

Diagnóstico bacteriológico de tuberculosis renal: experiencia del Laboratorio Regional de Tuberculosis de la provincia de Córdoba

MARIANA BERTA^{1*}, GABRIELA STURM¹, LETICIA JURI¹, MARIA C. COSIANSI¹, SILVIA BARZÓN²,
ANA I. BARNES², SILVIA C. ROJO¹

¹Laboratorio Regional de Referencia de Control de la Tuberculosis de la provincia de Córdoba. Buchardo 1250, (5000) Córdoba;

²Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Haya de la Torre y Medina Allende,
Ciudad Universitaria, (5000) Córdoba, Argentina

*Correspondencia. E-mail: marianaberta@yahoo.com.ar

RESUMEN

Dada la considerable incidencia de tuberculosis renal entre enfermos con tuberculosis pulmonar, nos propusimos estudiar la frecuencia de esta asociación en pacientes atendidos en centros de salud públicos y privados de Córdoba a lo largo del período 1997-2009. Se tomó en consideración la incidencia según el sexo y las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis* identificadas. El análisis de 948 muestras de orina de 383 pacientes indicó tuberculosis renal en 24 casos (6,3 %), con presencia mayoritaria de *Mycobacterium tuberculosis* (95,8 %) y presencia de *Mycobacterium bovis* en 4,2 % de los casos. La asociación tuberculosis renal-tuberculosis pulmonar activa se encontró en 6 casos. En esta investigación quedó demostrada la importancia del cultivo seriado de muestras de orina y la conveniencia de cultivar en medios sólidos y líquidos. Asimismo, el aislamiento de *Mycobacterium bovis* pone de relieve la importancia de usar el medio Stonebrink junto con el medio de Lowenstein-Jensen. El medio líquido no tuvo un aporte significativo al diagnóstico de tuberculosis renal; sin embargo, el cultivo de muestras seriadas aumentó la sensibilidad de la detección.

Palabras clave: tuberculosis, tuberculosis renal

ABSTRACT

Bacteriological diagnosis of renal tuberculosis: an experience at the Regional Tuberculosis Laboratory in Córdoba province, Argentina. Given the incidence of renal tuberculosis in patients suffering of pulmonary tuberculosis, we seek to study both the frequency of this association in diagnosed cases of renal tuberculosis and the *Mycobacterium tuberculosis* complex species that were identified (period 1997-2009), observing its incidence by sex, demonstrating the importance of serial culture of urine samples and evaluating the convenience of using solid and liquid media. The analysis of urine samples from 383 patients indicated renal tuberculosis in 24 cases; in most cases, (95.8 %) *Mycobacterium tuberculosis* complex species prevailed, whereas the presence of *Mycobacterium bovis* accounted for 4.2 % of the cases. The association of pulmonary and renal tuberculosis was found in 6 cases. The isolation of *Mycobacterium bovis* indicates the importance of including Stonebrink medium along with Lowenstein-Jensen medium. The liquid medium made no significant contribution to the diagnosis of renal tuberculosis, but indeed, cultivating serial samples increases sensitivity.

Key words: tuberculosis, renal tuberculosis

La tuberculosis (TB) es un serio problema de salud en el mundo. La incidencia de TB renal varía de acuerdo a la prevalencia de la TB pulmonar en un lugar geográfico determinado. Aproximadamente el 8 a 10 % de los pacientes con localización pulmonar desarrollan TB renal, con un porcentaje mayor en los países subdesarrollados. La localización renal es más frecuente en adultos, en especial de sexo masculino (13).

La TB renal es una enfermedad grave, de evolución crónica, que puede llegar a comprometer ambos riñones, con la consecuente insuficiencia renal y posible muerte del paciente (8). El principal agente causante es *Mycobacterium tuberculosis*, el cual llega a los riñones por vía

hematogena y, excepcionalmente, linfática. Los bacilos se alojan en la zona córtico-medular en forma de granulomas y, en la mayoría de los casos, no producen enfermedad renal. Sin embargo, pueden reactivarse luego de 10 a 12 años y ocasionar una infección que progresa hasta la destrucción del parénquima renal (6, 14).

La enfermedad tiene un curso insidioso y los síntomas son variados. Los pacientes por lo general presentan disuria, polaquiuria, urgencia miccional y dolor en los flancos (2). Se debe investigar esta patología cuando los sedimentos de orina presentan leucocituria o hematuria, y los cultivos son reiteradamente negativos para otros gérmenes (11). En algunas ocasiones es necesario realizar

técnicas quirúrgicas que permitan obtener muestras de tejido para efectuar el diagnóstico bacteriológico (7, 13).

