientes del estudio.

La tuberculosis genital es un problema clínico en las mujeres infértiles. Pero este medio diagnóstico, según Garg et al. (51) no fue capaz de detectar pacientes positivas en mujeres infértiles con sospecha de TB genital como causa de infertilidad. Incluso en las mujeres con TB genital confirmada, el líquido peritoneal/lavado fue negativo para micobacterias, donde el estudio de Agrawal et al. (53) con Gene Xpert no detectó *Mycobacterium* en el líquido peritoneal de las mujeres con TB genital. Por lo tanto, no es una herramienta

sensible y buena para el diagnóstico de la TBGF mediante este tipo de muestra.

Las pruebas Inmuno-PCR, en particular, las NAAT presentan resultados elevados de sensibilidad y especificidad del 100% cada uno, pero están restringidas a la detección de moléculas de ácido nucleico únicamente según Kanti et al.(38); sin embargo, hay abundantes moléculas de proteínas/lípidos en circulación durante la infección genital que permanecen inexploradas, aunque el test de ELISA puede detectar moléculas que no son de ácido nucleico, falla cuando la concentración del antígeno objetivo es baja con una sensibilidad y especificidad del 66.6% y 100% respectivamente, según el estudio de Mala et al. (30). Por el contrario, el ensayo Inmuno-PCR (I-PCR) puede detectar cantidades ultrabajas de antígenos diana. De hecho, la I-PCR comprende la versatilidad de ELISA con la enorme capacidad de amplificación de la PCR, mostrando así una sensibilidad mucho mayor que la de ELISA, además que la muestra es fácil de obtener, por ejemplo, la orina (54,55).

Referente a las técnicas clásicas como la ultrasonografía, Yang et al.(56) concluyeron que, la ecografía con contraste mejoró la tasa de detección de lesiones sospechosas en comparación con la ecografía transrectal, por ejemplo, una glándula prostática agrandada y blanda en un área no realizada en la ecografía con contraste podría proporcionar información valiosa para el diagnóstico de la TB prostática, pero no fue un sustituto de la biopsia debido a la diversidad de los hallazgos de la ecografía con contraste. En tanto que el estudio de Sharma et al. (48) plantean una alta sospecha de TBG en la demostración de quistes ováricos, masas tubo-ováricas e hidrosalpinx, que

luego pueden confirmarse con el diagnóstico molecular o histológico o la evaluación endoscópica. El estudio de Mala et al. (30) identificaron una sensibilidad del 73.3% y especificidad del 100%, lo que ayudaría a descartar la enfermedad según esta prueba. Pero por sí sola no puede utilizarse para el diagnóstico de la TBG.

La adición de laparo/histeroscopia mejora el rendimiento diagnóstico de la TB genital según Malhotra et al. (37), poniendo de manifiesto que la PCR como prueba diagnóstica independiente para la TB endometrial no está justificada para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento. Remitir a las pacientes con sospecha de TBGF a la atención terciaria para realizar una laparoscopia de una sola vez es mejor que iniciar el tratamiento sobre resultados de la PCR. Como especifican en el estudio, Mala et al. (30) los hallazgos laparoscópicos tuvieron una sensibilidad del 86.6% y especificidad del 42.8%.

La tinción y microscopia de una muestra tiene una sensibilidad baja mientras que la especificidad es elevada, la cual varía entre los estudios identificados, entre el 2.9% - 16.7% y 98.9% - 100%, respectivamente. En tanto que el cultivo, de manera semejante presenta valores bajos de sensibilidad entre el 6.6% al 42.08% y especificidad del 99% al 100%. según Munne et al. (20), Tiwari et al. (29) y Sethi et al. (31).

Referente al estudio histopatológico se ha identificado de igual manera una variabilidad en sus resultados, con sensibilidades moderada del 64.8% y especificidad del 93.2% según Paine et al. (32), o según Mala et al. (30) con alta sensibilidad del 100% y especificidad del 73.3%, pero contrasta con los

estudios Tiwari et al. (29) y Sethi et al. (31) donde notificaron una muy baja sensibilidad del 8.82% al 11.11%, pero una excelente especificidad del 100%.

