

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

VARIABLES CLÍNICAS ASOCIADAS EN LA INFECCIÓN
POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*: 1993-2011

TESIS PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

ARMELLE MARVEYA PÉREZ-CORTÉS VILLALOBOS

TUTOR:

DR. CARLOS GUTIERREZ CIRLOS MADRID
INVESTIGADOR
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, I.N.C.M.N.S.Z.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Resumen.	3
Introducción.	4
Antecedentes.	4
Justificación.	10
Hipótesis.	11
Objetivos.	11
Material y métodos.	12
Resultados.	13
Discusión.	19
Conclusiones.	20
Referencias	22
ANEXOS	
Tablas	24

ANTECEDENTES: La tuberculosis continúa presentándose como un reto diagnóstico. Tanto la infección primaria como la ocasionada en la reactivación pueden dar un amplio espectro de presentaciones clínicas. La forma más frecuente en la infección primaria es la afección pulmonar. En la enfermedad por reactivación, es frecuente encontrar formas extrapulmonares, siendo la infección genitourinaria el segundo sitio más común de este tipo de infección; para lograr su diagnóstico temprano y manejo adecuado, es indispensable el conocimiento del comportamiento epidemiológico y clínico de esta entidad, dada su dificultad y retraso. Es notable la ausencia de datos actuales de nuestro país.

OBJETIVO: Identificar variables clínicas de mayor utilidad para conformar los patrones clínicos asociados a la presentación de tuberculosis urinaria, pulmonar y diseminada, en pacientes que acudieron para su atención a un hospital mexicano de tercer nivel.

MATERIAL Y METODOS: Se establecieron definiciones de caso para cada presentación. Se identificaron los pacientes con tuberculosis urinaria confirmada por cultivo, entre enero 1993 y diciembre 2011. Se analizaron datos demográficos, clínicos, comorbilidad, abordaje diagnóstico y tratamiento. Estos fueron comparados con los de pacientes con tuberculosis pulmonar y diseminada diagnosticados durante el mismo período.

RESULTADOS: Se describen 38 pacientes con tuberculosis genitourinaria, se eligieron al azar para su comparación a 122 pacientes con tuberculosis pulmonar y 107 con tuberculosis diseminada. Se incluyeron múltiples variables: edad, diabetes mellitus, infección por VIH, duración de la sintomatología, fiebre, diaforesis, tos, pérdida de peso, disuria, leucocituria estéril, sodio sérico, alteraciones en tomografía axial computarizada. Finalmente se reportaron las variables con que confieren mayor riesgo para cada presentación.

CONCLUSIONES: Dentro de las presentaciones de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, existen manifestaciones particulares, clínicas y de gabinete, que se encuentran asociados a una u otra forma, que pueden ser de utilidad para un diagnóstico más temprano, y cuya presencia obliga en algunos casos a un estudio más profundo del paciente.

INTRODUCCIÓN

1. Tuberculosis

La tuberculosis es actualmente la segunda causa de mortalidad mundial por un agente infeccioso, después del SIDA. *Mycobacterium tuberculosis*, el agente etiológico de esta enfermedad, infecta aproximadamente la tercera parte de la población mundial. En 2010, se registraron 8.8 millones de casos nuevos de tuberculosis y 320 000 millones de muertes por esta enfermedad en este grupo. Un 13% de los casos de tuberculosis ocurre en personas infectadas por el VIH, y es la principal causa de muerte en estos pacientes, al generar una cuarta parte de las defunciones en este grupo.¹

Más del 90% de la tuberculosis global y muertes ocurren en países en desarrollo. 75% de estos pacientes se encuentran en un grupo de edad económicamente activo. En 2009, casi 10 millones de niños quedaron huérfanos a causa de la tuberculosis.

La historia natural de la tuberculosis está condicionada por las diversas formas de relación entre *M.tuberculosis* y el hospedero. La exposición a *M. tuberculosis* se produce tras su diseminación mediante partículas de aerosol al toser un enfermo bacilífero que, una vez inhaladas, vehiculizan al patógeno hasta el espacio alveolar.

Si el sistema inmune innato del hospedero no es capaz de eliminar esta infección, los bacilos proliferan dentro de los macrófagos alveolares, una vez infectados producen citoquinas que atraen a otras células fagocíticas incluyendo monocitos y neutrófilos, que eventualmente forman una estructura nodular granulomatosa llamada tubérculo. Si la replicación bacteriana no se controla, el tubérculo aumenta y los bacilos invaden los ganglios linfáticos locales, generando adenopatías, la cual es una manifestación característica de la tuberculosis primaria. La lesión producida por la expansión del tubérculo al parénquima pulmonar y el involucro de ganglios linfáticos es llamado complejo de Ghon.

El bacilo continúa su proliferación hasta que una respuesta inmune celular efectiva se lleva a cabo, usualmente de dos a seis semanas después de la infección. Si el

hospedero no es capaz de instalar una respuesta celular efectiva y reparación del tejido, continua una destrucción progresiva del pulmón.

Los productos bacterianos, factor de necrosis tumoral alfa y otras moléculas efectoras contribuyen al desarrollo de necrosis caseosa, la cual caracteriza a las lesiones tuberculosas, aunque puede ser causada por otros organismos.

Si el crecimiento bacteriano continua, los bacilos se diseminan generando formas extrapulmonares de la enfermedad, las cuales son múltiples. En las formas ganglionares, la vía de diseminación es linfática. En las formas meníngea, ósea y genital la vía es hematogena. La enfermedad en pleura, piel o pericardio, puede utilizar cualquiera de las dos vías anteriores, o presentarse por contigüidad.

