

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



Facultad de Medicina



VARIABLES ASOCIADAS A TRES DIFERENTES
PRESENTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDAD POR
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

TESIS PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGÍA

PRESENTA

ARTURO GALINDO FRAGA

TUTOR:

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO
DIRECTOR MÉDICO
I.N.C.M.N.S.Z.

ASESORES:

DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO
LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA, I.N.C.M.N.S.Z.

DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA,
I.N.C.M.N.S.Z.

Noviembre 2012



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
Antecedentes.	4
Justificación.	9
Hipótesis.	10
Objetivos.	10
Material y métodos.	11
Aspectos éticos y de bioseguridad.	13
Resultados.	14
Discusión.	20
Conclusiones.	25
Referencias.	26
Tablas.	29
Anexos.	
1. Presentaciones.	32
2. Operacionalización de variables.	33



RESUMEN.

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 de 1993 y diciembre de 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. A las variables clínicas y de laboratorio se les aplicó un análisis univariado. Con los datos que tuvieron significancia estadística, se construyó un modelo de regresión logística múltiple.

RESULTADOS: Encontramos 38 pacientes con tuberculosis genitourinaria, 120 pacientes con tuberculosis pulmonar y 109 con tuberculosis diseminada. Después del análisis univariado, se incluyeron para el modelo de regresión logística múltiple, entre otras, las siguientes 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. Del modelo multivariado obtenido, se reportan las variables 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.

ANTECEDENTES.

1. Tuberculosis.

En el principio de este nuevo milenio, *Mycobacterium tuberculosis*, el agente etiológico de la tuberculosis, infecta aproximadamente a la tercera parte de la población mundial. Se estima que en el año 2011, se presentaron 8.7 millones de casos nuevos (13% en personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana –VIH–) y poco más de 1.4 millones de muertes.²⁸

La tuberculosis genitourinaria es la segunda forma de tuberculosis extrapulmonar sólo precedida por la afección ganglionar y es responsable hasta del 27% de los casos de esta forma de la enfermedad (rango de 14 a 41%).¹⁻³ Su prevalencia en países en desarrollo se ha reportado en 400 casos por 100,000 habitantes.¹⁹ Es más frecuente en hombres²⁰ y se describe principalmente en pacientes inmunocomprometidos y con otras condiciones subyacentes como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o neoplasias.³

Usualmente aparece en forma secundaria a la diseminación hematógena de un foco pulmonar. La afección ocurre principalmente en los riñones y de ahí se extiende a otras regiones del tracto genitourinario, a través del contacto con orina infectada.^{1,2,3,4}

1.1 Diagnóstico.

El diagnóstico puede pasar inadvertido durante años, ya que los síntomas son menores y pueden confundirse con infecciones bacterianas comunes en vías urinarias. Los síntomas que se encuentran con más frecuencia son dolor en uno

de los flancos y síntomas urinarios bajos inespecíficos (disuria, hematuria macroscópica, poliaquiuria y nicturia).¹⁶

La sospecha de tuberculosis surge ante la falta de respuesta al tratamiento y la persistencia de los cultivos negativos en los medios habituales. Su diagnóstico no es sencillo. En un número considerable de casos, los pacientes tienen el antecedente de una infección pulmonar¹⁷, por lo se recomienda buscar de manera intencionada este dato.

A la exploración física el signo reportado con más frecuencia en casos avanzados es una mayor consistencia del área del flanco del lado afectado. En los pacientes con manifestaciones iniciales, la presencia de fiebre es el signo más consistente.¹⁶

En base de los exámenes paraclínicos, la idea de afección renal por tuberculosis surge en pacientes en los cuales se encuentra en el examen general de orina piuria, y en quienes los cultivos para microorganismos piógenos son repetidamente negativos.² Cuando se utilizan medios especiales, sólo alrededor del 30% de los pacientes tendrán cultivo positivo para la micobacteria.¹⁸

El estudio de imagen realizado con más frecuencia es la urografía excretora. Cerca del 90% de los pacientes tienen exámenes anormales. Esta gran proporción de estudios radiológicos alterados indica que la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada.¹⁹ 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.²

En los últimos años también se han comenzado a utilizar con cierta frecuencia el ultrasonido y la tomografía axial computarizada. El ultrasonido encuentra mayores cambios y es más útil en casos avanzados.²² En él, las zonas en las que se observan mayor afección son los sitios anatómicamente estrechos, como el infundíbulo de los cálices, la unión ureteropélvica y la unión ureterovesical.²²

La tomografía es más útil para demostrar anomalías en riñones no funcionales y extensión extra renal de la tuberculosis. Se encuentran calcificaciones renales en más del 50% de los casos; el patrón incluye focos curvilíneos y punteados, distribución lobar y en algunos casos, al riñón entero. Ocasionalmente se observan cálculos en el sistema colector. En los ureteros, es frecuente encontrar áreas múltiples de estenosis, con dilatación proximal a ellas. La estenosis es más frecuente en el tercio distal. También se observan fibrosis, engrosamiento de la pared y ulceración. En los sistemas colectores pueden hallarse varios patrones de caliectasis, como caliectasis focal, caliectasis sin dilatación pélvica e hidronefrosis generalizada. Otros hallazgos frecuentes son cicatrices en el parénquima y lesiones de baja densidad en él.²³ En vejiga el hallazgo característico es una capacidad disminuida y el engrosamiento de las paredes.²³