Los estudios realizados con el objetivo de comparar la sensibilidad y la especificidad de los diferentes métodos convencionales tienen una baja sensibilidad en comparación con las pruebas moleculares (20). A pesar de la disponibilidad de métodos moleculares desde hace décadas, el dilema diagnóstico relacionado con la TBGF sigue existiendo. Cualquier método de diagnóstico utilizado para detectar la TB genital debe ser lo suficientemente sensible como para diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas, a fin de iniciar el tratamiento adecuado (57,58). Debido a los diversos síntomas ginecológicos que presenta, una fuerte sospecha clínica sigue siendo la base para el diagnóstico del TGF (59).

Las pruebas de amplificación del ácido nucleico, como LAMP y Xpert MTB/RIF, se están explorando para la determinación precoz de TBGF, tal y como informan Sethi et al. (31) Sharma et al. (49) y Garg et al. (51), pero el coste y la disponibilidad de infraestructuras son las principales limitaciones en entornos con pocos recursos.

El aumento significativo de la tendencia de la TB a nivel global y entre grupos de elevado riesgo, especialmente los niños, mujeres y residentes de los distritos rurales en las últimas dos décadas y hasta la próxima, este es un motivo de preocupación y destaca la importancia de fortalecer los servicios de salud para estos grupos. Las cuales proporcionarían mediciones útiles a los responsables de la toma de decisiones en materia de salud para evaluar mejor

la eficiencia del programa de TB y priorizar las intervenciones curativas y preventivas en consecuencia (60).

Todos los niveles de atención sanitaria deben ser conscientes de estas variadas presentaciones clínicas y de los recientes avances en las pruebas de diagnóstico de la TBGF, que ayudarán a la detección y el tratamiento tempranos. Debido al aumento de la carga de tuberculosis multirresistente en los países en desarrollo, deberían realizarse pruebas moleculares de resistencia a múltiples fármacos en los casos de TBGF con diversas presentaciones clínicas (50).

6.2 Limitaciones

El alcance económico limitado, debido al método de suscripción que es necesario para acceder a bases de datos más grandes.

El idioma fue un limitante en el acceso a evidencias no publicadas en idiomas inglés o español.

6.1 Implicaciones en la práctica clínica

El uso de por sí solo de un test diagnóstico para TB genital no es recomendado ya que puede provocar diagnósticos y tratamientos erróneos, lo mejor es agrupar las pruebas disponibles (ya sean de microscópicas, cultivo, histopatológicas, moleculares, inmunológicas y de imagen) para conseguir un refuerzo en la sospecha diagnóstica ya establecida.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

1. La epidemiología de la tuberculosis genital ha experimentado variaciones a lo largo del tiempo, aunque no es evidente, ha llegado a tener una incidencia y prevalencia elevadas, con tendencia a incrementarse (por ciertas patologías inmunodepresoras), donde la mortalidad en inmunocomprometidos es 3 veces mayor que en los inmunocompetentes (4.2% frente al 12.5%), siendo el sexo masculino el mayormente afectado, con una edad media entre 40 a 50 años, donde la TBG epididimaria y la testicular son las más frecuentes, mientras que en las mujeres la TBG de las trompas de Falopio y endometrial las más habituales.

2. Cualquier método de diagnóstico utilizado para detectar la TB genital debe ser lo suficientemente sensible como para diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas, a fin de iniciar el tratamiento adecuado, dentro de los métodos diagnósticos actuales, se encuentran: a) las pruebas de diagnóstico molecular (Xpert MTB/RIF, GeneXpert, examen PCR, PCR mycoreal, PCR multiplex, test LAMP y test de ELISA) y; b) las pruebas inmunológicas (prueba T- SPOT.TB, T-SPOT.TB en PBMC; por concerniente el mejor método diagnóstico moderno para la TBG es la del test PCR.

RECOMENDACIONES

Se necesita más investigación para identificar e incorporar estrategias efectivas para mejorar el acceso en mujeres y varones a programas de diagnóstico de TBG.

