

Prevalencia, tratamiento y uso de la cistoscopia como prueba diagnóstica en pacientes con Esquistosomiasis urinaria

Joaquín Urda Romacho¹, Pablo Nieto Guindo² y
F. Dámaso Fernández Ginés²

¹Hospital de Poniente, Almería (España);

²Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería (España)

La Esquistosomiasis constituye la enfermedad parasitaria producida por helmintos de mayor importancia a nivel mundial. El diagnóstico se realiza con el hallazgo de huevos del parásito, aunque en ocasiones, para alcanzar un diagnóstico definitivo, hay que recurrir a pruebas mínimamente invasivas como la cistoscopia. El tratamiento de elección es el praziquantel. El objetivo de este trabajo fue determinar y evaluar la prevalencia de Esquistosomiasis vesical, su tratamiento y la realización de pruebas diagnósticas en pacientes con Esquistosomiasis genitourinaria. Para ello se realizó un estudio retrospectivo de 4 años de duración en un hospital comarcal. Variables recogidas: demográficas, parasitación concomitante, patologías asociadas, otros síntomas (hematuria, eosinofilia), confirmación diagnóstica, biopsia vesical, exploraciones complementarias (ecografía, radiología, cistoscopia flexible), tratamiento y necesidad de re-tratamiento. Se trataron a 247 pacientes con Esquistosomiasis genitourinaria. Se realizó cistoscopia a 44 pacientes, presentando 28 de ellos hallazgos significativos compatibles con Esquistosomiasis. Todos los pacientes recibieron tratamiento con praziquantel, de los cuales 22 fueron retratados. La elevada prevalencia de Esquistosomiasis entre la población inmigrante exige una alto nivel de sospecha clínica en estos pacientes, sobre todo cuando presentan hematuria. La cistoscopia flexible permite obtener confirmación diagnóstica de la enfermedad. El tratamiento con praziquantel presenta buena tolerancia y elevada tasa de curación.

Palabras clave: Praziquantel, Esquistosomiasis, cistoscopia, parasitosis.

Prevalence, treatment and use of cystoscopy as a diagnostic test in patients with urinary Schistosomiasis. Schistosomiasis is the most prevalent parasitic diseases caused by helminths worldwide. Diagnosis is achieved by detecting parasite eggs in the patient's urine, however, sometimes a cystoscopy is required due to low sensitivity of direct examination technique. Treatment of choice is praziquantel. Aim of this work was to determine and evaluate the prevalence of bladder Schistosomiasis, its treatment and the performance of diagnostic tests in patients with genitourinary Schistosomiasis. A retrospective study of 4 years in a local hospital was carried out. Collected variables: demographic, concomitant parasitization, associated pathologies, other symptoms (hematuria, eosinophilia), diagnostic confirmation, bladder biopsy, complementary explorations (ultrasound, radiology, flexible cystoscopy), treatment and need for re-treatment. We treated 247 patients with genitourinary Schistosomiasis. Cystoscopy was performed on 44 patients, 28 of them presenting significant findings compatible with Schistosomiasis. All patients received treatment with praziquantel. 22 patients had to receive the treatment again. High prevalence of Schistosomiasis among the immigrant population requires a high level of clinical suspicion in these patients, especially when they present hematuria. Cystoscopy allows obtaining diagnostic confirmation of the disease. Treatment with praziquantel has good tolerance and a high cure rate.

Keywords: Praziquantel, Schistosomiasis, cystoscopy, parasitic disease.

