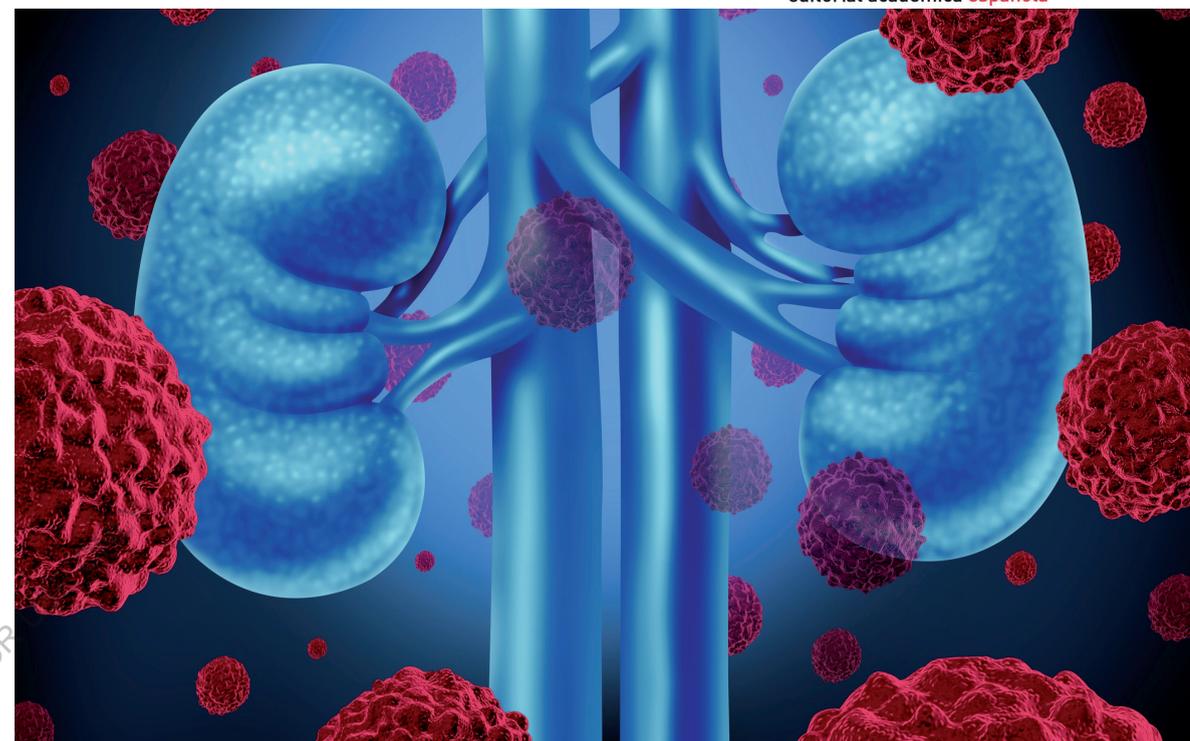


Tuberculosis genitourinaria

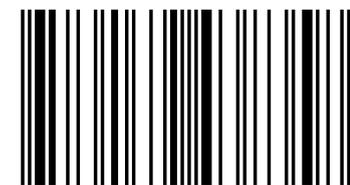
Es un texto que hace honor a su nombre en relación a sus contenidos. En el usted encontrará las generalidades que lo llevarán a un posible diagnóstico de tuberculosis genitourinaria. Se intenta de forma sencilla dar las bases para una buena praxis al momento de enfrentarnos a esta y así tratarla a tiempo y de manera efectiva. Usted encontrará un texto actualizado, amigable, con esquemas e ilustraciones que invitan a su lectura y además facilitan su comprensión.