Es necesario investigar más sobre el diagnóstico precoz y preciso de la tuberculosis genital para prevenir la progresión y afectaciones como la infertilidad entre las mujeres en edad reproductiva.

CAPÍTULO VIII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaman K, Bahrami M, Bahrami E. Prevalence of Genital Tuberculosis among Infertile Women : A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Med Res Heal Sci.* 2016;4(1):208–15. Q3
2. Reis C, Monteiro J, Calhaz C. Genital tuberculosis role in female infertility in Portugal. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(3):809–14. Q2
3. Wang Y, Shao R, He C. Emerging progress on diagnosis and treatment of female genital tuberculosis. *J Int Med Res.* 2021;49(5):149–57. Q1
4. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S. Urogenital tuberculosis — epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol.* 2019;16(10):573–98. Q1
5. Gupta S, Gupta P. Etiopathogenesis, Challenges and Remedies Associated With Female Genital Tuberculosis: Potential Role of Nuclear Receptors. *Front Immunol.* 2020;11(10):1–15. Q1
6. Angeline G, Bella D, Natrajan M. Genital tuberculosis in females. *Indian J Med Res.* 2017;145(4):425–36. Q2
7. Yadav S, Singh P, Hemal A. Genital tuberculosis: Current status of diagnosis and management. *Transl Androl Urol.* 2017;6(2):222–33. Q2
8. Tal R, Lawal T, Granger E. Genital tuberculosis screening at an academic fertility center in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):737–40. Q1
9. Sharma J, Sharma E, Sharma S. Genital tb-diagnostic algorithm and treatment. *Indian J Tuberc.* 2020;67(4):111–8. Q3
10. Vigi C, Naveen C. Diagnostic Challenges of Female Genital Tuberculosis. *Int J Med Res Heal Sci.* 2017;6(2):34–6. Q3
11. Zayet S, Berriche A, Ammari L, Razgallah M, Abdelmalek R, Khrouf M, et al. Caractéristiques épidémiocliniques de la tuberculose génitale chez la femme tunisienne: une série de 47 cas. *Pan Afr Med J.* 2018;30(6):86–94. Q3
12. Sharma J, Sharma E, Sharma S. Female genital tuberculosis: Revisited. *Indian J Med Res.* 2018;148(7):71–83. Q2
13. Kulchavenya E, Shevchenko S, Kholobin D. The features of the recurrence of urogenital tuberculosis. *Urologiia.* 2020;5(5):15–9. Q4
14. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan nacional de desarrollo 2021-2025. 2021. p. 1–84.
15. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013. 1–38 p.
16. Guevara C, Cedño R, Salinas S, Silva G, Carriel, Lady, Ttates N, et al. Procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. 2017. 143 p.
17. Mantica G, Ambrosini F, Riccardi N, Vecchio E, Rigatti L, De Rose AF, et al.

