

Importancia diagnóstica de las infecciones genitourinarias producidas por el género *Mycobacterium* procedentes de pacientes sintomáticos y viviendo con VIH/sida

Diagnostic importance of genitourinary infections caused by the genus *Mycobacterium* from symptomatic patients and living with HIV/AIDS

Mederos Cuervo LM^{a1}, Sardiñas Aragón M^{a2}, García León G^{a3}, Martínez Romero MR^{a4}, Castaño Araujo O^a, Reyes Pérez A^{a5}, Díaz Rodríguez R^a.

^a Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis, Lepra y Micobacterias. La Habana, Cuba.

Recibido: 25 de noviembre de 2020;

Aceptado: 9 de marzo de 2021;

RESUMEN

Las infecciones genitourinarias causadas por el género *Mycobacterium* son de evolución tórpida generalmente por su diagnóstico tardío. En este estudio se realizó el análisis microbiológico de diferentes muestras de orina procedentes de pacientes sintomáticos buscando la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes. Las muestras fueron analizadas según técnicas de diagnóstico establecidas en los Laboratorios de Microbiología. Se estudiaron un total de 257 muestras de orina recibidas durante el período Diciembre 2017- Diciembre 2019 en el Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis/Micobacterias/Lepra del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), de estas 194 (75.48 %) procedentes de pacientes VIH/sida. Los resultados obtenidos fueron; 30 (11.67 %) aislamientos *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y 35 (13.61 %) de micobacterias no tuberculosas (MNT). Analizando los resultados obtenidos se puede observar que dentro de las MNT con mayor por ciento de aislamiento se mantienen las pertenecientes a los grupos III y IV según clasificación descrita por Runyon, con mayor por ciento de aislamiento las pertenecientes al complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* y complejo *Mycobacterium fortuitum*. Este estudio confirmó la importancia que tiene el temprano diagnóstico clínico-microbiológico en este tipo de infección, pues permitirá el comienzo del tratamiento específico especialmente en pacientes con algún tipo de deterioro en su barrera inmunológica, para evitar el riesgo de diseminación infecciosa.

Palabras claves: infección genitourinaria, *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas (MNT), VIH (Virus de inmunodeficiencia humana), sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

ABSTRACT

Genitourinary infections caused by the genus *Mycobacterium* have a slow evolution, generally due to their late diagnosis. In this study, urine samples from symptomatic patients were analyzed microbiologically looking for the presence of acid-alcohol resistant bacilli. The samples were analyzed according to diagnostic techniques established in the Microbiology Laboratories. A total of 257 urine samples received during the period December 2017-December 2019 were analyzed at the National Reference and Research Laboratory of Tuberculosis / Mycobacteria / Leprosy of the Institute of Tropical Medicine "Pedro Kourí" (IPK), of these 194 (75.48 %) from HIV / AIDS patients. The results obtained were; 30 (11.67%) *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) isolates and 35 (13.61%) of non-tuberculous mycobacteria (NTM). Analyzing the results obtained, we can see that within the non-tuberculous species with the highest percentage of isolation, those belonging to groups III and IV are maintained according to the classification described by Runyon, the non-tuberculous species with the highest percentage of isolation are those belonging to the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex and *Mycobacterium fortuitum* complex. This study confirmed the importance of the early clinical-microbiological diagnosis in this type of infection, since it will allow the start of specific treatment, especially in patients with some type of deterioration in their immune barrier, to avoid the risk of infectious spread.

Keywords: genitourinary infection, *Mycobacterium tuberculosis*, nontuberculous mycobacteria (NMT), HIV (human immunodeficiency virus), AIDS (acquired immunodeficiency syndrome).

¹ [https:// 0000-0001-7431-2216](https://0000-0001-7431-2216)

² [https:// 0000-0002-9798-5031](https://0000-0002-9798-5031)

³ <https://0000-0002-9593-6711>

⁴ <https://0000-0001-5947-732X>

⁵ <https://0000-0001-9107-124X>

INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un tercio de la población mundial está infectada con tuberculosis (TB), la probabilidad de infección depende de la duración en exposición, tamaño del inóculo inhalado y la virulencia del bacilo. La TB es la enfermedad oportunista más frecuente encontrada en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El tracto genitourinario es también uno de los órganos afectados por este tipo de infección, esto puede deberse a metástasis hematógenas que se producen durante el primo-infección. Dentro del tracto genitourinario el riñón es el principal órgano afectado, el resto del tracto es por contigüidad. Dentro de las infecciones producidas por el género *Mycobacterium*, el agente etiológico con mayor frecuencia de aislamiento es *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Sin embargo, esta infección también puede ser causada por otras especies denominadas micobacterias no tuberculosas (MNT), a partir de la década de los años 90 hasta la actualidad se han venido describiendo en la literatura científica una serie de nuevas especies micobacterianas también causantes de patologías en humano, por lo que actualmente este tipo de infección ya se considera una "enfermedad infecciosa emergente".^(1,2)