David Adrian Fernandez Alcaraz · Jose Ivan Robles Torres

Tuberculosis genitourinaria

un manual práctico para el urologo y estudiante de medicina



978-613-9-43835-8

editorial académica española

David Adrian Fernandez Alcaraz

Jose Ivan Robles Torres



Tuberculosis genitourinaria

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**David Adrian Fernandez Alcaraz
Jose Ivan Robles Torres**

Tuberculosis genitourinaria
un manual practico para el urologo y estudiante de
medicina

FOR AUTHOR USE ONLY

Editorial Académica Española

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

Publisher:

Editorial Académica Española

is a trademark of

International Book Market Service Ltd., member of OmniScriptum Publishing Group

17 Meldrum Street, Beau Bassin 71504, Mauritius

Printed at: see last page

ISBN: 978-613-9-43835-8

Copyright © David Adrian Fernandez Alcaraz, Jose Ivan Robles Torres

Copyright © 2019 International Book Market Service Ltd., member of OmniScriptum Publishing Group

FOR AUTHOR USE ONLY

Tuberculosis Genitourinaria: Un reto diagnóstico

1. Introducción

Tuberculosis (TB) es el término utilizado para describir una amplia gama de condiciones clínicas causadas por el agente microbiológico *Mycobacterium tuberculosis* (menos frecuente, *Mycobacterium bovis*). Según los reportes de 2018 revisados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente un tercio de la población mundial ha sido infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (incluyendo aquellos que no manifiestan clínicamente la infección). La TB es considerada la segunda enfermedad con mayor mortalidad a nivel mundial, solo por debajo del VIH/SIDA como causante de muerte por infecciones por un solo agente. En 1993 la OMS declaró a la TB como una emergencia global en salud pública, siendo la causa de más de 1.5 millones de personas en el año 2018¹.

Este microorganismo tiene la capacidad de afectar cualquier órgano, particularmente (pero no exclusivamente) el pulmón. La TB genitourinaria (TB GU) es una forma extrapulmonar de la enfermedad que es relativamente común en países endémicos de TB. La prevalencia de TB GU reportada es muy variada. Se ha reportado hasta un 40% de los casos de TB. Sin embargo, en EUA, representa apenas un 1.1% y solo el 5.3% de los casos de TB extrapulmonar. La presencia de involucro genitourinario puede manifestarse como una complicación de TB pulmonar en el 2-20% de los casos. Otros autores mencionan que entre 20-30% de las TB GU tendrán historia previa de TB pulmonar. Estos casos suelen tener mayor prevalencia en individuos con algún tipo de inmunosupresión, particularmente aquellos que son receptores de trasplante renal (0.4-15%). Desafortunadamente, la TB GU es una condición que frecuentemente es subdiagnosticada, debido a la complejidad diagnóstica generada por criterios pocos claros para confirmación de la enfermedad, ocasionando frecuentemente complicaciones como falla renal e infertilidad. Tras la sífilis, es considerado el segundo "gran imitador", debido a su amplia variedad de manifestaciones que asemejan otras patologías y que genera gran confusión².

2. Historia

Con la llegada de los análisis genómicos, se tiene evidencia de *M. tuberculosis* en lesiones óseas de columna en esqueletos de *Homo erectus* que datan de hace 500,000 años. La confirmación biológica más antigua de la infección en humanos es del periodo Neolítico aislando ADN de un esqueleto femenino de aproximadamente 9000 años de antigüedad. Hallazgos microscópicos y moleculares de la micobacteria se han documentado en la civilización egipcia, presentes en restos de momias infectados que datan del 3000 a.C. Sin embargo, la TB no cobró tal importancia hasta tiempos de la Revolución Industrial en el siglo XVII y XVIII. El hacinamiento y estado insalubre condicionaron la transmisión y propagación del agente. Causó la muerte de una cuarta parte de la población europea. En aquella época, previo a la era de los antibióticos, la forma de tratar la TB era el reposo al aire libre en instalaciones especializadas para atender a personas infectadas llamados "Sanatorios".

Fue hasta el año de 1882, cuando Robert Koch logra por primera vez en la historia aislar e identificar a *M tuberculosis* (**Figura 1**). En su honor, actualmente se festeja el día mundial de tuberculosis el 24 de marzo. La era moderna de la tuberculosis llega en 1946, cuando se demostró la eficacia de la estreptomycinina contra el agente causal de TB. En 1952, el advenimiento de la isoniazida hizo curable la mayoría de los casos de TB; y en 1970, con la llegada de la rifampicina y su combinación terapéutica hicieron aun más eficaz el tratamiento contra TB; además de acortar el periodo de terapia de 2 años con isoniazida en monoterapia, a 9 meses combinando ambos fármacos. La terapia múltiple con isoniazida, rifampicina y pirazinamida acortó a 6 meses el tratamiento. Esto generó un asombroso descenso en la incidencia y mortalidad por TB.