La Esquistosomiasis es una enfermedad parasitaria que afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo (Colley y Bustinduy, 2014). Las principales zonas endémicas son el África Subsahariana, la Cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, América del Sur y el Sudeste Asiático (WHO Expert Committee, 2002). En algunos países del Mediterráneo, se ha observado un incremento de la prevalencia de la infección por Esquistosomiasis en población procedente de zonas endémicas. (Rojas-Marcos et al., 2009). Existen distintas especies de esquistosoma que pueden afectar al ser humano. De este modo, especies como *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum* pueden producir patología a nivel intestinal y hepático (ulceras y pólipos intestinales, fibrosis hepática e hipertensión portal), siendo *S. haematobium*, la única especie que puede producir sintomatología urinaria (hematuria, hidronefrosis, insuficiencia renal o tumor vesical) (Gray et al., 2011). El hombre es el huésped definitivo y adquiere la infección a través de la piel mediante el contacto con agua dulce contaminada (Yepes et al., 2015). La forma adulta del parásito se aloja en los venosos perivesicales, donde deposita los huevos en la mucosa vesical, que se eliminan en la orina. Aunque en ocasiones, los adultos depositan los huevos a nivel centrolobulillar. Estos huevos se detienen en los espacios portales, donde asimismo se forman granulomas. En las infecciones crónicas y recurrentes, estos granulomas llevan al ensanchamiento de los espacios que pueden cronificar a fibrosis portal (Cocharan, 2003). La afectación de la mucosa vesical origina manifestaciones clínicas y secuelas en el tracto urinario: hematuria, ureterohidronefrosis, insuficiencia renal, así como a un mayor riesgo de cáncer de vejiga (Donate et al., 2006). En los países endémicos, la infección por *S. haematobium* está considerada como la principal causa de tumor vesical (Botelho, Machado, y Correira da Cosat, 2010).

El diagnóstico de Esquistosomiasis se realiza con el hallazgo de huevos del parásito en orina o en la biopsia vesical. La principal prueba de imagen es la ecografía. Sin embargo, cuando persiste la sintomatología y no es posible detectar parásitos y huevos en orina hay que recurrir a pruebas mínimamente invasivas como la cistoscopia flexible, que en un porcentaje de casos se utiliza para alcanzar un diagnóstico definitivo. Además permite descartar el cáncer de vejiga (Shaker et al., 2011).

El tratamiento con praziquantel es el más eficaz para su erradicación. Tanto en población de zonas endémicas como en viajeros a dichas zonas se han producido fracasos del tratamiento con una sola dosis de praziquantel, precisando retratamiento (Pereira et al., 2014).

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de Esquistosomiasis vesical, así como la indicación de pruebas diagnósticas (parásitos orina, ecografía, radiografía, cistoscopia flexible...) en pacientes con sospecha clínica de Esquistosomiasis genitourinaria.

MÉTODO

Participantes

Estudio retrospectivo de pacientes con infección por *S. hematobium* que acudieron a nuestro centro hospitalario entre los años 2009-2013. Nuestra población de referencia en 2013 era de 257.702 habitantes, con una población inmigrante documentada (28.14%) cada vez mayor, además de los inmigrantes no documentados.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados de Esquistosomiasis genitourinaria (*S. haematobium*), que recibieron tratamiento con praziquantel, durante este periodo.

Instrumentos

Las variables recogidas fueron: demográficas (edad, sexo, país de origen, signos y síntomas, parasitación concomitante, patologías asociadas, confirmación diagnóstica (microbiológica: huevo o parásito en orina), biopsia vesical, otras exploraciones complementarias (ecografía, radiología, cistoscopia flexible), tratamiento y necesidad de re-tratamiento.

Procedimiento

Las capsulas de praziquantel se elaboraron en el Servicio de Farmacia Hospitalaria, y para su dispensación se revisaron las historias clínicas de los pacientes. A los todos los pacientes se les había realizado una anamnesis dirigida, exploración física, hemograma/valoración de la eosinofilia y estudio microbiológico: parásitos en orina, serología, radiografía y ecografía.

Ante la persistencia de hematuria y hallazgos radiológicos (calcificaciones, nódulos...) pero sin lograr la confirmación del parásito en orina, se realizó cistoscopia y biopsia vesical. Así, el diagnóstico definitivo de Esquistosomiasis genitourinaria se definió como la presencia de parásitos en orina, o de granulomas y huevos del parásito en las biopsias vesicales.