En algunos pacientes se llega al diagnóstico por estudios endoscópicos. La cistoscopia reporta cistitis en parches (40%), capacidad vesical disminuida (35%), y mucosa con tejido de granulación y lesiones en grano de mijo (30%).¹⁸

1.2 Tratamiento.

El tratamiento es el mismo que el de la enfermedad diseminada, y en pacientes sin secuelas crónicas, es médico únicamente, con base en cuatro

fármacos (isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol), siguiendo los lineamientos establecidos para tuberculosis pulmonar.^{14,16}

Anteriormente, la cirugía era una práctica común, e incluso se llegó a considerar parte indispensable del tratamiento. Actualmente ha dejado de tener un papel predominante, y sólo está indicada en el caso de algunas complicaciones (abscesos, obstrucción uretral).¹⁷ Las intervenciones quirúrgicas más frecuentes que se reportan son nefrectomía unilateral, nefrectomía parcial, cistoplastia, dilatación ureteral y reconstrucción ileal del uretero.¹⁸

1.3 Pronóstico.

En la enfermedad que evoluciona sin tratamiento, los pacientes desarrollan secuelas graves como insuficiencia renal, estenosis ureteral, abscesos secundarios, exclusión renal, microcisto y hemorragia.¹

Una complicación rara – se han descrito 5 casos –, es el desarrollo de tumores, principalmente de células transicionales.¹⁷

Con tratamiento, las complicaciones mencionadas son raras, e incluso, la alteración de la función renal de los casos tempranos remite completamente.

1.4 Tuberculosis urinaria y tuberculosis pulmonar.

Sólo entre el 8 y 10% de los pacientes con tuberculosis urinaria tienen en forma concomitante tuberculosis pulmonar.²⁰

Sólo una tercera parte de los pacientes tienen una radiografía de tórax anormal.²

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y el patrón de susceptibilidad de los aislados de *Mycobacterium tuberculosis* de muestras de orina en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en un período de 18 años, y determinar cuales de esas características se asociaban con esta presentación, al compararlo con otras dos formas de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN.

La tuberculosis es una crisis mundial para los sistemas de salud. Los esfuerzos realizados para su control no han tenido el resultado esperado en algunas comunidades, ya que las herramientas para su prevención no son completamente eficaces, el diagnóstico en las etapas tempranas, que facilitaría medidas para evitar su transmisión, no es exacto, y el tratamiento para los enfermos tiene desventajas como la frecuencia de efectos adversos y su duración, lo que dificulta el apego.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son diversas. Dada su vía de entrada, las relacionadas con pulmón son las encontradas con mayor frecuencia, aunque la enfermedad prácticamente puede desarrollarse en cualquier órgano, a través de diseminación linfática o hematógena. Después de esta localización, los ganglios linfáticos y el sistema genitourinario son los más afectados.

El diagnóstico de la afección genitourinaria, es difícil, ya que las manifestaciones clínicas son vagas en un principio. Las secuelas sin tratamiento llegan a ser graves y la mortalidad, alta. Es por ello importante encontrar indicadores clínicos y paraclínicos útiles para el diagnóstico oportuno y facilitar la elección de aquellos pacientes que requieren un abordaje diagnóstico más detallado.

HIPOTESIS.

Existen manifestaciones clínicas y cambios en estudios paraclínicos en los pacientes con tuberculosis urinaria que sirven para inferir en forma temprana esta variedad de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL.

Comparar un grupo de variables clínicas, y de estudios de laboratorio y gabinete, útiles en el diagnóstico de pacientes con tuberculosis pulmonar, genitourinaria y diseminada.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Describir las características clínicas y paraclínicas de un grupo de paciente con tuberculosis pulmonar, genitourinaria y diseminada.
2. Determinar las variables asociadas con mayor fuerza a cada una de estas presentaciones.

MATERIAL Y METODOS.

Se identificaron todos los casos de tuberculosis urinaria diagnosticados por desarrollo de *M tuberculosis* en cultivo de orina, que se presentaron en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre 1993 y 2011. Encontramos que en la mitad de estos pacientes, también se obtuvo aislamiento en por lo menos una región anatómica no relacionadas, por lo que los agrupamos por separado. Asimismo, se obtuvieron los resultados de aislamientos en muestras respiratorias (expectoración, lavado bronquioalveolar, biopsia pulmonar), durante el mismo período de tiempo.

De estos pacientes, incluimos en el estudio sólo aquellos casos en que fue posible revisar el expediente. Obtuvimos variables demográficas, antecedentes de comorbilidad, manifestaciones clínicas, información referente al tratamiento y evolución, así como de la identificación y susceptibilidad a fármacos contra tuberculosis de los aislados clínicos.

Registramos de los pacientes en quienes se había realizado intradermorreacción con derivado proteico purificado (PPD), la lectura de la prueba cutánea. Esta se reporta en base al diámetro de la induración. Se interpretó como positiva cuando se encontró una induración igual o mayor de 5 mm en los pacientes con infección por VIH, receptores de trasplante y pacientes tratados con dosis altas de esteroides (igual o más de 15 mg de prednisona o su equivalente por más de 1 mes), y una induración igual o mayor de 10 mm en el resto de los pacientes.⁵⁻⁸

La interpretación de los estudios radiológicos se llevó a cabo en el Departamento de Radiología, por un médico especialista que contaba con una breve descripción de los síntomas del paciente y la impresión clínica, sin información sobre los aislados microbiológicos.

Métodos microbiológicos.

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 semi cuantitativo y variedad termoestable), reducción de nitratos e inhibición de crecimiento por NAP (*p*-nitro- α -acetil-amino- β -hidroxi-propiofenona).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).