Figura1. Retrato de Robert Koch (1843-1910)

En 1985, junto con la llegada del VIH/SIDA, comenzó a presentarse un notable incremento en los casos de TB. La presencia del uso de drogas, uso irregular del tratamiento antifímico, la infección por VIH, fueron factores que ocasionaron el surgimiento de cepas multi-resistentes. Dicho fenómeno continúa siendo un problema alarmante en países endémicos y en vías de desarrollo que no cuentan con los programas de salud necesarios para el control eficiente del VIH y TB. Debido a la alarmante cifra de TB a nivel mundial, la OMS expandió los recursos necesarios para el tratamiento de TB, incluyendo en estas acciones el desarrollo de programas de Terapia Directamente Observada (DOT). Posteriormente surgen los tratamientos de segunda línea, como las quinolonas, lo que generó una opción terapéutica en los casos resistentes³.

El primer caso descrito de TB GU fue publicado por el Dr. Porter en 1894. En 1937, Wildbolz et al. sugirieron el término de Tuberculosis Genitourinaria, refiriéndose a una inflamación infecciosa de cualquier órgano urogenital, aislado o múltiples, causado por *M. tuberculosis* o *Mycobacterium bovis*⁴.

3. Epidemiología

La OMS desde 1997 publica anualmente el estado de TB globalmente. En 2018, la TB es una de las 10 primeras causas de muerte y la segunda causa de muerte por agente infeccioso único (por debajo del VIH/SIDA). En 2017, fue causa de 1.3 millones de muertes entre individuos VIH-negativos y adicionalmente 300,000 muertes en pacientes seropositivos. Se estima que aproximadamente 10 millones de personas desarrollaron la enfermedad en 2017. Dos terceras partes de los casos nuevos pertenecían a ocho países: India (27%), China (9%), Indonesia (8%), las Filipinas (6%), Pakistán (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) y Sudáfrica (3%). Se tiene una lista de 30 países endémicos que concentran la gran mayoría de los casos reportados (**Tabla 1**)⁵.

Tabla 1. Incidencia estimada de tuberculosis entre los países con mayor concentración de casos a nivel mundial, 2011.

País	Casos	Tasa por cada 100,000
India	3,100,000	249
China	1,400,000	104
Indonesia	680,000	281
Pakistán	620,000	350
Bangladesh	620,000	411
Filipinas	460,000	484
Sudáfrica	390,000	768
Congo	350,000	512
Vietnam	290,000	323
Nigeria	280,000	171
Myanmar	240,000	506
Etiopía	200,000	237
Rusia	180,000	124

Obtenido del Reporte Global de Tuberculosis 2012. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf

Se estima que alrededor de 558,000 casos desarrollaron TB resistente a rifampicina; y que de estos pacientes, el 82% presentó TB multidrogo-resistente (MDR), definido como aquellas cepas con resistencia tanto a rifampicina, como a isoniazida. India resultó ser el país con mayor incidencia de TB MDR a nivel mundial (24%). Dentro de los casos de TB MDR de 2017, se estima que el 8.5% desarrolló TB extensamente **resistente** (XDR), definidas como cepas resistentes a al menos dos fármacos de primera línea y fármacos de segunda línea. Gracias a las medidas de prevención, diagnóstico oportuno y programas de terapia

eficientes, la incidencia ha descendido constantemente un 2% de forma anual y la tasa de mortalidad en un 3%. La tasa de éxito terapéutico reportada en 2016 muestra un éxito global de 82%, comparado con el 83% en 2015 y 86% en 2013⁶. En la **Tabla 2** se describen algunos de los factores de riesgo conocidos para adquirir TB resistente a antifímicos.