Para el análisis de parásitos en orina se recogió la muestra al mediodía (12h), ya que la eliminación de parásitos en orina sigue un ritmo circadiano con pico de máxima eliminación a esa hora, tras leve ejercicio físico que favorece la eliminación de parásitos en orina, y se repitió durante 3 días consecutivos (Alonso et al., 2006).

Los pacientes fueron tratados con praziquantel 40mg/kg/día durante 24h, dividido en 2 dosis. Asimismo, se realizó seguimiento clínico, analítico y ecográfico ante lesiones específicas de la enfermedad y en caso de persistencia de los síntomas, se indicó nueva valoración cistoscópica.

Análisis de datos

Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS 17.0. Se aplicó el Test exacto de Fischer o la prueba de Chi-cuadrado para el análisis cualitativo de los datos, según el caso y tamaño muestral.

En cuanto al estudio de variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas se utilizó la *t* de Student para comparar variables paramétricas independientes y la *U* de Mann Whitney en el caso de variables que no siguen una distribución normal.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se trató con praziquantel por Esquistosomiasis genitourinaria a 247 pacientes. Los datos demográficos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos en pacientes diagnosticados de Esquistosomiasis urinaria

Sexo	n	(%)
Hombre	236	95.5
Mujer	11	4.5
Edad media (rango)	30.6 (18-77 años)	
País de origen		
Mali	84	34.0
Senegal	61	24.7
Guinea Bissau	21	8.5
Mauritania	20	8.1
Burkina Faso	13	5.3
Gambia	12	4.9
Ghana	8	3.2
Guinea Conakry	6	2.4
Guinea Ecuatorial	4	1.6
Marruecos	2	0.8
Costa Marfil	2	0.8
Nigeria	1	0.4
Sahara	1	0.4
Zambia	1	0.4
Desconocido	11	4.5

La mayor parte de los pacientes con infección por *S. hematobium* procedían de países del África Subsahariana, presentando como principal factor de comorbilidad infección crónica frente al VHB y coinfección por otros parásitos (Tabla 2).

Tabla 2a. Coinfecciones en pacientes diagnosticados de Esquistosomiasis urinaria

	n	(%)
Parasitarias	132	51.4
<i>S. stercoralis</i>	35	14.2
<i>B. hominis</i>	31	12.6
<i>Plasmodium spp.</i>	22	8.9
Amebas no patógenas	21	8.5
<i>Mansonella spp.</i>	14	5.7
<i>G. lamblia</i>	9	3.6

Tabla 2b. Coinfecciones en pacientes diagnosticados de Esquistosomiasis urinaria

	n	(%)
Víricas	92	37.2
Hepatitis B	92	37.2
Bacterianas	28	11.4
<i>Mycobacterium spp.</i>	16	6.5
<i>T. pallidum</i>	12	4.9

En 99 (40.1%) pacientes se observaron hallazgos de *S. haematobium* en forma de huevos o parásitos en orina. En 25 (10.1%) pacientes los hallazgos de huevos se obtuvieron a través de biopsia vesical. Sin embargo, el resto de pacientes fueron diagnosticados de forma empírica al presentar especificidad clínica de parasitación (serología positiva, eosinofilia, hematuria, clínica genitourinaria y/o hallazgos radiológicos, ecográficos o cistoscópicos compatibles). Entre los 99 casos confirmados (presencia de huevos en orina o en biopsia) de *S. haematobium*, el hallazgo radiológico más frecuente, sugerente de Esquistosomiasis, fueron las calcificaciones de las vías urinarias, sobre todo vesicales. Las secuelas genitourinarias (ureterohidronefrosis, atrofia renal, insuficiencia renal...) fueron observadas en 26/99 pacientes (26.3%), de los cuales 7/99 (7.1%) precisaron re-tratamiento (Tabla 3).