El diagnóstico de las infecciones extrapulmonares producidas por organismos pertenecientes al género *Mycobacterium* se hace mucho más difícil pues la concentración bacilar es baja. El tratamiento de la infección urinaria por este tipo de infección también se ha complicado notablemente pues estos microorganismos en algunos casos han desarrollado mecanismos de resistencia⁽³⁾. Para lograr el aislamiento micobacteriano los medios de cultivo comúnmente utilizados en los laboratorios de Bacteriología son negativos, para ello se tienen que utilizar medios de cultivo muy específicos lo que hace que el diagnóstico clínico-microbiológico se obtenga más tardíamente. Otro resultado que enmascara este tipo de infección es que la orina de estos pacientes presenta macroscópicamente sedimentos con leucocituria y hematuria, muy similar a los descritos por otras infecciones bacterianas encontradas más frecuentemente. Todo esto hace que se retrase el comienzo del tratamiento específico provocando no sólo el deterioro del paciente, sino también en muchos casos diseminación de la infección, sobre todo cuando se trata de pacientes con algún tipo de inmunodepresión, como es el caso de los pacientes VIH-sida.⁽⁴⁻⁸⁾

El objetivo de este estudio es destacar la importancia que tiene el temprano diagnóstico clínico-microbiológico en la infección provocada por especies pertenecientes al género *Mycobacterium*, la mejor manera de diagnosticarlas está en lograr la temprana sospecha clínica-microbiológica para comprobar la presencia del microorganismo tanto de patologías pulmonares como extrapulmonares. Esto evitaría la progresión de la infección, que en el caso específico de infecciones en el tracto urinario estas pudieran provocar insuficiencia renal crónica, nefrectomía e incluso la muerte.

Materiales y Método:

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se analizaron 257 muestras de orina procedentes de pacientes con antecedentes de infección urinaria mantenida, recibidas en el Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis, Lepra y Micobacterias del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), entre el período de diciembre 2017 - diciembre 2019. Del total de muestras analizadas 194 (75.48%) procedentes de pacientes **VIH/sida** atendidos en el “Hospital Nacional de Referencia de atención a pacientes **VIH/sida**” del IPK.

Las muestras fueron analizadas según técnicas diagnósticas establecidas, el medio de cultivo utilizado fue el medio sólido Löwenstein Jensen a temperatura de incubación de 37°C, las lecturas de los cultivos se realizaron semanalmente durante 8 semanas. El método de descontaminación utilizado para el cultivo fue el del ácido sulfúrico al 4% modificado, para la clasificación e identificación micobacteriana se utilizaron las técnicas fenotípicas-bioquímicas recomendadas en la literatura ⁽⁹⁻¹²⁾. Aunque las técnicas moleculares han tomado un mayor auge, las técnicas convencionales especialmente la técnica de cultivo sigue siendo la prueba de referencia en el diagnóstico microbiológico tanto de MTB como de las infecciones por MNT. ^(12,13)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Del total de las 257 muestras de orina analizadas se obtuvo 65 (25.29 %) aislamientos. Los resultados fueron; 30 (46.15 %) aislamientos *Mycobacterium tuberculosis* y 35 (53.84 %) de MNT. En la Figura 1 se puede observar el total de aislamientos obtenidos en pacientes VIH/sida.

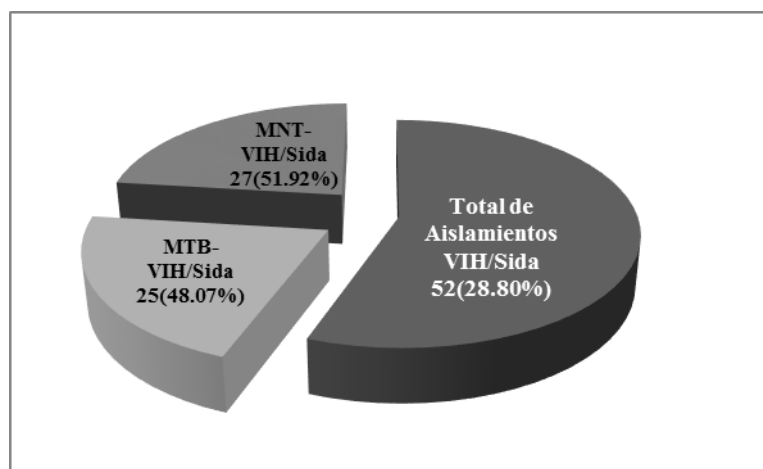


Fig.1. Total de aislamientos obtenidos de MTB y MNT en pacientes VIH/sida.