Análisis estadístico.

Los datos se describen utilizando proporciones para las variables categóricas y con medianas y valores mínimo-máximo para las variables continuas, a las que se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para evaluar su distribución. Para evaluar la diferencia entre grupos, para las primeras se utilizó prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, y para las últimas, ya que su distribución fue no normal, prueba de Kruskal-Wallis para rangos, considerando como significativo un valor de $p < 0.05$. En el caso de las variables categóricas, cuando se hicieron comparaciones entre grupo, se ajustó el análisis de acuerdo con el proceso de Bonferroni. Las variables que alcanzaron significancia en el análisis univariado, se utilizaron para construir un modelo de análisis multivariado, utilizando la prueba de regresión logística múltiple.

Aspectos éticos y de bioseguridad.

Se sometió el estudio a valoración por el Comité de Ética del Instituto, considerando que siendo un estudio de bajo riesgo y retrospectivo, no requiere de la firma de un Consentimiento Informado específico por parte de los sujetos incluidos. Los investigadores garantizamos absoluta confidencialidad de la información, manejando esta a través de una base de datos codificada, de acceso restringido, y sin que exista posibilidad de trazabilidad de la información a la persona en lo particular.

En relación a los estudios microbiológicos, todos los cultivos se trabajaron de forma estricta en el área de bioseguridad nivel 3 del Laboratorio de Microbiología del Instituto.

RESULTADOS.

A.- Serie de Casos.

En la base de datos electrónica encontramos reportados 38 cultivos de orina con desarrollo de *M tuberculosis*. Reportamos 120 pacientes con tuberculosis pulmonar y 109 con tuberculosis diseminada, definida como aislamiento en más de un sitio anatómico. En total, describimos las características de 267 pacientes con diagnóstico de enfermedad por tuberculosis, confirmada por cultivo positivo.

B.- Características Demográficas y Comorbilidades (Tabla 1.1).

Los pacientes con tuberculosis diseminada fueron más jóvenes al compararlos con los otros dos grupos, con una mediana de edad de 40 años ($p < 0.001$). No hubo diferencia en el género de los pacientes entre los grupos.

Sólo 14 pacientes de todo el grupo tuvieron el antecedente de tuberculosis diagnosticada antes del evento actual. De ellos, 3 (7.9% del total de su grupo) pacientes presentaron tuberculosis genitourinaria, 5 (4.1%) tuberculosis pulmonar y 6 (5.5%) diseminada, sin que las proporciones sean estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.6$). La presentación de tuberculosis previa más frecuente fue pulmonar (3 casos). Otras formas que se presentaron fueron ósea, genitourinaria y diseminada. El tiempo entre el primer y el segundo cuadro tuvo una mediana de 4 años, con un intervalo de 3 a 11 años. De los pacientes con tuberculosis genitourinaria, uno había tenido tuberculosis diseminada, otro tuberculosis pulmonar y uno tuberculosis genitourinaria.

En relación con el antecedente de enfermedades comórbidas, es importante resaltar que en los pacientes con tuberculosis diseminada, la proporción de pacientes con diabetes mellitus fue del 6.4%, menor que en los otros dos grupos

($p < 0.05$, χ^2 con ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples). En este mismo grupo, fue mayor el número de pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (37.6%).

C.- Manifestaciones clínicas y alteraciones de estudios de laboratorio (Tablas 1.1 y 1.2).

Tuberculosis genitourinaria.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, los pacientes con tuberculosis genitourinaria presentaron con mayor frecuencia síntomas de irritación en vías urinarias bajas, como hematuria -referida por el paciente- (65.8%), disuria (55.3%) y poliaquiuria (42.1%). Otras manifestaciones clínicas reportadas fueron fiebre, pérdida de peso y dolor en flancos (alrededor de 20% para cada una). Los estudios paraclínicos con alteración encontrados en estos pacientes fueron leucocituria (60.5%), eritrocituria (71.1%), elevación de creatinina sérica al diagnóstico (con mediana de 1.2 mg/dL), y en aquellos pacientes en quienes se realizó ($n=16$), intradermoreacción con PPD positiva (93.8%). Este grupo de pacientes fue el que tuvo una mayor duración de síntomas antes del diagnóstico, con una mediana de 4.5 meses, pero con eventos en los que pasaron hasta 48 meses para que se llegara a éste.

En los estudios de gabinete de este grupo, se observó alteración en 88.9% de los estudios de urografía excretora que se solicitaron ($n=9$). Asimismo, aunque fueron pocos pacientes ($n=3$) a los que se realizó estudio tomográfico de tórax, se observó que el 100% de las imágenes reportó alguna lesión compatible con primoinfección por tuberculosis, lo que contrasta con sólo el 39% de las alteraciones observadas en el telerradiografía de tórax ($n=18$). Todas las tomografías de abdomen ($n=2$) solicitadas en este grupo reportaron alteraciones compatibles con el diagnóstico. El 75% de los estudios de ultrasonidos fueron anormales ($n=15$).

Las alteraciones encontradas con más frecuencia en estos estudios fueron distorsión de cálices, disminución del tamaño del riñón, hidronefrosis y microcisto.

Tuberculosis pulmonar.

Como síntomas, los pacientes con tuberculosis pulmonar presentaron fiebre (80.8%) y tos (75.8%), como síntomas predominantes. Les siguieron diaforesis nocturna (74.2%), pérdida de peso (58.8%) y expectoración (62.5%), astenia/adinamia (73.3%). La manifestación más clara para diferencias esta presentación en comparación con los otros dos grupos, fue el reporte de hemoptoicos (15%). De las manifestaciones extrapulmonares, la más frecuente fue hematuria (9.2%).