Tabla 3. Características de los pacientes con afectación urogenital con diagnóstico confirmado de Esquistosomiasis urinaria

Afectaciones urogenitales (%)	
Número de pacientes	26/99 (26.3)
Características demográficas	
Edad media (rango)	32.1 (19-49 años)
Sexo (Hombres)	23 (88.5)
Pruebas diagnósticas	
Cistoscopia	6 (23.1)
Uro-Tac / Urografía	1 (3.8)
Hallazgos	
Hematuria	16 (61.5)
Calcificaciones	4 (15.4)
Huevo /parásito	3 (11.5)
Pacientes retratados	7 (26.9)

La confirmación de parásitos en orina fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes >30 años ($\chi^2=32.84$; $p=0.0001$). El grupo de pacientes con parásitos en orina se asoció a una mayor frecuencia de calcificaciones radiológicas ($p=0.014$).

La hematuria macroscópica fue el síntomas más frecuente observado (119/247) junto con las molestias miccionales inespecíficas (26/247).

En nuestro estudio, observamos un 17% de afectación genital en el grupo de pacientes que presentaron calcificaciones vs. 8.8 % en el grupo que no las presentó ($p=0.086$). Entre los pacientes que precisaron cistoscopia, encontramos más afectación genital entre los varones ($p=0.048$).

Un 40.9% (18/44) de los pacientes que precisaron cistoscopia presentaron calcificaciones vesicales ($\gamma^2=15,59$; $p=0.0001$).

En la cistoscopia se apreciaron huevos, en ocasiones calcificados (aislados, en zonas parcheadas o en conglomerados), de aspecto perlado-amarillento sub-mucoso y tamaño submilimétrico.

De las 44 cistoscopias, se biopsiaron 25 (56.8%) muestras, siendo identificados huevos en los 25 casos. En 5 pacientes, la cistoscopia fue útil para detectar lesiones compatibles con bilharzioma o tumor vesical: 1 bilharzioma, 1 metaplasia escamosa y 3 tumores vesicales. A 3 pacientes se les practicó una resección trans-uretral (RTU) vesical. A un paciente con sospecha de bilharzioma se le confirmó el diagnóstico tras realización de cistoscopia, presentando posteriormente buena respuesta al tratamiento y resolución completa de las lesiones. Los pacientes sin calcificaciones tuvieron valores más altos de eosinofilia ($\gamma^2=5.95$; $p=0.051$); al igual que los pacientes mayores de 30 años ($\gamma^2=11.81$; $p=0.003$).

Todos los pacientes recibieron tratamiento con praziquantel, de los cuales 22 (8.9%) fueron retratados por respuesta inicial no adecuada al tratamiento. De estos, a 14/22 (63.6%) se les aisló el parásito inicialmente (10 huevos y 4 parásitos).

De los pacientes a los que se les realizó cistoscopia, un 18.2% (8/44) tuvieron que ser retratados, presentando 5 de ellos (62.5%) persistencia de huevos en la vejiga tras el primer ciclo con praziquantel.

En cuanto a las comorbilidades, los pacientes con infección crónica por VHB parecen presentar mayor necesidad de pruebas complementarios para diagnóstico de infección por *S. hematobium* ($p=0.109$). En nuestra serie los pacientes con antecedentes de Malaria no presentaron mayor riesgo de desarrollar bilharzioma ($p=0.049$). De los pacientes coinfectados con otras parasitosis y que precisaron cistoscopia, un 12.5% (3/24) presentaron bilharzioma ($p=0.032$).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En nuestro estudio, se observó que la tasa de complicaciones genitourinarias crónicas (ureterohidroenfrosis, insuficiencia renal, bilharziomas, carcinoma vesical) fue del 10% (26/247), presentando una tasa de respuesta inicial al tratamiento con praziquantel >90%. La Esquistosomiasis genital es un factor de riesgo independiente para la infección por VIH ya que los huevos pueden inducir inflamación que conduce al desarrollo de lesiones ulcerativas en el tracto reproductivo femenino (Van den Enden, 2007).