La **Figura 2** muestra la frecuencia del total de aislamientos obtenidos según especies: *Mycobacterium tuberculosis* 30 (46.15%), complejo *M avium-intracellulare* 19 (29.23%), *M szulgai* 4 (6.15%), *M malmoense* 3 (4.61%), *M flavescens* 2 (3.07%), *M gordonae* 1 (1.53%), *M scrofulaceum* 1 (1.53%), y complejo *M fortuitum* 5 (7.69%).

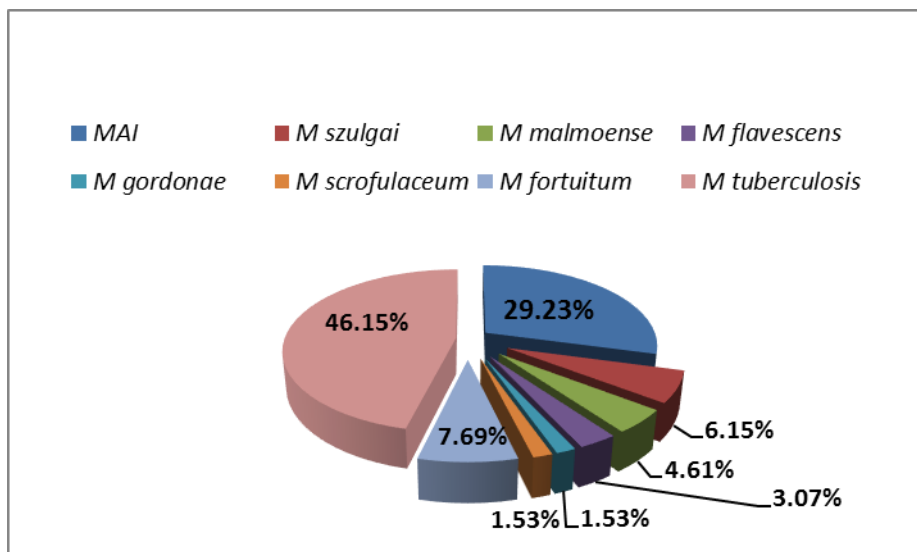


Fig. 2. Por ciento de aislamientos según especies.

La disminución de la prevalencia de la TB en el mundo durante los últimos años se ha visto acompañada por un aumento en la frecuencia de infecciones causadas por MNT, esto responde también a que en los últimos años las "Micobacteriosis" (infecciones producidas por especies micobacterianas no tuberculosas) han sido más reconocidas por clínicos y especialistas, junto al incremento respecto al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas. ⁽²⁾

Como se puede observar del total de muestras recibidas el mayor por ciento pertenecían a pacientes VIH/sida, esto coincide con lo referido anteriormente respecto a la desfavorable asociación existente entre las infecciones provocadas por *Mycobacterium spp* y el VIH, esta coinfección hace que aumente la carga viral acelerando la progresión de la enfermedad (sida). La coinfección TB/VIH manifestada ya sea como infección tuberculosa latente o como enfermedad tuberculosa activa, es un problema significativo de salud pública a nivel mundial, se plantea que la TB es la causa de muerte de una de cada tres personas con sida en el mundo. ⁽¹⁴⁾

La literatura plantea que la frecuencia de aislamiento de MTB está generalmente por encima de otras especies no tuberculosas, sin embargo, en la revisión de trabajos más recientes se avizora el significativo aumento de la incidencia y prevalencia de las micobacteriosis tanto pulmonar como extrapulmonar, como en hospederos inmunocompetentes o con algún tipo de alteración en su sistema inmunológico como es el caso de pacientes sida. ^(2,14-17)

Analizando los resultados se puede observar ver que dentro de las especies no tuberculosas con mayor por ciento de aislamiento se mantienen las pertenecientes a los grupos III y IV según clasificación descrita por Runyon, las especies con mayor por ciento de aislamiento son las pertenecientes al complejo *M. avium-intracellulare* y complejo *M. fortuitum*, estos datos coinciden con reportes anteriores encontrados en la literatura científica revisada. ^(7, 16-20)