2. Tuberculosis genitourinaria

La tuberculosis genitourinaria continúa siendo una de las formas más frecuentes y graves de la enfermedad extrapulmonar. El involucro del sistema genitourinario se reporta entre el 4 – 20% de los pacientes con tuberculosis.²

La tuberculosis genitourinaria es rara en pacientes menores de 25 años; es más frecuente en pacientes de sexo masculino y en aquellos que cuentan con historia familiar positiva para tuberculosis.⁴ Su incidencia es más elevada en pacientes con el antecedente de diálisis y en el primer año posterior al trasplante renal.⁵ Otra población comúnmente afectada son los pacientes inmunocomprometidos, con antecedente de enfermedad renal crónica o diabetes mellitus.

La tuberculosis genitourinaria es usualmente causada por una diseminación hematogena del microorganismo durante la infección inicial o de forma menos frecuente por una reactivación tardía y tuberculosis miliar.

3. Diagnóstico

Lo más relevante para integrar el diagnóstico de tuberculosis genitourinaria son los antecedentes del paciente. El haber presentado tuberculosis pulmonar o

extrapulmonar previamente, suele dar la pista necesaria para integrar el diagnóstico, siendo importante tomar en cuenta que el tiempo de latencia entre la aparición de la tuberculosis pulmonar y la genitourinaria puede ser tan amplio como 30 años.²

Además el diagnóstico puede pasar inadvertido durante años, puesto que la sintomatología puede ser constantemente confundida con infecciones de vías urinarias de origen bacteriano, por ser poco específica. Los síntomas urinarios más frecuentemente encontrados son dolor en ambos flancos o en la región suprapúbica. La presencia de cólico renal es poco frecuente apareciendo únicamente en el 10% de los pacientes.⁶ Además se presentan síntomas urinarios bajos (disuria, poliaquiuria, tenesmo vesical, nicturia y urgencia), y en el caso de los hombres podemos encontrar epididimitis crónica, la cual es una manifestación típica de tuberculosis genitourinaria, que se acompaña de la presencia de fistulas escrotales.²

El diagnóstico en esta entidad no es sencillo. En ocasiones nos guiamos por la falta de respuesta al tratamiento antibacteriano o al no tener aislamientos microbiológicos en los métodos habituales. Para el diagnóstico definitivo se requiere la presencia de un cultivo positivo, o hasta en el 25-30% de los casos el análisis histológico de muestras de biopsias.⁶

A la exploración física el signo que se encuentra con mayor frecuencia es la presencia de dolor del flanco del lado afectado. De los síntomas constitucionales es la fiebre el más frecuente.⁷

Los hallazgos en los laboratorios más frecuentes son la presencia de piuria, albuminuria y hematuria. Además 75% de los pacientes pueden presentar una radiografía de tórax anormal al momento del diagnóstico; 88% de los pacientes pueden tener PPD positivo y 63% pueden tener una urografía excretora anormal. En ella se reporta hasta un 16% de calcificaciones renales.⁸

En el examen general de orina la presencia de “piuria estéril” es el hallazgo clásico de esta entidad. Ante la falta de desarrollo de piógenos, se deben de tomar al menos 3 muestras de orina seriadas para cultivo de micobacterias.⁶ Cada espécimen de

orina debe de ser inoculado tan pronto como sea posible. Es importante mencionar que sólo alrededor del 30% de los pacientes tendrán cultivo positivo para la micobacteria.²

En años recientes las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la PCR, han sido investigadas extensivamente para la detección del complejo *M. tuberculosis*. Pocos estudios han evaluado específicamente la PCR para detección de tuberculosis genitourinaria, aunque se ha considerado que ésta es una técnica potencialmente sensible y específica.⁶

La detección de bacilos ácido alcohol resistentes en microscopia (Tinción de Ziehl-Neelsen) no es confiable como única herramienta diagnóstica, ya que todas las micobacterias comparten la característica de “alcohol-resistentes” por lo podríamos identificar la presencia de micobacterias comensales por este método. Es por ello que para la confirmación de la presencia o ausencia de micobacterias se requiera realizar un cultivo, asimismo la actividad biológica de la tuberculosis sólo se puede valorar cultivando la micobacteria.²

Los estudios de imagen pueden ser extraordinariamente útiles en el diagnóstico de tuberculosis urinaria. Los signos característicos que se observan en la urografía excretora o en la tomografía computada son de gran utilidad, puesto que a través de la presencia de ellos se puede realizar un diagnóstico temprano y por lo tanto permite el inicio del tratamiento.

La urografía excretora continúa siendo un estudio de gran utilidad, particularmente en el caso de enfermedad avanzada, puesto que cerca del 90% de los pacientes presentan anomalías². Al inicio de la enfermedad se pueden detectar cambios en un cáliz con evidencia de necrosis en parénquima renal. Y en casos de enfermedad avanzada se puede encontrar múltiples deformidades, desde fibrosis hasta oclusión completa de los cálices además de destrucción parenquimatosa severa.

Las manifestaciones radiológicas encontradas con más frecuencia son un riñón no funcional (50%), cálices distorsionados o atípicos en uno o más polos (30%), hidronefrosis (25%) y estenosis ureteral (33%), en tanto que un riñón normal se encuentra en 12%. En la vejiga se describen defectos en una de las paredes (37%),

paredes irregulares (18%) y vejiga retraída (10%).¹⁸ En las etapas iniciales es posible encontrar tan solo cambios en un cáliz.¹³

El uso de ultrasonido es particularmente útil en casos de enfermedad avanzada, puesto que puede hacer evidente la presencia de dilatación caliceal y evidenciar la presencia de obstrucción o sitios anatómicamente estrechos.¹⁰ Asimismo la tomografía computada y la resonancia magnética pueden suelen ser utilizados para integrar otros diagnósticos diferenciales, así como para valorar extensión extrarrenal de la enfermedad.