Tabla 2. Factores de riesgo epidemiológico de adquirir infección por cepas resistentes de TB

Exposición a una persona con TB resistente conocida.
Exposición a una persona con TB activa con fracaso o recurrencia posterior al tratamiento contra TB
Exposición a personas con TB activa en área endémica conocida con alta prevalencia de TB resistente
Exposición a personas que continúan con resultados positivos para bacilos de TB en esputo después de 2 meses de tratamiento antifímico
Viajar a área de alta prevalencia de TB resistente

Obtenido de : *Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR-11):1-88.*

En países en vías de desarrollo, la TB GU es la segunda presentación extrapulmonar más frecuente, después del involucro de ganglios linfáticos. En EUA, representa la tercera localización más frecuente, seguido de TB pleural y ganglios linfáticos y se presenta en aproximadamente 27-40% de los casos de TB extrapulmonar. La incidencia de TB GU descrita es muy variada y depende de la población que se estudie; en países desarrollados se ha reportado una frecuencia del 2-10% de TB GU en pacientes con diagnóstico previo de TB pulmonar. A diferencia de lo descrito en países en vías de desarrollo, en donde se tiene una incidencia del 15-20%. Debido a la complejidad diagnóstica una gran proporción de pacientes con TB GU nunca son diagnosticados. Aproximadamente dos tercios de los afectados son del género masculino y afecta principalmente a adultos mayores de 20 años. Factores asociados que se han reportado son inmunosupresión de cualquier causa, incluyendo VIH/SIDA, pacientes receptores de trasplante renal y regiones endémicas de TB²⁷.

4. Microbiología

TB es causada por un grupo de bacterias llamado complejo *Mycobacterium tuberculosis*, el cual incluye las especies *M. tuberculosis*, *M.*

africanum, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. mungi*, *M. orygis* y *M. pinnipedii*. Las especies que afectan al ser humano son *M. tuberculosis* y *M. africanum*, siendo la primera la más frecuentemente aislada.

Este agente es un bacilo aeróbico, no formador de esporas, no flagelado e inmóvil. Presenta una pared celular gruesa y con alto contenido de lípidos de alto peso molecular. El término Bacilo Ácido-Alcohol Resistente (BAAR) es considerado prácticamente sinónimo de micobacterias (con excepción de *Nocardia*), esto quiere decir que el agente es identificado por medio de una tinción especial llamada Ziehl-Neelsen. Su crecimiento es lento, teniendo un tiempo de duplicación de 15 a 20 horas, comparado con la mayoría de las bacterias que es de menos de una hora. El crecimiento visible en el cultivo tarda aproximadamente 3 a 8 semanas en medios sólitos, formando las típicas imágenes en serpentina acordonadas. Es un saprofito de vida libre generalmente encontrado en el agua. El ser humano es considerado el único reservorio para *M. tuberculosis*. El bacilo tiene la capacidad de crecer en relativamente cualquier tejido y fluido corporal, incluyendo pulmón, riñones, líquido cefalorraquídeo, orina, jugo gástrico, hueso, etc⁷.

5. Inmunología y Patogénesis

La TB es el prototipo típico de infecciones que requieren de la respuesta inmune celular para su control por parte del huésped. La respuesta efectiva contra la TB radica en la acción de linfocitos T CD4, los cuales producen una gran variedad de citosinas encargadas de efectuar el ataque contra el bacilo. Desafortunadamente, *M. tuberculosis* tiene la capacidad de adaptarse a la respuesta inmune del huésped, lo que ocasiona una constate estimulación de la inmunidad generando daño tisular, formación de cavidades pulmonares y favoreciendo la transmisión por medio de aerosoles.

Posterior a la inhalación e inoculación del bacilo, alcanza el saco alveolar y son fagocitados por macrófagos locales. En huéspedes con adecuada respuesta celular, los bacilos son destruidos y la enfermedad en este punto no se manifiesta. En huéspedes susceptibles, el bacilo evade la respuesta del macrófago y comienza su replicación dentro de la célula y establece la infección. La respuesta inmune celular puede evidenciarse

hasta 12 semanas posterior a la inoculación. Mientras esto ocurre y la respuesta es lo suficientemente efectiva para contener la infección, el bacilo puede diseminarse a través de los linfáticos a los ganglios hiliares y después migrar al torrente sanguíneo. En este punto el bacilo tiene la capacidad de infectar prácticamente a cualquier órgano de la economía.