En los estudios de laboratorio, se solicitó intradermorreacción con PPD a 42 pacientes, de los cuales el 88% fue positivo.

Con respecto a los estudios de gabinete, de las radiografías de tórax que se pudieron revisar, esta fue anormal en el 92% de los pacientes (n=25). Todos los estudios tomográficos de tórax mostraron alteración (n=12). Llama la atención que en 25% de los ultrasonidos renales realizados en este grupo por alguna otra causa (n=25), se observaron cambios morfológicos diversos, aun cuando nunca se comprobó afección en este sitio.

En los estudios de tórax las alteraciones más frecuentes fueron cavitación, derrame y engrosamiento pleural, micronodulaciones y consolidación.

Tuberculosis diseminada.

En este grupo los síntomas predominantes fueron fiebre (89%), astenia/adinamia (79.8%), tos (51.4%) y pérdida de peso (76.1), diaforesis nocturna (79.8), expectoración (43.1%). De los síntomas urinarios, la hematuria

alcanzó un 11%. De los exámenes de laboratorio revisados, el 75.9% (n=29), tuvieron una intradermoreacción positiva al PPD.

Los estudios radiográficos reportaron una radiografía de tórax anormal en 70% de los casos. Se revisaron diecisiete estudios de tomografía de tórax en este grupo, 94.1% con alguna alteración. Se realizaron 2 estudios de urografía excretora, encontrando alteraciones en todos ellos.

En las tablas 1.1 y 1.2 se resumen las principales características de los pacientes, comparando los 3 diferentes grupos.

D. Características de la Microbiología de los Aislamientos y del Tratamiento (Tabla 2).

Sensibilidad de los aislados y tratamiento.

En su patrón de sensibilidad, la mayoría de los aislados clínicos fueron susceptibles a los antituberculosis de primera línea, (isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomycin) -, con una proporción entre 78% en los casos de tuberculosis diseminada, hasta 86.6%, en los casos de tuberculosis genitourinaria (p=0.4). Se documentaron 5 casos de tuberculosis multidrogorresistente (MDR, resistencia a isoniazida y rifampicina), 4 en el grupo de tuberculosis pulmonar y un caso de tuberculosis diseminada (1.8% del total de aislamientos).

Los pacientes recibieron tratamiento con diferentes combinaciones de antituberculosis, con una mediana de 6 meses para la enfermedad genitourinaria y pulmonar, y 12 meses para la diseminada (con un máximo de 30 meses). En quienes tenemos registro del tratamiento – vale la pena aclarar que no lo tenemos en el 100% de los sujetos, ya que muchos son referidos al primer nivel de atención u otros centros que marca el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, y en ocasiones ya no regresan a seguimiento a nuestro Instituto –, el 81.2% de los

pacientes con tuberculosis genitourinaria recibieron tratamiento con las drogas de primera líneas (isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol), 86.4% de los pacientes con tuberculosis pulmonar y 88.4% de los pacientes con tuberculosis diseminada. En los esquemas en se utilizó otro fármaco, la mayoría incluyó una quinolona.

Al parecer, el tratamiento fue bien tolerado en alrededor del 80% de los sujetos de los que se tiene registro de este evento en el expediente, sin existir diferencia entre los tres grupos clínicos para esta variable.

E. Variables asociadas con los diferentes tipos clínicos de tuberculosis.

Análisis estadístico multivariado.

Los resultados del análisis univariado se comentaron arriba y se reportan en las Tablas 1.1, 1.2 y 2.

Incluimos en el modelo multivariado todas aquellas variables clínicas con significancia estadística. Decidimos no incluir en este modelo los estudios de laboratorio, ya que el número de sujetos que contaban aquellos que fueron significativos en el modelo univariado, es muy bajo, lo cual comprometía la solidez del modelo, obteniendo coeficientes de Cox y Snell/Nagelkerke extremadamente bajos.

En la Tabla 3 se muestran los resultados de este modelo. Incluimos las siguientes variables: edad, género, diabetes mellitus, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), duración de los síntomas, fiebre, diaforesis, pérdida de peso, astenia/adinamia, dolor en flancos, tos, expectoración, hemoptoicos, disuria, poliaquiuria y hematuria. Después de 11 iteraciones, el modelo alcanzo una pseudoR² de 0.4.

Tomando como grupo referente al de tuberculosis pulmonar, la característica que confirió mayor riesgo para tuberculosis genitourinaria fue la disuria, con una RM 5.01 (1.62-9.5), $p=0.03$. La diaforesis nocturna se comportó como un factor de menor asociación con tuberculosis genitourinaria (RM -2.5 [-4.9 - - 0.14], $p=0.04$). Con ese mismo referente, la comparación con tuberculosis diseminada presentó como variables de menor asociación la edad, con una RM -0.03 (-0.05 - - 0.01), $p=0.004$ y la diabetes mellitus (RM -1.4 [-0.24 - -0.45], $p< 0.001$).

DISCUSION.

En este período de 19 años, nuestra institución diagnosticó y atendió a 38 pacientes con tuberculosis genitourinaria, confirmada por cultivo.. Este número la coloca, como en otros países, como la tercera forma más frecuente de tuberculosis, después de la pulmonar y la diseminada. Es una serie importante, considerando las reportadas en países con una incidencia mayor de tuberculosis que en nuestro país.¹⁰⁻¹²

En este estudio reportamos las características clínicas y de laboratorio de estos pacientes. Nos permite recordar que este problema constituye una importante causa de morbilidad que puede ser resuelta si es diagnosticada y tratada de manera adecuada.