El aislamiento de los microorganismos por cultivo es difícil debido a que la población bacilar en las lesiones es escasa, lo que condiciona la instauración de una pronta terapia antibiótica (1).

En los últimos años, se han empleado en el laboratorio clínico medios líquidos de cultivo no radiométricos, como el sistema BacT-ALERT MB de BioMérieux (MB/BacT). Este es un sistema automatizado basado en el crecimiento activo de la micobacteria, que en este medio genera un aumento en la concentración de dióxido de carbono; dicho aumento es detectado por un indicador colorimétrico. Se recomienda la combinación de medios sólidos y líquidos, especialmente en todas las muestras con escaso número de bacilos (15).

Los objetivos de este estudio fueron los siguientes: a) determinar la frecuencia de casos de TB renal diagnosticados bacteriológicamente en pacientes adultos; b) identificar las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) que estuvieron relacionadas con esos casos en un período de trece años; c) observar su incidencia según sexo; d) establecer el número de casos de TB renal asociada a TB pulmonar activa; e) demostrar la importancia del cultivo seriado de muestras de orina; y f) evaluar la utilidad del cultivo de muestras en medio líquido (sistema MB/BacT), además de hacerlo en los medios sólidos tradicionales (Lowenstein-Jensen y Stonebrink).

En el Laboratorio Regional de la Tuberculosis de la provincia de Córdoba se investigó un total de 948 muestras de orinas remitidas para diagnóstico, de 383 pacientes adultos de ambos sexos provenientes de centros de salud públicos y privados, en el período comprendido entre 1997 y 2009. Se estudiaron tres muestras seriadas de la primera orina de la mañana, remitidas diariamente al laboratorio. En el primer período, comprendido entre los años 1997 y 2001 inclusive, se estudiaron 597 orinas. El volumen total de orina se centrifugó durante 15 minutos a 3000 rpm, el sedimento se dividió en dos partes, una se tiñó con coloración de Ziehl Neelsen (ZN) y se observó microscópicamente, la otra parte se cultivó en los medios sólidos de Lowenstein-Jensen (LJ) y Stonebrink (SB), luego de

descontaminar según el método de Petroff (5). Los cultivos se incubaron a 35 °C y se revisaron semanalmente a lo largo de un período de 60 días.

A partir del año 2002 se analizaron 351 orinas, y al proceso anterior se adicionó la siembra de las muestras descontaminadas en medio líquido, para lo cual se utilizaron botellas de MB/BacT. Estas botellas contienen 10 ml de caldo Middlebrook 7H11, que se suplementaron con factores de crecimiento y antibióticos en el momento de la inoculación de la alícuota. Los cultivos fueron incubados y monitoreados automáticamente por el equipo; los cultivos positivos se observaron mediante la coloración de ZN y se repicaron en medios sólidos de LJ y SB, los negativos se descartaron a los 50 días.

Las colonias resultantes se estudiaron respecto de su positividad frente a la coloración ZN y de sus características de crecimiento, tiempo de incubación y presencia o ausencia de pigmentos. Posteriormente se realizó la identificación de las cepas mediante detección de la actividad enzimática de catalasa a temperatura ambiente y a 68 °C, la producción de niacina y el crecimiento en presencia de la hidracida del ácido tifenocarboxílico.

Las cepas no identificadas en nuestro laboratorio fueron remitidas al Servicio de Micobacterias del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

Análisis estadístico: para el análisis de los datos se utilizó el programa MedCalc (MedCalc Software, Bélgica). Para la comparación entre los grupos de datos categóricos se utilizó el test chi cuadrado, mientras que la comparación entre variables numéricas se llevó a cabo mediante el test de Student. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Se estudiaron orinas de 383 pacientes. En 83 casos (21,7 %) se cultivó solo una muestra, en 44 casos (11,5 %) se analizaron dos muestras y en 256 casos (66,8 %) se estudiaron tres o más muestras seriadas. Se diagnosticaron bacteriológicamente 24 casos de TB renal (6,3 %), lo que se relacionó con el número de muestras estudiadas por paciente (Tabla 1). De ellos, 23 (95,8 %) fueron ocasionados por *Mycobacterium tuberculosis* y solo uno (4,2 %) por *Mycobacterium bovis*.

Tabla 1. Frecuencia de casos de TB renal confirmada por análisis bacteriológico de orina en relación con el número de muestras procesadas por paciente (período 1997-2009).