La cistoscopia y ureteroscopia endoscópica, tienen indicaciones muy precisas y solamente se llevarán a cabo en algunos pacientes. De ser realizado alguno de estos estudios, el cultivo directo de la orina de la pelvis renal aumenta la sensibilidad del cultivo y la toma de biopsia puede dar un diagnóstico definitivo.⁹ La cistoscopia reporta cistitis en parches (40%), capacidad vesical disminuida (35%), y mucosa con tejido de granulación y lesiones en grano de mijo (30%).¹⁴

4. Tratamiento

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el tratamiento inicial de la tuberculosis es médico basado en una fase intensiva de terapia antituberculosa con cuatro fármacos (isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol) y posteriormente una fase de sostén con dos fármacos (isoniazida y rifampicina). Es factible que ésta se extienda hasta 18 meses o más, dependiendo de la respuesta bacteriológica. El tratamiento para la tuberculosis genitourinaria es el mismo que el de la enfermedad diseminada.¹⁵ A escala mundial, la tasa de éxito del tratamiento de los casos nuevos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva fue del 87% en 2009.¹

Un problema serio de salud pública, es el alto porcentaje de resistencia al tratamiento primario de la tuberculosis. Los factores de riesgo para tuberculosis multirresistente incluyen el tratamiento previo para tuberculosis y casos adquiridos en países que presentan altos índices de multidrogoresistencia. El número notificado de pacientes que reciben tratamiento ha aumentado y en 2010 alcanzó los 46 000. Sin embargo, esto equivale tan sólo a un 16% de los 290 000 casos de tuberculosis

multirresistente que según las estimaciones había entre todos los casos de tuberculosis notificados en 2010.¹

Además *Mycobacterium bovis* es encontrado en un alto porcentaje de pacientes con tuberculosis genitourinaria, la cual tiene una resistencia primaria a la pirazinamida. En la práctica clínica el uso de este fármaco debe de ser evitado no sólo por la posibilidad de resistencia primaria, sino por la posibilidad de que se induzca hiperuricemia, la cual puede ser perjudicial en estos pacientes.⁶

El tratamiento quirúrgico como opción terapéutica actualmente ha perdido su papel predominante. Sólo está indicado en el caso de algunas complicaciones (obstrucción, abscesos). La incidencia total de tratamiento quirúrgico por tuberculosis urinaria ha sido reportada como el 0.5% de todos los procedimientos quirúrgicos urológicos.¹⁶

Sin embargo, la cirugía reconstructiva, principalmente la reparación de estenosis ureterales y la ampliación vesical en casos de vejiga fibrótica, son procedimientos frecuentemente requeridos en estos pacientes.

Aunque lentamente, está disminuyendo el número anual estimado de personas que enferman de tuberculosis; ello significa que el mundo está en camino de cumplir el Objetivo de Desarrollo del Milenio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consistente en detener la propagación de esta enfermedad de aquí al año 2015. Éste programa ha conseguido una disminución del 40% de la tasa de mortalidad por tuberculosis entre 1990 y 2010.¹

5. Complicaciones

La tuberculosis genitourinaria que evoluciona sin tratamiento, puede presentar secuelas graves como insuficiencia renal crónica, estenosis ureteral, abscesos secundarios, exclusión renal, vejiga fibrótica y hemorragia.

Una complicación rara es el desarrollo de tumores, principalmente el carcinoma de células transicionales. Hasta el momento se han reportado únicamente 5 casos en la literatura.¹¹

Hay además una importante asociación de tuberculosis urinaria con infertilidad, particularmente en el caso de los hombres, por la afección del conducto seminal, puesto que la cicatrización tuberculosa puede ocluir los conductos del epidídimo y el conducto eyaculador. Además puede haber atrofia o calcificación de las vesículas seminales.¹² Todos estos cambios generando infertilidad por azoospermia obstructiva.

Además hay reportes en estudios retrospectivos que sugieren que la tuberculosis, independientemente del tratamiento médico puede causar nefritis intersticial granulomatosa crónica.¹⁷ Esta entidad se caracteriza por la instauración de tuberculosis acompañada de falla renal grave con histología que revela la presencia de granulomas, dejando como secuela insuficiencia renal crónica en diferentes grados de gravedad y predisposición a amiloidosis secundaria.

El objetivo de este estudio fue describir y analizar las características clínicas, los factores asociados con el desarrollo y el patrón de susceptibilidad de los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* encontrados en pacientes con tuberculosis urinaria y pulmonar atendidos en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México.

JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis es un serio problema de salud pública mundial. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el número absoluto de casos de tuberculosis ha disminuido, así como la incidencia y defunciones por esta enfermedad, sin embargo el control de la enfermedad continúa siendo muy insuficiente en algunas comunidades.

Las herramientas para la prevención de la enfermedad no son completamente eficaces, además de tener factores de riesgo no modificables y de presentarse en poblaciones muy desprotegidas y en ocasiones de difícil acceso.

Integrar el diagnóstico de tuberculosis urinaria es muy complejo y puede pasar inadvertido durante años, los síntomas habitualmente son menores, poco específicos y es frecuente que se confundan con infecciones bacterianas de vías urinarias, lo que evita

que el diagnóstico se realice de forma temprana y con ello se instauren medidas para evitar la presencia de complicaciones urinarias que pueden ser graves e irreversibles.

En la gran mayoría de los casos la sospecha de tuberculosis surge de la falta de respuesta al tratamiento antimicrobiano y la presencia de varios cultivos negativos en los medios habituales. Su diagnóstico no es sencillo. En un número considerable de casos, los pacientes tienen el antecedente de tuberculosis pulmonar o de inmunocompromiso, lo que eleva la sospecha diagnóstica.

Es por ello que es importante encontrar indicadores clínicos y paraclínicos útiles para el diagnóstico oportuno, así como realizar un abordaje diagnóstico apropiado y oportuno de los pacientes.

HIPÓTESIS

La tuberculosis urinaria tiene manifestaciones clínicas y hallazgos en los estudios paraclínicos que son útiles para integrar el diagnóstico de esta enfermedad de forma específica.