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 mediana 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 esto con la mayoría de las series.^{4,10-13}

En nuestro trabajo, además comparamos las características de este grupo de pacientes, con aquellos que presentaron tuberculosis pulmonar y diseminada. Algunas características clínicas deben comentarse, como una menor edad en el grupo de pacientes con tuberculosis diseminada, y la mayor proporción de mujeres en el grupo de genitourinaria.

Entre las enfermedades comórbidas, llama la atención la importancia del antecedente de diabetes mellitus en los pacientes con tuberculosis pulmonar. La proporción de esta enfermedad es un 30% mayor en estos pacientes que en quienes desarrollaron tuberculosis genitourinaria, y un poco menos de cinco veces que quienes se presentaron con tuberculosis diseminada. En este último grupo,

como se ha reportado, la coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana es frecuente en nuestra población (34.6%).

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 de estos casos. En nuestros pacientes, ésta semeja mucho a lo reportado en la literatura, 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 una quinta parte de ellos.

En relación a las anormalidades 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 de tuberculosis genitourinaria.¹⁰⁻¹²

De las herramientas de diagnóstico, llama la atención que la intradermorreacción con PPD sólo se realizó en 50% de los pacientes (n=16) con tuberculosis genitourinaria, y entre el 30y 40% de los pacientes con infección diseminada (n=29) y pulmonar (n=42). Si bien existen muchos factores que no podemos determinar dada la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, da la impresión que es infrautilizada, ya que fue positiva en 93.6% de los casos de

tuberculosis genitourinaria, en el 88% de los casos de tuberculosis pulmonar y en el 75.9% de los de tuberculosis diseminada. Los datos anteriores sugieren que es una herramienta diagnóstica importante, a pesar de las limitaciones que tiene. Otros autores también han observado una alta proporción de positividad a la prueba¹², lo que asociado a su disponibilidad en nuestro medio, debería impulsar su uso como apoyo diagnóstico.^{4,11}

En cuanto al tamaño de la induración, que se ha propuesto en algunos reportes como indicador de enfermedad más grave, encontramos que cerca de la mitad de los pacientes con tuberculosis pulmonar o diseminada tuvieron induración por arriba de la media, aunque no se encontró diferencia estadística con el grupo de tuberculosis genitourinaria.

En relación a los estudios de laboratorio, desafortunadamente el número de sujetos que contaba con la mayor parte de estos, es bajo, lo que impidió que se pudieran incluir en un modelo multivariado que fuera sólido. Sin embargo, basados en los resultados del análisis univariado, existen algunos puntos de interés.

Cómo es de esperarse, la mayoría de las alteraciones en el examen general de orina, como hematuria microscópica y leucocituria, y particularmente ésta última, se encontraron en los pacientes del grupo de tuberculosis genitourinaria, seguidos de los pacientes con tuberculosis diseminada.

A pesar de la noción de una mayor frecuencia de hiponatremia en tuberculosis pulmonar, en nuestra serie, este hallazgo fue más frecuente en los pacientes con tuberculosis diseminada.

La mayor parte de los casos de tuberculosis extrapulmonar parece ser por reactivación. Esta idea se refuerza al haber encontrado que una proporción importante de los pacientes con tuberculosis genitourinaria y diseminada, tenía

evidencia radiológica de infección por tuberculosis, aun cuando no hubiera registro de clínica que sugiriera en sus antecedentes infección activa en este sitio.^{4,10-12}

La comprobación microbiológica de la tuberculosis en nuestro Laboratorio de Microbiología se obtuvo en una media de 31 días, lo cual es menor al tiempo reportado por otros autores^{4,11} reafirmando la optimización en la recuperación de micobacterias que se obtiene con la combinación de medios de cultivo automatizado en fase líquida con los medios tradicionales en medio de cultivo sólido, como es llevado a cabo en nuestra Institución.

En concordancia a otros reportes del grupo de investigación de este Instituto, se encontró que en el grupo de tuberculosis diseminada, una proporción importante de los casos fue causada por *Mycobacterium bovis* (alrededor del 25%), que puede estar en relación a un comportamiento biológico diferente de este tipo de cepas. Además, debemos comentar que posiblemente en los primeros años de esta serie, la frecuencia de este microorganismo se encuentre infravalorada, ya que no se hacía identificación hasta especie.

En relación al patrón de resistencia de estas cepas, no es diferente a lo reportado en otros centros del país. La resistencia a por lo menos uno de los antituberculosis de primera línea se documentó en alrededor del 20% de los casos, sin diferencia entre las presentaciones clínicas. La resistencia más frecuentemente encontrada, alrededor del 10%, fue a isoniazida, seguida de estreptomycinina. Sólo se encontraron 4 casos de tuberculosis multidrogorresistente (1.5%).

En el análisis multivariado, construimos el modelo sólo con las características clínicas. Algunas de las variables perdieron significancia estadística, probablemente por el número pequeño para estas pruebas estadísticas, del grupo de pacientes con tuberculosis urinaria. Sin embargo, de las variables asociadas a un mayor riesgo entre las diferentes formas clínicas (Tabla

3), llama la atención el mayor riesgo para tuberculosis pulmonar que confiere la diabetes mellitus al comparar a estos sujetos con los que presentaron tuberculosis diseminada, y a la fuerte asociación de disuria para la tuberculosis genitourinaria.