Pacientes n (%)	Una muestra n (%)	Dos muestras n (%)	Tres o más muestras n (%)
Positivos n = 24 (6,3)	4 (16,7)	3 (12,5)	17(70,8)
Negativos n = 359 (93,7)	79 (22,0)	41 (11,4)	239 (66,6)
N = 383 (100)	83 (21,7)	44 (11,5)	256 (66,8)

Del total de casos de TB renal diagnosticados, 9 (37,5 %) correspondieron a pacientes de sexo femenino y 15 (62,5 %) a pacientes de sexo masculino; la edad media fue de 55 ± 16 años. En 6 de estos pacientes (25 %) se constató la asociación con TB pulmonar activa y no se observó asociación con otras localizaciones extra-pulmonares.

Del total de muestras procesadas, 64 resultaron positivas al cultivo; en 35,9 % de estas se observaron bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en el sedimento. Las colonias aisladas se identificaron como *Mycobacterium tuberculosis* en 49 casos, *Mycobacterium bovis* en 3 oportunidades y micobacterias no tuberculosas (MNT) en 12 casos (Tablas 2 y 3).

En el primer período (1997-2001) se realizó siembra solo en medio sólido y resultaron positivos el 7,2 % de los cultivos (Tabla 2).

En el segundo período (2002-2009), con siembras en paralelo, el 3,7 % de las muestras fueron positivas al cultivarse en medio sólido y el 6 % al hacerlo en medio líquido. En 12 muestras se identificó la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*; en 11 casos (3,1 % del total) se obtuvo desarrollo en ambos tipos de medio, en el caso restante (0,3 % del total) solo hubo desarrollo en medio líquido (Tabla 3). Los aislamientos correspondientes al CMT fueron obtenidos luego de períodos de incubación

de 30 ± 5 días en medio sólido y de 24 ± 8 días en medio líquido.

Los aislamientos de MNT fueron considerados hallazgos casuales, ya que pertenecían a diferentes pacientes (Tabla 3).

El promedio de casos de TB renal diagnosticados en el período estudiado fue de 1,8 casos por año. La mayoría de ellos fueron producidos por *M. tuberculosis*, pero la presencia de *M. bovis* indica la importancia de su búsqueda, con la necesidad de incluir en la rutina de trabajo el medio de Stonebrink, que facilita su crecimiento.

Al igual que lo que informan otros estudios (3, 9, 10), la frecuencia de casos fue mayor en hombres adultos mayores.

El grado de asociación entre TB renal y TB pulmonar activa, confirmada bacteriológicamente, concuerda en términos de porcentaje con lo descrito en la bibliografía para países subdesarrollados (10, 11).

Se pudo observar que fue estadísticamente significativo ($p < 0,01$) el mayor número de casos diagnosticados de TB renal cuando se investigaron al menos tres muestras seriadas de orina. Sin embargo, también advertimos la dificultad de adhesión de los pacientes para aportar el número de muestras solicitadas.

La presencia de BAAR en sedimentos de orinas con cultivos negativos plantea la necesidad de solicitar nuevas

Tabla 2. Resultados del cultivo de muestras de orina en medio sólido Lowenstein Jensen (período 1997-2001).

Muestras	Medio sólido LJ		
	Baciloscopía (+) n = 19	Baciloscopía (-) n = 578	TOTAL n = 597
Cultivo (+) CMT	16 (80,0)	24 (4,1)	40 (6,7)
Cultivo (-)	3 (15,0)	537 (93,1)	540 (90,5)
Cultivo (+) MNT	0 (0,0)	3 (0,5)	3 (0,5)
Cultivo contaminado	1 (5,0)	13 (2,3)	14 (2,3)
TOTAL	20 (100)	577 (100)	597 (100)

CMT: complejo *Mycobacterium tuberculosis*, MNT: micobacterias no tuberculosas

Tabla 3. Comparación de los resultados obtenidos mediante cultivos de orina en medio líquido (MB/BacT¹) y en medio sólido (LJ-SB²).

Muestras n = 351	MB/BacT			Medio sólido LJ-SB		
	Baciloscopía (+) n (%)	Baciloscopía (-) n (%)	TOTAL n (%)	Baciloscopía (+) n (%)	Baciloscopía (-) n (%)	TOTAL n (%)
Cultivo (+) CMT	6 (42,9)	6 (1,8)	12 (3,4)	6 (42,9)	5 (1,5)	11 (3,1)
Cultivo (-)	5 (35,7)	308 (91,4)	313 (89,2)	4 (28,6)	312 (92,6)	316 (90,0)
Cultivo (+) MNT	1 (7,1)	8 (2,4)	9 (2,6)	1 (7,1)	1(0,3)	2 (0,6)
Cultivo contaminado	2 (14,3)	15 (4,4)	17 (4,8)	3 (21,4)	19 (5,6)	22 (6,3)
TOTAL	14 (100)	337 (100)	351 (100)	14 (100)	337 (100)	351 (100)

¹ MB/BacT: sistema BacT-ALERT MB, de BioMérieux, ² LJ: medio de Lowenstein-Jensen; SB: medio de Stonebrink

muestras, para confirmar posibles casos de tuberculosis renal o descartar la presencia de MNT.