OBJETIVO

Comparar las diferentes variables de presentación clínica, estudios paraclínicos y de gabinete en pacientes con tuberculosis genitourinaria, pulmonar y diseminada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características clínicas y paraclínicas que se presentan en los tres grupos de pacientes estudiados con tuberculosis.
2. Identificar las características que posiblemente se asocien con mayor fuerza a cada uno de los grupos evaluados.
3. Valorar las diferencias y semejanzas de las características clínicas y de laboratorio de cada uno de los grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Inicialmente se identificaron todos los casos de pacientes con tuberculosis genitourinaria diagnosticada por la presencia de cultivo positivo en orina para *Mycobacterium tuberculosis* en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” del año 1993 a 2011. Asimismo se obtuvieron los casos de pacientes con tuberculosis pulmonar y con tuberculosis diseminada, descrita como la presencia de infección pulmonar más un sitio adicional. Todos los casos incluidos tienen confirmación microbiológica de la enfermedad al tener aislamiento positivo de *M. tuberculosis*.

De estos pacientes, se incluyeron en el estudio sólo los casos en los que fue posible revisar el expediente. De cada caso se recabaron diferentes variables para caracterizar a la población, como información demográfica, antecedentes médicos (incluyendo antecedente de tuberculosis) o de inmunocompromiso, manifestaciones clínicas y sintomatología durante la presentación de la enfermedad y resultados de estudios paraclínicos y de gabinete realizados. Asimismo se identificaron todas las características propias del aislamiento y susceptibilidad de *M. tuberculosis*, y finalmente el tratamiento que recibió cada uno de los pacientes, la evolución que tuvieron y las complicaciones que presentaron.

Además se recabó el resultado de la prueba de Mantoux (PPD) en cada paciente, la cual se reporta con base en el diámetro de la induración generada a las 48-72 horas. Tomando en cuenta los siguientes criterios para considerarla positiva:

- ≥ 5 mm de induración en pacientes con VIH, inmunosuprimidos, consumo ≥ 15 mg de prednisona cada 24 horas durante más de un mes o su equivalente o con contacto cercano reciente.

- ≥ 10 mm de induración en cualquier paciente, por tratarse de un país con alta prevalencia de tuberculosis.¹⁸

Todos los estudios de imagen fueron valorados por un médico radiólogo de este instituto, que contaba con una breve descripción de los datos clínicos del paciente, sin conocer los aislamientos microbiológicos de cada uno de los casos.

Los cultivos para aislamiento de *M. tuberculosis* se hicieron en un tubo de medio sólido de Lowenstein-Jensen y en un frasco de medio líquido Bactec 12B[®] (Becton-Dickinson, Cockesville, Maryland, EUA) o de medio líquido MGIT[®] (Becton-Dickinson), de detección automatizada. Los primeros se incubaron en atmósfera parcial de CO₂ al 7.5% durante 8 semanas. Los microorganismos aislados por cualquiera de los métodos anteriores, fueron identificados por tinción de Ziehl-Neelsen, producción de niacina y de catalasa (método semicuantitativo y variedad termoestable), reducción de nitratos e inhibición de crecimiento por NAP (*p*-nitro-alfa -acetil-amino-beta- hidroxipropiofenona).⁹ La identificación fue confirmada por hibridación de ácido desoxirribonucleico, con una sonda comercial (Accuprobe[®], GeneProbe, San Diego, California, EUA). La susceptibilidad a antimicrobianos fue realizada por el método de las proporciones modificado, utilizando medio de cultivo líquido radiométrico (Bactec[®] 12B).

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 267 pacientes. De ellos, 38 pacientes tuvieron el diagnóstico de tuberculosis genitourinaria, 122 de tuberculosis pulmonar y 107 casos de tuberculosis diseminada.

En las tablas anexas se resumen las principales características de los pacientes. En esta podemos observar que la edad de diagnóstico en años fue muy parecida en los tres grupos (53 años en tuberculosis genitourinaria y pulmonar, 43 años en tuberculosis diseminada) con rangos de aparición de la enfermedad similares.

En cuanto al sexo de nuestra población encontramos que la genitourinaria fue la única presentación clínica de tuberculosis con mayoría de sexo femenino (60.5%).

Sólo 13 pacientes tuvieron el antecedente de tuberculosis diagnosticada previo al evento actual. De ellos 3 presentaron tuberculosis urinaria y 10 presentaron tuberculosis pulmonar o diseminada. La presentación de tuberculosis previa más frecuente fue la pulmonar (9 casos). El tiempo entre el primer cuadro y el segundo tuvo una mediana de 3.3 años, con un intervalo de 2 a 11 años. De los pacientes con tuberculosis

genitourinaria, uno había tenido tuberculosis diseminada, otro tuberculosis pulmonar y uno tuberculosis genitourinaria.

En la tuberculosis genitourinaria 17 pacientes, es decir el 44.7% eran previamente sanos, mientras que en la tuberculosis pulmonar y diseminada, el 17.2% y 21.5% respectivamente se trataban de pacientes sanos.

Por otra parte en tuberculosis genitourinaria encontramos que 8 pacientes (21.1%) de la población tenía diabetes mellitus, sin embargo en tuberculosis pulmonar se encontró que 27.9% de los pacientes presentaban esta enfermedad, siendo la presentación clínica con mayor asociación a diabetes mellitus.

En cuanto a los pacientes con VIH encontramos que la presentación clínica de tuberculosis a la que más se asociaba era a tuberculosis diseminada (39.3% de la población).

No encontramos a ningún paciente con el antecedente de neoplasia sólida o hematológica en el grupo de tuberculosis genitourinaria o diseminada, encontramos que solo 1 paciente con tuberculosis pulmonar que tenía este antecedente. Además se identificaron 25 pacientes con lupus eritematoso generalizado, presentándose 12 casos de tuberculosis diseminada, 8 de pulmonar y 4 de genitourinaria.