Actualmente se han identificado aproximadamente más de 200 especies de MNT, de las cuales aproximadamente 140 se han considerado patógenas para humanos y animales. De estas, el complejo *M. avium-intracellulare* especies de crecimiento lento y complejo *M. fortuitum* de crecimiento rápido son de las más asociadas a patologías en humanos tanto pulmonar como extrapulmonar. La aplicación de las técnicas moleculares ha logrado también incrementar el número de especies y subespecies identificadas esta diversidad representa un significativo obstáculo para tratamiento exitoso lo que a menudo conducen a insuficientes resultados clínicos. ⁽²⁰⁻²³⁾

Las infecciones provocadas por *Mycobacterium spp*, se localizan generalmente en pulmones, sistema linfático, genitourinario, piel y tejido óseo, estas deben ser diagnosticadas tempranamente para recibir tratamiento específico, para evitar diseminación de la infección. En el caso de infecciones de piel y tejidos blandos estas generalmente suelen ser provocadas por inoculación directa (herida penetrante, inserción de dispositivos u procedimientos médicos), la presentación clínica es variada; foliculitis cuando está relacionada con procedimientos cosméticos, con secreción crónica de difícil curación, o formación de abscesos y fístulas desarrollados alrededor del lugar del traumatismo en infecciones de heridas quirúrgicas. La infección diseminada en el hospedero inmunocompetente es menos frecuente, sin embargo, en pacientes con algún tipo de deterioro en su barrera inmunológica ésta puede dar lugar a infecciones graves con riesgo para la vida del enfermo. El tiempo y pauta de tratamiento no están claramente establecidas, dependen de la localización y gravedad de la infección. Específicamente en el caso de la infección genitourinaria aunque menos frecuente, esta debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial, principalmente en los casos donde los pacientes presentan infección mantenida sin respuesta a los tratamientos antibióticos habituales. ^(18,22-24)

Estos resultados demuestran que se debe pensar oportunamente en la búsqueda de bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) como coinfección oportunista en este tipo de infección y otras manifestaciones extrapulmonares, para que el paciente pueda comenzar tempranamente una adecuada terapia, obtener el control de la infección, y así poder prevenir las peligrosas formas de diseminación que generalmente tienen graves consecuencias sobre todo en los grupos de alto riesgo, en particular los pacientes VIH/sida. *M tuberculosis* se mantiene como el agente infeccioso más frecuente, sin embargo, es importante señalar que otras especies micobacterianas provocan daños clínicos muy similares tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeficientes. ^(16, 22,23)

CONCLUSIÓN:

Por todo lo anteriormente expuesto se puede reafirmar que a pesar de que las infecciones genitourinaria provocadas por *Mycobacterium spp* no son una entidad frecuente, estas deben tenerse muy en cuenta ya que pueden simular otras infecciones del tracto urinario, debido a esto para los especialistas es un reto realizar el diagnóstico temprano de este tipo de patología, con vista a comenzar oportunamente el tratamiento de elección evitando así mayores complicaciones, sobre todo en los grupos más vulnerables como son los pacientes VIH/sida.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- Castro-Duarte, J.C., López-Alarcón, A., Villegas-Capiz, J., Vilchis-Cárdenas M.A. (2011). Tuberculosis genitourinaria. *Rev Mex Urol*, 71(1), 18-21.
- Casal, M.M., Casal, M. (2000). Las micobacterias atípicas como patógenos emergentes. *Enf Emerg*, 2(4), 220-230.
- Bazán-Ruiz, S., Ancajima-More, E.J., Lachira-Albán, A., Mejia, C.R. (2019). Factores asociados al desarrollo de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente en el departamento de Piura, Perú 2009-2014. *Infect*, 23(1), [aprox. 18 p] Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922019000100010
- Mederos, L. M. (2011). Infection for *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria in the HIV/AIDS patients. Part 1, Chapter 1. En: Venketaraman V, Ed. Global View of HIV Infection. Croacia: InTech, 3-21.