El diagnóstico de infecciones extrapulmonares por organismos del CMT es, en general, dificultoso, por la escasa cantidad de bacilos presentes en las muestras. La asociación de medios sólidos y líquidos permite aumentar el número de aislamientos y hace posible mejorar el diagnóstico en un tiempo que no excede los 21 a 30 días (4, 12). En nuestra experiencia, el cultivo en medio líquido no contribuyó en forma estadísticamente significativa ($p = 0,991$) al diagnóstico de TB renal si se compara con la siembra solo en medio sólido. Los tiempos de detección de los cultivos en medio líquido se encontraron dentro del rango descrito por la literatura, y la diferencia en el tiempo de detección respecto del medio sólido no fue estadísticamente significativa ($p = 0,074$).

La utilización de medios líquidos puede incrementar el aislamiento de microorganismos contaminantes que invalidan el cultivo, por lo que es importante seguir estrictamente los procedimientos técnicos para su prevención. Además, estos medios pueden favorecer el desarrollo de MNT (4). Sin embargo, nuestros resultados no demostraron un incremento significativo de la contaminación ($p = 0,482$) ni del aislamiento de MNT ($p = 0,07$) en el medio líquido.

Por ser la tuberculosis un problema de salud pública relevante en nuestro país, es importante investigar muestras de orina para diagnosticar una posible tuberculosis renal en pacientes con antecedentes de tuberculosis que presenten síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdelrahman M, Sinha AK, Karkar A. Tuberculosis in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2006; 10: 360-4.
2. Altintepe L, Tonbul HZ, Ozbey I, Guney I, Odabas AR, Cetinkaya R, Piskin MM, Selcuk Y. Urinary tuberculosis: ten years' experience. *Ren Fail* 2005; 27: 657-61.
3. Bae E, Im JH, Kim SW, Yoon NS, Sung H, Kim MN, Shim TS. Evaluation of combination of BACTEC mycobacteria growth indicator tube 960 system and Ogawa media for mycobacterial culture. *Korean J Lab Med* 2008; 28: 299-306.
4. Barrera L, Grupo de expertos de OMS. Cultivo y prueba de sensibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* en medio líquido. Requisitos y bioseguridad. Boletín 185, Asociación Argentina de Microbiología. Julio-Septiembre 2009.
5. Barrera L. 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, 2008.
6. Bordin V, Fabián F, Cocco P, Di Landro D, Catalano C. Tuberculostatic treatment. An unusual case of renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 282-3.
7. Buchholz NP, Salahuddin S, Haque R. Genitourinary tuberculosis: a profile of 55 in-patients. *J Pak Med Assoc*, 2000; 50: 265-9.
8. Dowdy L, Romgopal M, Hoffman T, Ciancio G, Berrke G, Roth D, Mies C, Jones B, Miller J. Genitourinary tuberculosis after renal transplantation: report of 3 cases and review, *Clin Infect Dis* 2001; 32: 662-6.
9. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, Kutlay S, Dede F, Canbakan B, Erbay B. *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 1344-5.
10. Fang HC, Lee PT, Chen CL, Wu MJ, Chou KJ, Chung HM. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 92-7.
11. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362: 887-99.
12. Hillemann D, Richter E, Rüsck-Gerdes S. Use of the BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 automated system for recovery of mycobacteria from 9,558 extrapulmonary specimens, including urine samples. *Clin Microbiol* 2006; 44: 4014-7.
13. Jiménez Galvez M, Herranz Fernandez LM, Arellano Gañan R, Rabadán Ruiz M, Pereyra Sanz I. Forma de presentación seudotumoral de tuberculosis urogenital: caso clínico. *Actas Urol Esp* 2004; 28: 683-7
14. Muttarak M, Chiang Mai Win, Lojanapiwat B. Tuberculosis of the genitourinary tract: imaging features with pathological correlation. *Singapore Med J* 2005; 46: 568-75.
15. Oberoi A, Kaur H. Comparison of rapid colorimetric method with conventional method in the isolation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Indian J Med Microbiol* 2004; 22: 44-6.