Se recabó el antecedente de uso de inmunosupresores, encontrando que en los tres grupos de tuberculosis la mayoría de los pacientes no tenían este antecedente, 78.9% en genitourinaria, 75.5% en pulmonar y 76.6% en diseminada. En cuanto a los pacientes que tenían antecedente de uso de esteroides se presentaron más casos de tuberculosis diseminada. Solo se identificaron 2 casos de pacientes con uso de inmunoterapia en el grupo de tuberculosis pulmonar y 5 con el antecedente de uso de quimioterapia (2 en genitourinaria y 3 en pulmonar).

La duración de los síntomas del inicio del cuadro clínico al diagnóstico de tuberculosis observamos fue mayor en el grupo de genitourinaria (9.7 meses), siendo igual la duración de síntomas en tuberculosis pulmonar y diseminada (3.9 meses).

Se recabó información de las manifestaciones clínicas en los tres grupos de tuberculosis, y observamos que en la forma diseminada y pulmonar, es frecuente encontrar como datos de afección generalizada, como fiebre y diaforesis nocturna, las cuales son esporádicas en la forma genitourinaria. En esta las manifestaciones clínicas y de laboratorio que fueron más frecuentes, fueron las derivadas de la afección de las vías urinarias bajas (disuria, hematuria, leucocituria estéril).

En contraste, los pacientes con tuberculosis pulmonar y/o diseminada, presentaron síntomas generales y de vías aéreas, como fiebre, diaforesis, pérdida de peso y tos. Asimismo los pacientes con tuberculosis pulmonar y diseminada tuvieron a la presentación más casos con exploración física anormal que el grupo de tuberculosis genitourinaria.

Se valoró la forma en la que se integró el diagnóstico de tuberculosis en los tres grupos, siendo que la forma más frecuente fue la correlación clínica con la presencia de cultivo positivo en los tres grupos 78.9% en genitourinaria, 93.4% en pulmonar y 96.3% en diseminada.

Además en el grupo de genitourinaria se encontraron 6 pacientes (15.9%) en donde solo a través del cultivo se integró el diagnóstico ya que no se tenía sospecha clínica. En el grupo de tuberculosis pulmonar encontramos 6 pacientes (4.9%) que solo tenían datos radiológicos que hacían sospechar el diagnóstico, siendo el hallazgo más frecuente la presencia de cavernas e infiltrados y se identificaron 3 pacientes (uno de cada grupo) en los que los hallazgos clínicos y radiológicos integraban la sospecha diagnóstica.

De los aislamientos que tenemos de los pacientes, encontramos BAAR positivo en 70 pacientes con tuberculosis pulmonar, 49 con diseminada y solo 4 de urinaria, además se encontraron 21 pacientes en los que no se realizó BAAR, 16 de genitourinaria y 5 de diseminada.

En tuberculosis genitourinaria encontramos 26 pacientes con aislamiento de Complejo MTB, representando el 68.4% de los aislamientos de este grupo, 9 pacientes

con aislamiento de *Mycobacterium Tuberculosis*, siendo el 23.7%, y 3 pacientes con *Mycobacterium Bovis*, representando el 7.9% de los pacientes.

En tuberculosis pulmonar encontramos 53 pacientes con aislamiento de complejo MTB, representando el 43.4% de la población, 46 pacientes con aislamiento de *Mycobacterium Tuberculosis*, siendo el 37.7%, y 23 pacientes con *Mycobacterium Bovis*, representando el 18.9% de los pacientes.

En tuberculosis diseminada encontramos 45 pacientes con aislamiento de complejo MTB, representando el 42.1% de la muestra, 36 pacientes con aislamiento de *Mycobacterium Tuberculosis*, siendo el 33.6%, y 26 pacientes con *Mycobacterium Bovis*, representando el 24.3% de los pacientes.

No se encontró una diferencia significativa en el tiempo de desarrollo de cultivos en los tres grupos, teniendo como promedio 3 semanas.

Se identificó el patrón de sensibilidad de los aislamientos, encontrando que en los tres grupos en su mayoría se encontraban micobacterias pansensibles, 33 pacientes de tuberculosis genitourinaria (20.5%), 101 de tuberculosis pulmonar (83.5%) y 83 pacientes de tuberculosis diseminada (77.6%). Además se identificó las diferentes resistencias que presentaban las micobacterias, encontrando más casos de microorganismos resistentes en tuberculosis pulmonar y diseminada, solo encontrando 4 casos de resistencia a la isoniazida en tuberculosis genitourinaria.

De los estudios de gabinete, encontramos con mayor frecuencia una radiografía de tórax anormal en pacientes con tuberculosis pulmonar (92%) y diseminada (70%).

Además se documentó que en la tuberculosis pulmonar y genitourinaria todas las tomografías de tórax realizadas presentaban hallazgos anormales y 94.1% de las diseminadas.

Se realizaron 11 urografías excretoras en tuberculosis genitourinaria, y se evidenciaron datos patológicos en 10 de ellas y 2 en tuberculosis diseminada, de los cuales cabe destacar tenían afección genitourinaria documentada. Las alteraciones

encontradas con más frecuencia en la urografía excretora fueron distorsión de cálices, disminución del tamaño del riñón, hidronefrosis y microcisto.

Los pacientes con tuberculosis genitourinaria fueron los que presentaron mayor número de anomalías en el ultrasonido renal. Sólo se realizaron 3 cistoscopias en el grupo de tuberculosis genitourinaria, con hallazgos patológicos en sólo una de ellas.

De los laboratorios paraclínicos, no identificamos diferencia estadísticamente significativa en la medición de VSG (velocidad de sedimentación globular) y pH urinario. Sin embargo encontramos que el grupo en presentar mayor leucocituria estéril, eritrocituria y presencia de células epiteliales fue el de la tuberculosis genitourinaria, además de cifras elevadas de creatinina antes y después del diagnóstico.