- Beteta, A., Casallo, S., Vega, L., Martín, M.J. (2009). Enfermedad Diseminada por *Mycobacterium avium* en Paciente Infectado por el VIH. A Propósito de un Caso y Revisión de la Literatura. *Medcrit*, 6(1), 46-53.
- Agüero-Hernández, J. (2013). Tuberculosis renal. *Rev Med de Costa Rica y Centro América*, LXX (606), 233-235.
- Mederos Cuervo, L.M., Rodríguez Pérez, F., Cabrera García, J., Montoro Cardoso, E.H. (2003). Reporte de *Mycobacterium avium-intracellulare* asociado a micobacteriosis renal. *Rev Cub Med Trop*, 55(2), 58-60.
- Mederos Cuervo, L.M., Acosta Suárez, M.A., Cálas Echevarría, V., Cárdenas García, A., Galarza Hernández, M., León Canga, R., Martínez Romero, M.R., Díaz Rodríguez, R. (2017). Caso inusual de tuberculosis cutánea por *Mycobacterium tuberculosis* en paciente con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 37, 30-33.
- Alcaide Fernández de la Vega, F., Esteban Moreno, J., González Martín, J., Palacios Gutiérrez, J.J. (2005). Micobacterias. En: Cercenado E, Cantón R, editores. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2a Edición. Madrid: SEIMC.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2008). Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica. Parte II Cultivo, 33-43.
- Barrera, L. (2008). Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía teórica. Parte II. Cultivo. INEI, ANLIS Dr. Carlos Malbrán. Argentina. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Bhalla, G.S., Sarao, M.S., Kalra, D., Bandyopadhyay, K., John, A.R. (2018). Methods of phenotypic identification of non-tuberculous mycobacteria. *Practical Laboratory Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2018.e00107>.
- Tortone, C.A., Zumárraga, M.J., Gioffr, A.K., Oriani, D.S. (2018). Utilization of molecular and conventional methods for the identification of nontuberculous mycobacteria isolated from different water sources. *International Journal of Mycobacteriology*, 7(1), 53-60.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS)-Organización Mundial de la Salud (OMS). Coinfección TB/VIH: Guía Clínica Versión actualizada-2010. Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente, Washington, ISBN 978-92-75-33156-9, D. C.: OPS, © 2010.
- Peralta, I., Cabrera, M.C., Gutiérrez, M.J. (2015). Coinfección TB/VIH: una amenaza para los programas de control de ambas enfermedades. *Medicent Electrón*, 19(3), 160-2.
- Martínez- González, S., Cano-Cortés, A., Alfonso-Sota, L., García-García, J.M., Alba-Álvarez L.M., Palacios-Gutiérrez J.J. (2017). Micobacterias no tuberculosas. ¿Una amenaza emergente?. *Arch Bronconeumol*, 53(10), 554-560.
- Mederos Cuervo, L. M., Fleites González, G., Guerra Rodríguez, J. C., Martínez Romero, M. R., Sardiñas Aragón, M., García León, G., Díaz Rodríguez, R. (2015). Importancia diagnóstica de las infecciones extrapulmonares causadas por el género *Mycobacterium*. *Rev Cub Med Trop*, 67(3), On-line version ISSN 1561-3054, <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/rt/printerFriendly/101/102>.
- Mederos Cuervo, L.M., Sardiñas Aragón, M., García León, G., Martínez, M.R., Reyes Pérez, A., Díaz Rodríguez, R. (2015). Frecuencia de aislamiento del género *Mycobacterium* en muestras de orina. *Rev Chilena Infectol*, 32 (5), 591-592.
- Da Mata-Jardín, O., Angulo, A., Rodríguez, M., Fernández, S., Waard, J.H. (2019). Drug susceptibility patterns of rapidly growing mycobacteria isolated from skin and soft tissue infections in Venezuela. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* Published online: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03740-7>.
- Griffith, D.E., Brown-Elliott, B.A., Benwill, J.L. (2015). *Mycobacterium abscessus*. “pleased to Meet You, Hope You Guess My name...”. *Ann Am Thorac Soc*, 12, 436-439.
- Matsumoto, Y., Kinjo, T., Motooka, D., Nabeya, D., Jung, N., Uechi, K., Horii, T., Iida, T., Fujita, J., Nakamura, S. (2019). Comprehensive subspecies identification of 175 nontuberculous

- mycobacteria species based on 7547 genomic profiles. *Emerging Microbes & Infections*, 8, 1043-53. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1637702>.
- Carrillo-Quintero, D., Bolaños-Rivero, M., Hernández-Cabrera, M., Cañas-Hernández, F. (2014). Aislamiento de micobacterias de crecimiento rápido a partir de muestras de piel y tejidos blandos. Una etiología a tener en cuenta. *Cartas científicas / Enferm Infecc Microbiol Clin*, 32(10), 689–696. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.03.005>
- Eulalia Valencia, M. E., Quiles M.I. (2016). Infección urinaria por *Mycobacterium fortuitum* en paciente con infección por el VIH. *Rev Esp Quimioter*, 29(4), 226-227.
- Lara-Oya, A., Liébana-Martos, M.C., Rodríguez-Granger, J., Sampedro-Martínez, A., Aliaga-Martínez, L., Gutierrez-Fernández, J., Navarro-Marí, J.M. (2016). Artritis tuberculosa sobre prótesis de rodilla: descripción de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Quimioter*, 29(4), 214-219.