- Genitourinary tuberculosis: A comprehensive review of a neglected manifestation in low-endemic countries. *Antibiotics*. 2021;10(11):1–14. Q1
18. Sharma J, Sharma E, Sharma S. Recent Advances in Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis. *J Obstet Gynecol India*. 2021;71(5):476–87. Q3
 19. Parvez R, Sugunan A, Vijayachari P. Prevalence of female genital tuberculosis, its risk factors and associated clinical features among the women of Andaman Islands, India: a community-based study. *Public Health*. 2017;148(2):56–62. Q2
 20. Munne K, Tandon D, Chauhan S. Female genital tuberculosis in light of newer laboratory tests: A narrative review. *Indian J Tuberc*. 2020;67(1):112–20. Q3
 21. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11. Q3
 22. Hammami F, Koubaa M, Ayed H Ben. Update on urogenital tuberculosis in southern tunisia: A review of a 26-year period. *Germes*. 2020;10(3):150–6.
 23. Figueiredo A, Lucon A, Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1):1128–39. Q1
 24. Chandran S, Rahman A, Norris J. Diagnostic pitfalls of urogenital tuberculosis. *Trop Med Int Heal*. 2021;26(7):753–9. Q1
 25. Jayarajah U, Gunawardene M, Willaraarachchi M. Clinical characteristics and outcome of genitourinary tuberculosis in Sri Lanka: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1279–83. Q1
 26. Li S, Chen B, Fang X. A better understanding of testicular and/or epididymal tuberculosis based on clinical, ultrasonic, computed tomography, and magnetic resonance imaging features at a high-volume institute in the modern era. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(6):2465–76. Q2
 27. Huang Y, Chen B, Cao D. Surgical management of tuberculous epididymo-orchitis: a retrospective study of 81 cases with long-term follow-up. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1–8. Q1
 28. Kulchavenya E, Kholtobin D, Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. *World J Urol*. 2020;38(1):89–94. Q1
 29. Tiwari K, Prasad S, Tanwar R. Role of Gene Xpert in the Detection of Genital Tuberculosis in Endometrial Tissue among Women with Infertility. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13(4):285–9. Q3
 30. Mala Y, Prasad R, Singh N. Role of laparoscopy in diagnosing genital tuberculosis in suspected women: A cross-sectional study from a tertiary care hospital in Northern India. *Indian J Tuberc*. 2018;65(1):23–9. Q3
 31. Sethi S, Dhaliwal L, Dey P. Loop-mediated isothermal amplification assay for detection of Mycobacterium tuberculosis complex in infertile women. *Indian J Med Microbiol*. 2016;34(3):322–7. Q3
 32. Paine S, Basu A, Choudhury R. Multiplex PCR from Menstrual Blood: A Non-Invasive Cost-Effective Approach to Reduce Diagnostic Dilemma for Genital Tuberculosis. *Mol Diagnosis Ther*. 2018;22(3):391–6. Q1

33. Altez C, Ortiz V, Mirzazadeh M. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests (NAATs) in urine for genitourinary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1–9. Q1
34. Ashwini M, Ashwini N, Arunkumar N. A Study on Diagnostic Evaluation of Two Different Rapid DNA Polymerase Chain Reaction Techniques Namely Gene Xpert Mycobacterium Tuberculosis/Rifampin (MTB/RIF) and Mycoreal Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Endometrial Tuberculosis Considerin. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):290–8. Q3
35. Mehta P, Kamra E. Recent trends in diagnosis of urogenital tuberculosis. *Future Microbiol.* 2020;15(3):159–62. Q2
36. Sharma J, Dharmendra S, Jain S. Evaluation of Gene Xpert as compared to conventional methods in diagnosis of Female Genital Tuberculosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;255(22):247–52. Q2
37. Malhotra N, Singh U, Iyer V. Role of Laparoscopy in the Diagnosis of Genital TB in Infertile Females in the Era of Molecular Tests. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(7):1538–44. Q2
38. Kanti V, Seth S, Gupta S. Comparison of the Efficacy of the Cartridge-Based Nucleic Amplification (CBNAAT)/Xpert Test and Histology of Genital Tissues in Diagnosing Female Genital Tuberculosis. *Cureus.* 2021;13(5):3–8. Q4
39. Lu X, Li C, Li W. Use of Interferon- γ release assay for the diagnosis of female genital tuberculosis in Northwest China. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(1):1–7. Q2
40. Liu X, Bian S, Cheng X. Utility of T-cell interferon-g release assays for the diagnosis of female genital tuberculosis in a tertiary referral hospital in Beijing, China. *Med (United States).* 2016;95(44):1–6. Q2
41. Gong W, Wu X. Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy. *Front Microbiol.* 2021;12(10):1–23. Q1
42. Kolachevskaia EN, Antipova NB, Rzhavskov MI. Clinical course and diagnosis of female genital tuberculosis. *Probl Tuberk.* 2016;5(6):261–9. Q4
43. Dahiya B, Kamra E, Alam D. Insight into diagnosis of female genital tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2022;5(6):1–9. Q1
44. Regmi S, Singh U, Sharma J. Relevance of semen polymerase chain reaction positive for tuberculosis in asymptomatic men undergoing infertility evaluation. *J Hum Reprod Sci.* 2016;8(3):165–9. Q3
45. Radhika A, Bhaskaran S, Saran N. Comparison of diagnostic accuracy of PCR and BACTEC with Lowenstein-Jensen culture and histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis in three subsets of gynaecological conditions. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(7):940–5. Q3
46. Kumar P, Singh S, Trivedi S. Diagnosis of renal tuberculosis by real-time polymerase chain reaction in renal biopsy sample. *W J Pharm Med Res.* 2017;3(8):285–8. Q4
47. Pang Y, Shang Y, Lu J. GeneXpert MTB/RIF assay in the diagnosis of urinary tuberculosis from urine specimens. *Sci Reports.* 2017;7(1):1–6. Q1