Encontramos con mayor frecuencia hiponatremia en pacientes con tuberculosis pulmonar y diseminada.

Se aplicó PPD para intradermorreacción en sólo 87 pacientes, 16 con tuberculosis genitourinaria, 29 con infección diseminada y 42 con tuberculosis pulmonar. En los pacientes con tuberculosis genitourinaria, fue positivo en 15 casos (93.7%). De los pacientes con enfermedad diseminada se encontró en 22 (75%) y 37 con tuberculosis pulmonar (88%).

La media de tamaño de la induración fue de 23 mm (rango 10-75). Aunque casi la mitad de los pacientes con tuberculosis pulmonar o diseminada tuvieron induración por arriba de la media. A tres pacientes se les realizó booster, siendo solo uno positivo en el grupo de tuberculosis pulmonar.

Iniciaron tratamiento para tuberculosis genitourinaria 32 pacientes (84.2%), 103 de pulmonar (84.4%) y 92 de diseminada (86%). La mayoría recibió una combinación con 4 medicamentos (isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol), 81% de genitourinaria, 89% de pulmonar y 88% de diseminada. Solo 7 pacientes recibieron 3 fármacos. En un paciente se agregó estreptomina y el resto recibieron diferentes combinaciones, la mayoría incluyendo en la combinación una quinolona.

En promedio recibieron el tratamiento los pacientes con tuberculosis urinaria 7.7 meses (rango 1-12), pulmonar 7.34 meses (rango 0.25-18) y diseminada 9.9 meses (rango 0.1-30).

En el grupo de tuberculosis genitourinaria 4 pacientes presentaron efectos adversos, 3 nefrotoxicidad y 1 toxicidad oftálmica. En el grupo de tuberculosis pulmonar 14 pacientes presentaron efectos adversos, 7 oftálmica y el resto en otros órganos. En el grupo de tuberculosis diseminada 13 presentaron efectos adversos, destacando 8 pacientes con hepatotoxicidad.

Se identificaron 13 casos de pacientes con recaída de la enfermedad, 9 en tuberculosis pulmonar, 4 de tuberculosis diseminada. El tiempo de recaída promedio en pulmonar fue de 8.2 meses (rango 8-37) y diseminada 9 meses (rango 3-24).

Los pacientes que recibieron tratamiento, algunos presentaron complicaciones renales, se identificaron 5 casos de insuficiencia renal crónica, 4 de tuberculosis urinaria y 1 paciente de tuberculosis diseminada. Además un paciente de tuberculosis genitourinaria presentó estenosis uretral que requirió plastia uretral.

En cuanto a las complicaciones pulmonares, se presentó paquipleuritis en un paciente con tuberculosis diseminada y en 3 pacientes con tuberculosis pulmonar, además se identificó un paciente de este grupo con derrame pleural. Sólo un paciente de tuberculosis pulmonar requirió tratamiento quirúrgico para tratar una complicación. No se encontraron casos de tuberculosis genitourinaria que tuvieran complicaciones pulmonares.

El tiempo de seguimiento promedio fue de 6.4 meses en tuberculosis genitourinaria, 8.5 meses en tuberculosis pulmonar y 10 meses en tuberculosis diseminada. Sin embargo, tratándose de pérdida en el seguimiento encontramos que 28 pacientes de tuberculosis genitourinaria (73.7%) no concluyeron tratamiento, 68 de tuberculosis pulmonar (55.7%) y 69 de tuberculosis diseminada (64.6%).

Se identificaron 14 muertes relacionadas durante el seguimiento, 1 en el grupo de tuberculosis genitourinaria, 6 en pulmonar y 7 en diseminada.

DISCUSIÓN

En este estudio se informan las características clínicas y de laboratorio de uno de los grupos más numeroso de pacientes con tuberculosis urinaria diagnosticada mediante cultivo en nuestro país. Este problema constituye una importante causa de morbilidad que puede ser resuelta si es diagnosticada y tratada de forma temprana.

Aun a pesar del sesgo de selección propio de nuestro hospital, en el cual sólo se atiende a población adulta, la edad de presentación tuvo su media en la sexta década de la vida, lo que nos hace suponer que la mayor parte de los casos son secundarios a la activación de una infección latente por tuberculosis, coincidiendo con la mayoría de las series internacionales.^{4,19}

Esta idea se refuerza al haber encontrado que una proporción importante de los pacientes mostró evidencia radiológica de infección por tuberculosis, aun cuando no hubiera presentado infección activa en este sitio.⁴

La duración de los síntomas en los paciente con tuberculosis genitourinaria fue más larga que en el resto de pacientes (hasta 48 meses), probablemente por la presentación clínica que es más frecuente en estos casos. En nuestros pacientes, ésta semeja mucho a lo reportado, con predominio de sintomatología urinaria baja (historia de hematuria, poliaquiuria y disuria). Hay que mencionar que en los pacientes con tuberculosis pulmonar o diseminada, en los cuales se llegó a obtener el desarrollo de micobacterias en los cultivos de orina, no se presentó este cuadro en ningún caso, lo que hace pensar que el aislamiento del microorganismo es reflejo de la afección generalizada y no necesariamente implica que se tenga involucro anatómico como tal del sistema genitourinario.

En contraste, los síntomas constitucionales (fiebre, diaforesis, pérdida de peso) fueron más frecuentes en los casos de afección pulmonar y/o sistémica. De estos síntomas, el único que se presentó con frecuencia en pacientes con tuberculosis genitourinaria fue la fiebre, en un 21% de ellos.