No siempre fue posible aislar huevos en orina, pese a la recogida a las 12:00 h, varios días y amplia experiencia de los microbiólogos de nuestro centro. La serología no fue muy útil para el diagnóstico. En ocasiones se completó el estudio con un análisis de

parásitos en semen (Gryseels et al., 2006). En nuestro trabajo, se realizaron 4 análisis de semen, (de los cuales 3 pacientes presentaban afectación genital), no obteniendo hallazgos en dicho fluido. En el estudio de Donate et al. (2006) al igual que en nuestra serie, la radiografía simple del aparato urinario, junto con la ecografía, fue muy útil en el hallazgo de calcificaciones vesicales y ureterales, consecuencia del depósito crónico de los huevos a dicho nivel, evidenciando un estadio crónico de la enfermedad. En el caso de complicaciones en estadios avanzados se podría recurrir a las pruebas funcionales como urografía intravenosa y URO-TAC, que se realizó en 9 pacientes. Encontramos que la infección crónica por VHB y coinfección por otros parásitos parecen incrementar el riesgo de complicaciones de la infección por *S. hematobium*, precisando pruebas funcionales complementarias.

Algunos autores (Pérignon, Pelicot, y Consigny, 2007) recomiendan la ecografía por su alta sensibilidad para el estudio de las lesiones vesicales en zonas endémicas (>70%). En nuestros pacientes, se utiliza como prueba diagnóstica y de seguimiento, observando una sensibilidad similar a la descrita a otros estudios (Koukounari et al., 2009). Sin embargo, hay casos en los que, sin confirmación ecográfica, si se llegó al diagnóstico mediante otras exploraciones (parásitos en orina, cistoscopia flexible y biopsia vesical).

La afectación crónica de la vejiga puede producir fibrosis, masas y pseudópulos que pueden ocasionar obstrucciones de las vías urinarias, insuficiencia renal y a largo plazo se asocian a un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer vesical, siendo en más del 60% carcinoma tipo escamoso (Salah, 2000). Además, una característica importante de la Esquistosomiasis vesical es la posibilidad de coexistencia de lesiones en diferentes estadios evolutivos. En nuestro estudio la incidencia de carcinoma vesical en los pacientes que precisaron cistoscopia flexible fue del 9.1% (3 tumores+1 metaplasia).

La cistoscopia se indicó en los casos en los que no fue posible llegar al diagnóstico mediante otras pruebas (análisis de parásitos en orina negativo persistente) y alta persistencia de sospecha clínica. Una segunda indicación fue el hallazgo de lesiones vesicales excrecentes (sospecha de carcinoma vesical/bilharzioma). También como seguimiento ante la necesidad de re-tratamiento y persistencia de sintomatología.

En otros trabajos recogen la utilización de la cistoscopia en estos mismos casos (Salas-Coronas et al., 2013). Por último, también fue utilizada para valorar evolución de las lesiones excrecentes vesicales, a las que se tomó biopsia con cistoscopio flexible y no se realizó tratamiento quirúrgico (RTU), comprobando la elevada respuesta al tratamiento médico a los 3 meses. Es posible que al realizar cistoscopia en zonas endémicas, por la falta de medios, exista un mayor riesgo de infección del tracto urinario, en nuestro entorno y con endoscopios flexibles, no hemos confirmado este hecho, recomendando esta exploración cuando este indicada. La tasa de respuesta al tratamiento con praziquantel fue excelente y en pocos casos se precisó tratamiento quirúrgico.

La elevada prevalencia de esta enfermedad entre la población inmigrante que atendemos en Europa exige un alto nivel de sospecha clínica en estos pacientes, sobre todo cuando presentan hematuria. Existen exploraciones complementarias mínimamente invasivas como es la cistoscopia flexible que permite obtener confirmación diagnóstica. El tratamiento con praziquantel presenta buena tolerancia y una elevada tasa de curación.