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. Ya hemos comentado el impacto que ha tenido en nuestro análisis el no contar con un grupo de estudios paraclínicos de forma homogénea entre los grupos.

En conclusión, es importante considerar a la tuberculosis urinaria 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. Es importante considerar que en los casos de tuberculosis diseminada, que el cultivo de orina puede ser una herramienta diagnóstica de utilidad.

CONCLUSIONES:

Las diferentes formas clínicas de tuberculosis revisadas en este grupo de pacientes presentaron una proporción de manifestaciones clínicas diferentes entre cada una de ellas.

Algunas de estas manifestaciones podrían utilizarse para el diagnóstico clínico temprano.

Las alteraciones del sedimento urinario son más frecuentes en los pacientes con tuberculosis genitourinaria, y las manifestaciones sistémicas son esporádicas, al contrario de lo que sucede en la tuberculosis diseminada. Los paciente con tuberculosis pulmonar, además de estas últimas, presentan las clásicas manifestaciones respiratorias descritas para esta enfermedad.

En los antecedentes, la diabetes mellitus parece conferir mayor riesgo para tuberculosis pulmonar; la infección con virus de la inmunodeficiencia humana, para tuberculosis diseminada.

La tuberculosis diseminada es frecuentemente causada por *Mycobacterium bovis*, lo cual podría tener implicaciones en el tratamiento.

En nuestro medio, el patrón de resistencia de los aislamientos, aun muestra una baja prevalencia de tuberculosis multidrogorresistente.

REFERENCIAS.

1. Carl P, Stark L. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World J Surg* 1997;21:505-10.
2. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1307-1314.
3. Wise GJ, Marella VK. Genitourinary manifestations of tuberculosis. *Urol Clin of N Am* 2003; 30: 111-121.
4. Narayana A. Overview of renal tuberculosis. *Urology* 1992;3:231-237.
5. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:Suppl:S221-S247.
6. Hernandez-Cruz B, Ponce-de-Leon-Rosales S, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon-Garduno A, Diaz-Jouanen E. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. *Clinical & Experimental Rheumatology* 1999;Jan-Feb;17(1):81-87.
7. Hernández-Cruz BE, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León-Rosales S, Ponce-de-León LA, Díaz-Jouanen E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case series. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 1999;May-Jun;17(3):289-96.
8. Hernández-Hernández E, Alberú J, González-Michaca L, Bobadilla-del Valle M, Correa-Rotter R, Sifuentes-Osornio J. Screening for tuberculosis in the study of the living renal donor in a developing country. *Transplantation* Submitted for publication.
9. Pfyffer GE, Palicova F. *Mycobacterium*: General Charactersitis, Laboratory Detecton and Staining Procedures. In Versalovic, J (Ed) *Manual of Clinical Microbiology*. 10th Ed. ASM Press. 2011.
10. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine* 1974;53:377-90.
11. García-Rodríguez JA, García Sánchez JE, Muñoz Bellido JL, Montes Martínez I, Rodríguez Hernández J, Fernández Gorostarzu JH, Urrutia Avisrro M. Genitourinary tuberculosis in Spain: review of 81 cases. *Clin Infect Dis* 1994;18:557-61.
12. Teklu B, Ostrow J. Urinary tuberculosis: a review of 44 cases treated since 1963. *J Urol* 1976; 115:507-9.

13. Ferrie B, Rundle J. Genitourinary tuberculosis in patients under twenty-five years of age. *Urology* 1982; 25:576-8.
14. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud
15. Gibson M, Puckett M, Shelly M. Renal tuberculosis. *Radiographics* 2004;24:251-256.
16. 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.
17. Lenk S, Schroeder J. Genitourinary tuberculosis. *Curr Opin Urol* 2001;11:93-95.
18. 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.
19. Hemal AK, Gupta NP, Rajeev TP, Kumar R, Dar L, Seth P. Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture. *Urology* 2000;56:570-574.
20. Nzerue C, Drayton J, Oster R, Hewan-Lowe K. Genitourinary tuberculosis in patients with HIV infection: clinical features in an inner-city hospital population. *Am J Med Sci* 2000;320:299-203.
21. Richens J. Genital manifestations of tropical diseases. *Sex Transm Infect* 2004;80:12-17.
22. 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.
23. Wang LJ, Wong YC, Chen CJ, Lim KE. Pictorial essay. CT features of genitourinary tuberculosis. *J Com Assist Tom* 1997;21:254-258.
24. 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.
25. Sinan T, Sheikh M, Ramadan S, Sahwney S, Behbehani A. CT features in abdominal tuberculosis: 20 years experience. *BMC Medical Imaging* 2002;2:3.

26. Raviglione MC The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis*. 2003;83:4-14.

27. Chapagain A, Dobbie H, Sheaff M, Yaqoob MM. Presentation, diagnosis and treatment outcome of tuberculosis-mediated tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2011;79:671.