En relación a las anomalías del sedimento urinario, la presencia de hematuria y leucocituria fueron los hallazgos observados con mayor frecuencia, en concordancia con reportes previos, permitiendo reafirmar la percepción de estos datos como un elemento clave en la sospecha diagnóstica.¹⁹

La intradermorreacción con derivado proteico purificado (PPD) sólo se realizó en 87 de los pacientes, dando la impresión de que fue infrautilizada. Otros autores también han observado una alta proporción de positividad a la prueba²⁰, lo que asociado a su disponibilidad en nuestro medio, debería impulsar su uso.⁴

La comprobación microbiológica de la tuberculosis en nuestros pacientes se obtuvo en un promedio de 3 semanas lo cual es menor al tiempo reportado por otros autores^{4,19} reafirmando la optimización en la recuperación de micobacterias que se obtiene con la combinación de medios líquidos y sólidos para cultivo como es llevado a cabo en nuestra Institución.

Como limitantes de nuestro estudio, sabemos que su carácter retrospectivo nos impide una documentación certera de la evolución de los síntomas en cada uno de los casos y obtener datos en relación al impacto en el desarrollo de secuelas que pueda tener el retardo en el diagnóstico.

CONCLUSIONES

Es importante considerar a la tuberculosis genitourinaria como una forma frecuente de afección extrapulmonar, que debe ser sospechada en pacientes que presenten síntomas urinarios o alteraciones en el examen general de orina que no se hayan resuelto con tratamiento para infecciones piógenas. La historia de hematuria y leucocituria estéril son los datos más orientadores. Estos casos deben estudiarse incluyendo el uso combinado de estudios de gabinete específicos para definir la anatomía de esta región, para lograr un diagnóstico temprano que limite el desarrollo de secuelas. Además, en los casos en que se presente fiebre como síntoma, debe descartarse afección a otro nivel. También es importante considerar que en los casos de tuberculosis diseminada, que el cultivo de orina puede ser una herramienta diagnóstica de utilidad.

En este estudio se revisaron tres formas de presentación clínica por la infección por micobacterias: genitourinaria, pulmonar y diseminada. Cada grupo tiene manifestaciones clínicas y de gabinete específicas que pueden ayudar al diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Control mundial de la tuberculosis – Informe OMS 2011
2. Lenk S, Schroeder J. Genitourinary Tuberculosis. *Curr Opin Urol* 2001;11:93-96
3. Daher EF, Silva Júnior GB, Pinheiro HCF, Oliveira TR, Vilar MLL, Alcántara KJ. Erythema induratum of Bazin and renal tuberculosis: report of an association. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2004;46:295-298.
4. Ferrie BG, Rundle JS. Genitourinary tuberculosis in patients under twenty-five years of age. *Urology* 1985;25:576–8.
5. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sanchez-Plumed J, Budia A, Jimenez-Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:518–25.
6. EAU Guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *European Urology* 48 (2005) 353-362.
7. Gocke G, Kilicarslan H, Ayan S, Tas F, Akar R, Kaya K, Gultekin EY. Genitourinary tuberculosis: a review of 174 cases. *Scand J Infect Dis* 2002;34:338-340.
8. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;53(5):377–90.
9. Warren D, Johnson JR, Johnson CW, Franklin C. Lowe: Genitourinary Tuberculosis Campbell's Urology. 8th ed. Saunders; 2002.
10. Vijayaraghavan SB, Kandasamy SV, Arul M, Prabhaja M, Dhinakaran CL, Palanisamy R. Spectrum of high-resolution sonographic features of urinary tuberculosis. *J Ultrasound Med* 2004;23:585-594.
11. Otani M, Irie S, Tsuji Y. Port site metastasis after laparoscopic nephrectomy: unsuspected transitional cell carcinoma within a tuberculous atrophic kidney. *J Urol* 1999; 162:486-487.
12. Paick J, Kim SH, Kim SW. Ejaculatory duct obstruction in infertile men. *Br J Urol Int* 2000; 85:720-724.
13. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1307-1314.
14. Shammaa MZ, Hadidy S, Al-Asfari R, Siragel-Din, MN. Urinary tuberculosis: experience of a teaching hospital in Syria. *Int Urol Nephrol* 1992;24:471-480.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud

16. Carl P, Stark L. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World J Surg* 1997;21:505–10.
17. Chapagain A, Dobbie H, Sheaff M, Yaqoob MM. Presentation, diagnosis and treatment outcome of tuberculosis-mediated tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2011;79:671.
18. Guidelines for the using the QuantiFERON® -TB Test for Diagnosing latent *Mycobacterium Tuberculosis* Infection. *MMWR* 52 (RR-2):15, 2003.
19. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine* 1974;53:377-90.
20. Teklu B, Ostrow J. Urinary tuberculosis: a review of 44 cases treated since 1963. *J Urol* 1976; 115:507-9.

TABLAS

	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
	(n=38)	(n=122)	(n=107)
	CARACTERISTICAS	GENERALES	
Edad (Años)	53.7 (22-84)	53.7 (21-97)	43.2 (20-89)
Sexo Femenino	23 (60.5%)	57(45.9%)	37 (34.6%)

	ENFERMEDADES	COMORBIDAS	
	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
Sanos	17 (44.7%)	21 (17.2%)	23 (21.5%)
Historia TB previa	3 (7.9%)	5 (4.1%)	5 (4.7%)
Diabetes mellitus	8 (21.1%)	34 (27.9%)	8 (7.4%)
VIH	2 (5.3%)	17 (13.9%)	42 (39.3%)
Neoplasia sólida	0	1 (0.8%)	0
Neoplasia hematológica	0	5 (4.1%)	0
LEG	4 (10.5%)	8 (6.6%)	13 (12.1%)
Otras enfermedades	7 (18.4%)	36 (29.5%)	21 (19.6%)