48. Sharma J, Khurana A, Hari S. Evaluation of role of transabdominal and transvaginal ultrasound in diagnosis of female genital tuberculosis. *J Hum Reprod Sci.* 2021;14(3):250–9. Q3
49. Sharma J, Kriplani A, Dharmendra S. Role of Gene Xpert in diagnosis of female genital tuberculosis: a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;207(5):237–8. Q2
50. Sharma JB, Kriplani A, Sharma E. Multi drug resistant female genital tuberculosis: A preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210(5):108–15. Q2
51. Garg R, Agarwal N, Gupta M. Genexpert test and endometrial histological findings in infertile women. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2018;7(4):1480–3. Q2
52. Dahiya B, Khan A, Mor P. Detection of Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan and CFP-10 (Rv3874) from urinary extracellular vesicles of tuberculosis patients by immuno-PCR. *Pathog Dis.* 2019;77(5):65–71. Q1
53. Agrawal S, Kant S, Das V. Limited role of GeneXpert in peritoneal fluid in the diagnosis of genital tuberculosis in infertile women. *J Fam Med Prim Care.* 2021;10(4):1656–61. Q4
54. Mehta P, Dahiya B, Sharma S. Immuno-PCR, a new technique for the serodiagnosis of tuberculosis. *J Microbiol Methods.* 2017;139(7):218–29. Q3
55. Turbawaty DK, Sugianli AK, Soeroto AY. Comparison of the Performance of Urinary Mycobacterium tuberculosis Antigens Cocktail (ESAT6, CFP10, and MPT64) with Culture and Microscopy in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Int J Microbiol.* 2017;2017(6):12–6. Q4
56. Yang G, Ruan L. Imaging findings of prostate tuberculosis by transrectal contrast-enhanced ultrasound and comparison with 2D ultrasound and pathology. *Br J Radiol.* 2022;95(1129):1–7. Q2
57. Sharma J. Sharma's sigmoid colonic adhesive band – A new laparoscopic sign in female genital tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2020;67(3):327–32. Q3
58. Arpitha V, Savitha C, Nagarathnamma R. Diagnosis of genital tuberculosis: correlation between polymerase chain reaction positivity and laparoscopic findings. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol.* 2016;5(10):3425–32. Q2
59. Rajaram S, Gupta P, Gupta B. Laparoscopy in the diagnosis of tuberculosis in chronic pelvic pain. *Int J Mycobacteriology.* 2016;5(3):318–23. Q3
60. Ayed H Ben, Koubaa M, Gargouri L. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in south of Tunisia over a 22-year period: Current trends and future projections. *PLoS One.* 2019;14(7):1–14. Q1

CAPITULO IX

9.1 Recursos humanos

Autor: Lilian Michelle Buele Cuenca

Director: Dr. Gabriel Hugo

Asesora: Dra. Andrea Ochoa

9.2 Cronograma de trabajo

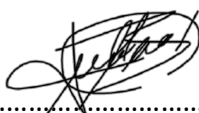
Tiempo \ Actividades	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Aprobación del tema	•							
Elaboración del protocolo	•	•						
Recopilación de los artículos científicos		•						
Análisis crítico		•						
Elaboración del informe final		•	•	•	•	•	•	
Sustentación de la revisión bibliográfica								•

Fuente: Lilian Buele.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

LILIAN MICHELLE BUELE CUENCA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1105913501**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“TUBERCULOSIS GENITAL, UN RETO DIAGNÓSTICO”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 4 de julio de 2022



.....
LILIAN MICHELLE BUELE CUENCA
C.I. **1105913501**