28. WHO. Global Tuberculosis Report 2012.

TABLAS.**Tabla 1.1. Características clínicas y de laboratorio.**

	Genitourinaria (n=38)	Pulmonar (n=120)	Diseminada (n=109)	<i>p</i>
Demográficos				
Edad (años)	53.5 (22-84)	53 (21-97)	40 (20-80)	<0.001 [‡]
Género Hombres	15 (39.5)	8(54.2)	71 (65.4)	0.01
Mujeres	23 (60.5)	55 (45.8)	38 (34.6)	
Enfermedades comórbidas				
Diabetes mellitus	8 (21.1)	35 (29.2)	7 (6.4)	0.001
Lupus eritematoso	4(10.5)	8 (6.6)	13 (12.1)	0.3
Infección por VIH	2(5.3)	18 (15.0)	41 (37.6)	<0.001
Tratamiento inmunosupresor	3 (12)	3 (11.1)	5 (16.1)	0.833
Manifestaciones clínicas				
Duración de síntomas (meses)	4.5 (0-48)	2 (0-36)	2 (0-36)	<0.001 [‡]
Fiebre	8 (21.1)	97 (80.8)	97 (89.0)	<0.001
Diaforesis	3 (7.9)	89 (74.2)	87 (79.8)	<0.001
Pérdida de peso	7 (18.4)	70 (58.8)	83 (76.1)	<0.001
Astenia/adinamia	12 (31.6)	88(73.3)	87 (79.8)	<0.001
Dolor en flancos	9 (23.7)	5 (4.2)	8 (7.3)	0.001
Tos	2 (5.3)	91 (75.8)	56 (51.4)	<0.001
Expectoración	0 (0)	75 (62.5)	47 (43.1)	<0.001
Hemoptoicos	0 (0)	18 (15.0)	6 (5.5)	0.005
Disuria	21 (55.3)	4 (3.3)	6 (5.5)	<0.001
Poliaquiuria	16 (42.1)	3 (2.5)	4 (3.7)	<0.001
Hematuria	25 (65.8)	11 (9.2)	12 (11.0)	<0.001

 χ^2 ; [‡] Kruskal-Wallis

Tabla 1.2. Características clínicas y de laboratorio.

	Genitourinaria (n=38)	Pulmonar (n=120)	Diseminada (n=109)	<i>p</i>
Estudios paraclínicos				
PPD +	15/16 (93.8)	37/42 (88)	22/29 (75.9)	0.2
pH urinario	6 (5-7)	6 (5-8)	6 (5-9)	0.5 [‡]
Leucocituria + (> 6 leucocitos/campo)	23/38 (60.5)	28/117 (23.9)	34/109 (31.2)	<0.001
Eritrocituria + (> 3 eritrocitos/campo)	27/38 (71.1)	41/117 (35.0)	37/109 (33.9)	<0.001
Células epiteliales (> 3 células/campo)	5/38 (13.2)	17/117 (14.5)	15/109v(13.8)	0.9
Na sérico (mEq/L)	139 (118-148)	134 (110-145)	133 (115-143)	<0.001 [‡]
Creatinina (mg/dL)	1.2 (0.6-6.4)	0.8 (0.3-5.9)	0.8 (0.3-5.1)	0.01 [‡]
VSG (mm/h)	43.5 (3-104)	53 (2-108)	47 (5-116)	0.4 [‡]
Estudios de gabinete				
Rx tórax anormal	7/18 (38.9)	23/25 (92)	21/30 (70)	0.001
TAC tórax anormal	3/3 (100)	12/12 (100)	16/17 (94.1)	0.6
Urografía excretora	8/9 (88.9)	-	2/2 (100)	0.6
USG anormal	11/15 (73.3)	1/4(25)	1/2 (50.0)	0.2
TAC abdomen anormal	2/2 (100)	-	0/1 (0)	0.3
Cultivo				
Tiempo para desarrollo (días)	30.5 (15-90)	31 (12-123)	31 (13-61)	0.3 [‡]
<i>Mycobacterium bovis</i>	3 (5.9)	21 (17.5)	27 (24.8)	0.06

χ^2 ; [‡] Kruskal-Wallis

Tabla 2. Sensibilidad de los aislamientos de *M tuberculosis* y características del tratamiento.

	Genitourinaria (n=38)	Pulmonar (n=120)	Diseminada (n=109)	<i>p</i>
Sensibilidad				
Pansensible	33 (86.6)	99 (83.2)	85 (78.0)	0.4
Resistencia a INH	4 (10.5)	10 (8.4)	10 (9.2)	
Resistencia a RIF	0 (0)	1 (0.8)	3 (2.8)	
Resistencia a ETB	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	
Resistencia a SPM	1 (2.6)	4 (3.4)	9 (8.3)	
MDR	0 (0)	4 (4.2)	1 (0.9)	
Tratamiento				
Esquema INH+RIF+PZA+ETB	26/32 (81.2)	89/103 (86.4)	84/92 (88.4)	0.2
Efectos adversos	4/30 (13.3)	14/83 (16.9)	13/83 (15.7)	0.9
Duración del tratamiento (meses)	6 (1-12)	6 (0.25-18)	12 (0.1-30)	<0.001 [‡]

INH: isoniazida, RIF: rifampicina, PZA: pirazinamida, ETB: etambutol, SPM: estreptomina, MDR: resistencia a INH+RIF
 χ^2 ; [‡] Kruskal-Wallis

Tabla 3. Factores asociados a tuberculosis genitourinaria y diseminada. Análisis multivariado

	<i>Pulmonar</i> [*]	
	Genitourinaria	Diseminada
Edad	-	-0.03 (-0.05 - -0.01), 0.004
Diabetes mellitus	-	-1.4 (-0.24- -0.45), <0.001
Diaforesis	-2.5 (-4.9 - -0.14), 0.04	-
Disuria	5.01 (1.62- 9.5), 0.03	-

*Grupo de referencia
 Regresión logística múltiple
 Razones de momios (IC95%), *p*



XXXI Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica
XI Congreso de la Asociación Mexicana para el Estudio de las Infecciones Nosocomiales



“Premio Gerhard Domagk”

Otorga 3° Lugar
Investigación Clínica en Infectología

Cartel n°: **B06**

Título: Variables asociadas a tres diferentes presentaciones clínicas de infección por *Mycobacterium tuberculosis*: un análisis multivariables.