	TRATAMIENTO	INMUNOSUPRESOR	
	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
Sin tratamiento inmunosupresor	30 (78.9%)	92 (75.5%)	82 (76.6%)
Uso esteroides	5 (13.2%)	24 (19.6%)	25 (23.4%)
Inmunoterapia	0	2 (1.6%)	0
Quimioterapia	2 (5.3%)	3 (2.4%)	0
Otro	1 (2.6%)	1 (0.81%)	0

	MANIFESTACIONES	CLÍNICAS	
	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
Duración de los síntomas (meses)	9.7 (0-48)	3.9 (0-36)	3.9 (0-36)
Astenia/ Adinamia	12 (31.6%)	90 (73.8%)	85 (79.4%)
Fiebre	8 (21.1%)	97 (79.5%)	97 (90.7%)
Diaforesis	3 (7.9%)	89 (73%)	87 (81.3%)
Pérdida ponderal	7 (18.4%)	76 (57.4%)	83 (77.6%)
Dolor en flancos	9 (23.7%)	5 (4.1%)	8 (7.5%)
Hematuria	25 (65.8%)	11 (9%)	12 (11.2%)
Disuria	21 (55.3%)	4 (3.3%)	6 (5.6%)
Poliaquiuria	16 (42.1%)	3 (2.5%)	4 (3.7%)
Leucocituria estéril	21 (55.3%)	9 (7.4%)	12 (11.2%)
Tos	2 (5.3%)	94 (77%)	53 (49.5%)
Expectoración	0 (0%)	79 (64.8%)	43 (40.2%)
Hemoptoicos	0 (0%)	19 (15%)	5 (4.7%)
Exploración física anormal	13 (34.2%)	69 (56.6%)	74 (69.2%)

DIAGNÓSTICO			
	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
Diagnostico clínico	1 (2.6%)	0 (0%)	1 (0.9%)
Clinico y cultivo	30 (78.9%)	114 (93.4%)	103 (96.3%)
Solo cultivo	6 (15.8%)	1 (0.8%)	2 (1.9%)
Radiologico	0 (0%)	6 (4.9%)	0 (0%)
Clinica y radiologico	1 (2.6%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)

 AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO			
	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
BAAR positivo	4 (10.5%)	70 (57.4%)	49 (45.8%)
No tiene BAAR	16 (42.1%)	0	5 (4.7%)
Aislamiento: Complejo MTB	26 (68.4%)	53 (43.4%)	45 (42.1%)
Aislamiento: <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	9 (23.7%)	46 (37.7%)	36 (33.6%)
Aislamiento: <i>Mycobacterium Bovis</i>	3 (7.9%)	23 (18.9%)	26 (24.3%)
Tiempo de desarrollo del cultivo (días)	38 (15-90)	35 (12-123)	33.7 (13-61)

SENSIBILIDAD			
	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
Pansensible	33 (86.8%)	101 (83.5%)	83 (77.6%)
Resistencia INH	4 (10.5%)	11 (8.3%)	10 (9.3%)
Resistencia RIF	0 (0%)	1 (0.8%)	3 (2.8%)
Resistencia etambutol	0 (0%)	0	1 (0.9%)
MDR (INH+RIF)	0 (0%)	5 (4.1%)	1 (0.9%)
Resistencia estreptomycin	1 (2.6%)	4 (3.3%)	9 (8.4%)

 ESTUDIOS GABINETE			
	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
Radiografía de tórax anormal	7/18 (38.9%)	23/25 (92%)	21/30 (70%)
TAC Tórax anormal	3/3 (100%)	12/12 (100%)	16/17 (94.1%)
Urografía Excretora	10/11 (90.9%)	8/9 (88.9%)	2/2 (100%)
Ultrasonido Renal	11/15 (73.3%)	1/4 (25%)	1/2 (50%)
TAC abdomen	2/3 (66.7%)	2/2 (100%)	0/1 (0%)
Cistoscopia	1/3 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)

ESTUDIOS PARACLÍNICOS			
	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
VSG (mm/hr)	43.2 (3-104)	56.51 (2-116)	52.89 (5-112)
pH urinario	5.9 (5-7)	5.9 (5-9)	5.9 (5-8)
Leucocituria estéril	37/38 (97%)	98/119 (82.3%)	93/107 (87%)
Eritrocituria	36/38 (94.7%)	84/119 (70.5%)	73/107 (70%)
Células epiteliales	34/38 (89.1%)	83/119 (69.7%)	75/107 (70%)
Creatinina al diagnóstico (mg/dL)	1.5 (0.6-6.4)	1.3 (0.29-8.96)	0.9 (0.32-3.7)
Creatinina al término del tratamiento (mg/dL)	1.7 (0.6-6.4)	1.0 (0.3-5.9)	0.89 (0.3-5.11)
Na (mg/dL)	137 (118-148)	132 (110-145)	132 (115-144)
PPD Positivo	15/16 (93.7%)	37/42 (88%)	22/29 (75%)
Booster PPD	(0 mm) 1/43	(30 mm) 1/123	(0 mm) 1/110

TRATAMIENTO			
	GENITOURINARIA	PULMONAR	DISEMINADA
Recibió tratamiento	32/38 (84.2%)	103/122 (84.4%)	92/107 (86%)
Esquema INH+RIF+PZA+ETB	26/32 (81%)	92/103 (89%)	81/92 (88%)
Duración del tratamiento (meses)	7.7 (1-12)	7.34 (0.25-18)	9.9 (0.1-30)
Efectos adversos	4 (13.3%)	14 (16.3%)	13 (16.2%)
Recaída	0 (0%)	9 (7.3%)	4 (3.7%)
Tiempo de recaída (meses)	0	8.2 (8-37)	9 (3-24)
Pérdida en el seguimiento	28 (73.7%)	68 (55.7%)	69 (64.4%)
Tiempo de seguimiento antes de pérdida (meses)	6.4 (0.1-13)	8.5 (0.1-53)	10 (0.1-31)
Muerte en el seguimiento	1 (2.6%)	6 (4.9%)	7 (6.5%)