REFERENCIAS

- Alonso, D., Muñoz, J., Gascón, J., Valls, M.E., y Corachan, M. (2006). Failure of standard treatment with praziquantel in two returned travelers with *Schistosoma haematobium* infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74, 342-344.
- Botelho, M.C., Machado, J.C., y Correia da Cosat, J.M.(2010). *Schistosoma haematobium* and bladder cancer. What lies beneath? *Virulence*, 1, 84–87.
- Colley, D.G., Bustinduy, A.L., y Secor, W.E. (2014). Human schistosomiasis. *The Lancet*, 383, 2253–2264.
- Corachán, M. (2003). Esquistosomiasis o bilharziosis: importada. *Jano, Medicina y Humanidades*, 64, 36-41.
- Donate, M.J., Pastor Navarro, H., Giménez Bachs, J., Carrión López, P., Segura Martín, M., Salinas Sánchez, A., y Virseda Rodríguez, J.A. (2006). Esquistosomiasis vesical, aportación de un caso y revisión de la literatura española. *Actas Urológicas Españolas*, 30(7), 714-719.
- Gray, D.J., Ross, A.G., Li, Y.S., y McManus, D.P. (2011). Diagnosis and management of schistosomiasis. *British Medical Journal*, 342, 1138-1146.
- Koukounari, A., Webster, J.P., Donnelly, C.A., Bray, B.C., Naples, J., Bosompem, K., y Shiff, C. (2009). Sensitivities and specificities of diagnostic tests and infection prevalence of *Schistosoma haematobium* estimated from data on adults in villages northwest of Accra, Ghana. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 80, 435–441.
- Pereira, J., Calleja, E., Marne, C., y Borque, A. (2014). Esquistosomiasis vesical con hematuria terminal en pacientes subsaharianos. *Actas Urológicas Españolas*, 38, 133.
- Pérignon, A., Pelicot, M., y Consigny, P.H. (2007). Genital Schistosomiasis in a Traveler Coming Back From Mali. *Journal of Travel Medicine*, 14, 197–199.
- Rojas-Marcos Rodríguez de Quesada, J., Azcoaga Lorenzob, A., Vidal Serranoc, S., y Ceresuela Wiesman, E. (2009). Esquistosomiasis humana: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Jano, Medicina y Humanidades*, 1.746, 14-18.
- Salah, M.A. (2000). Ultrasonography or urinary tract lesions caused by bilharziasis in Yemeni patients. *British Journal of Urology International*, 86(7), 790-793.
- Salas-Coronas, J., Vázquez-Villegas, J., Villarejo-Ordóñez, A., Sánchez-Sánchez, J.C., Espada-Chavarría, J., Soriano-Pérez, M.J., ... Cabezas-Fernández, M.T. (2013). Hallazgos radiológicos en pacientes con Esquistosomiasis importada. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31, 205–209.
- Shaker, O.G., Hammam, O.A., El Ganzoury, H., Wishahi, M.M., y Mikhailidis, D.P. (2011). Molecular markers and bladder carcinoma: schistosomal and non-schistosomal. *Clinical Biochemistry*, 44, 237–240.
- Van den Enden, E. (2017). *Illustrated Lecture Notes on Tropical Medicine*. Disponible en: <http://www.itg.be/ILNtropicalmed>.
- WHO Expert Committee. Prevention and Control of Schistosomiasis and Soil-Transmitted. (2002). *World Health Organization Technical Report Series*, 912(i-vi), 1-57.

Yepes, E., Varela-M, R.E., López-Abán, J., Rojas-Caraballo, J., Muro, A., y Mollinedo, F. (2015). Inhibition of Granulomatous Inflammation and Prophylactic Treatment of Schistosomiasis with a Combination of Edelfosine and Praziquantel. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(7). doi:10.1371/journal.pntd.0003893.

Recibido: 10 de julio de 2018

Recepción Modificaciones: 27 de julio de 2018

Aceptado: 27 de julio de 2018