Autores: GALINDO-FRAGA A*, MOSQUEDA-GOMEZ JL, CERVANTES C, BOBADILLA DEL VALLE M, CHAVEZ MAZARI B, GABILONDO NAVARRO F1, PONCE DE LEON GARDUÑO LA, RUIZ-PALACIOS GM y SIFUENTES OSORNIO J. Departamento de Infectología y Dirección General¹, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, “S.Z.”.

Monterrey, 15 de Julio de 2006


Dr. Sergio Esparza Ahumada
PRESIDENTE AMIMC, A.C.


Dra. Irma Rivera Morales
PRESIDENTE AMEIN, A.C.

Presentación en XXXI Congreso Anual AMIMC – Monterrey 2006.

ANEXO 1.

ANEXO 2.

Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIONES			
	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	CATEGORÍA/ESCALA	
Edad	Años de vida cronológica	Edad del paciente en años	Cuantitativa discreta	Años
Género	Género del paciente	Género del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	0. Femenino 1. Masculino
Diabetes mellitus	Diagnóstico de DM	Pacientes con glucemia mayor de 126 mg/dL en ayuno	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Lupus eritematoso generalizado	Diagnóstico de LEG	Diagnóstico de LEG por reumatólogo	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Infección por VIH	Infección por VIH	Dos determinación de anticuerpos anti-VIH por ELISA	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Tratamiento inmunosupresor	Uso de inmunosupresores	Uso de más de 15 mg de prednisona (o su equivalente) por más de 30 días	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Duración de los síntomas	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.	Meses transcurridos	Cuantitativa continua	Meses
Pérdida de peso	Pérdida involuntaria de más de 10% del peso corporal	Reporte en el expediente de pérdida de peso	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Astenia/adinamia	Falta de energía o vigor	Reporte en el expediente de este síntoma	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Dolor en flancos	Dolor en la región infraescapular o en flancos del abdomen	Reporte en el expediente de este síntoma	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Tos	Contracción espasmódica, repentina y a veces repetitiva de la cavidad torácica que resulta en una liberación violenta del aire de los pulmones produciendo un sonido característico	Reporte en el expediente de este síntoma	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Expectoración	Expulsión de flema, generalmente acompañando a la tos	Reporte en el expediente de este síntoma	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Hemoptoicos	Expectoración con rasgos de sangre	Reporte en el expediente de este síntoma	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Disuria	Micción difícil o dolorosa	Reporte en el expediente de este síntoma	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Poliaquiuria	Micción frecuente, de volumen menor al normal	Reporte en el expediente de este síntoma	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Hematuria	Micción con sangre	Reporte en el expediente de este síntoma	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
PPD +	Reacción de hipersensibilidad tipo IV con la aplicación de derivado proteico purificado por vía intradérmica	Induración de > 10 mm en inmunocompetentes, > 5 mm en inmunocomprometidos	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
pH urinario	Logaritmo negativo de la actividad de los iones hidrógeno en orina	Determinación colorimétrica por tira reactiva reportada en el expediente	Cuantitativa continua	Numérica
Leucocituria +	Número de leucocitos en	Presencia de > de 10	Cualitativa	0. No

	sedimento urinaria	células por campo a un aumento de 320 diámetros en el estudio del sedimento urinario	nominal dicotómica	1. Sí
Eritrocituria +	Número de eritrocitos en sedimento urinario	Presencia de > de 5 células por campo a un aumento de 320 diámetros en el estudio del sedimento urinario	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Células epiteliales	Número de células epiteliales en sedimento urinario	Presencia de > de 10 células por campo a un aumento de 320 diámetros en el estudio del sedimento urinario	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Na sérico	Concentración de sodio en suero	Concentración de sodio en suero	Cuantitativa continua	mEq/dL
Creatinina	Concentración de creatinina en suero	Concentración de creatinina en suero	Cuantitativa Continua	mg/dL
VSG	Velocidad de sedimentación globular	Velocidad de sedimentación globular	Cuantitativa continua	mm/h
Rx tórax anormal	Telerradiografía de tórax con imágenes fuera de la normalidad	Telerradiografía de tórax con imágenes fuera de la normalidad	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
TAC tórax anormal	Tomografía axial computarizada de tórax con imágenes fuera de la normalidad	Tomografía axial computarizada de tórax con imágenes fuera de la normalidad	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Urografía excretora	Estudio radiológico con medio de contraste intravenoso de excreción renal	Estudio radiológico con medio de contraste intravenoso de excreción renal	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
USG anormal	Ultrasonido renal con distorsión de la anatomía normal	Ultrasonido renal con distorsión de la anatomía normal	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
TAC de abdomen anormal	Tomografía axial computarizada de abdomen con alteración de la anatomía normal	Tomografía axial computarizada de abdomen con alteración de la anatomía normal	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí
Tiempo de reporte	Período de tiempo entre la toma de muestra y emisión de reporte por parte del laboratorio	Período de tiempo entre la toma de muestra y emisión de reporte por parte del laboratorio	Cuantitativa continua	Días
<i>M bovis</i>	Determinación de especie de <i>M tuberculosis</i>	Reporte del Laboratorio de este patógeno, definido por métodos microbiológicos convencionales o moleculares	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Sí