EL huésped por medio de la respuesta celular intenta contener al bacilo formando granulomas, por medio de la secreción de citocinas proinflamatorias de los macrófagos activados, como interleucina-6 (IL-6), IL-12, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interferón- γ (IFN- γ) y el reclutamiento celular. El granuloma está formado por un núcleo central conformado por macrófagos espumosos, células epiteliales y células de Langhans. Es rodeado por una capa de linfocitos. El 90-95% de los casos, la TB es limitada a nivel de los granulomas y los bacilos que logran sobrevivir dejan de replicarse, quedándose en un estado latente, el cual se caracteriza por presentar cicatrización o calcificación del granuloma. En menos del 5%, la respuesta falla para controlar la infección y progresa a TB activa, conocido como progresión primaria. En estado latente, la TB puede reactivarse años después debido a condiciones que ocasionan inmunosupresión, como edad avanzada, falla renal, diabetes mellitus, VIH, desnutrición, estrés crónico, entre otras causas. En esta etapa, el bacilo adquiere nuevamente la capacidad de replicarse, generando necrosis caseosa dentro del granuloma (lesión histopatológica patognomónica de TB), pudiendo diseminarse a otros sitios. El riesgo de reactivación de la TB latente se estima entre el 5-10%⁸.

Son cuatro los medios por los cuales puede llegar a desarrollarse la TB GU. La principal ruta es por diseminación hematogena. Una vez infectado el tracto genitourinario, es frecuente tener un estado latente prolongado (descrito hasta 40 años) antes de presentar datos clínicos de la enfermedad. Los sitios más frecuentemente afectados del tracto genitourinario son el riñón y el epidídimo. Otra vía de diseminación consiste en la infección ascendente o retrógrada. Es menos frecuente y típicamente se asocia al desarrollo de infección en pacientes con cáncer vesical no músculo-invasor que reciben tratamiento con el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) intravesical. La vacuna de BCG está formada por el bacilo vivo atenuado de *M. bovis*. Esta complicación afecta aproximadamente al 0.9% de los pacientes que reciben dicho tratamiento. Por esta vía de diseminación las manifestaciones suelen ser pielonefritis,

abscesos renales, uropatía obstructiva por estenosis ureteral, cistitis, prostatitis orquiepididimitis, entre otras⁷.

Menos frecuente aún, es la diseminación contigua de órganos vecinos e inoculación directa. Ejemplos de diseminación contigua son los casos de TB vertebral (Enfermedad de Pott) o enfermedad gastrointestinal que diseminan a riñones o vejiga. La inoculación directa puede ser ocasionada por autoinoculación a genitales externos ocasionado por muestra de orina, semen o contacto directo con otra persona con genitales o cavidad oral infectada.

Al diseminar vía hematógena, el bacilo llega a la corteza renal o unión corticomedular durante la infección primaria. Las lesiones renales primarias pueden perdurar como granulomas quiescentes por muchos años antes de la reactivación local. La infección generalmente se extiende de la corteza la médula renal. Los granulomas pueden sufrir necrosis caseosa y erosionar, abriéndose a sistema colector. Es frecuente la necrosis papilar, lo que ocasiona hidronefrosis. La infección puede ocasionar calcificaciones renales, dilatación caliceal, engrosamiento y fibrosis vesical. A largo plazo, puede presentarse lesión renal asociado a uropatía obstructiva y en los casos con gran extensión en parénquima renal, amiloidosis secundaria³.

En hombres, la TB puede infectar epidídimo, vesículas seminales, testículos y próstata vía descendente desde riñón (lo más frecuente) o vía hematógena de forma directa. En mujeres, la infección llega a las trompas uterinas vía hematógena y avanza por contigüidad hacia endometrio, ovarios y cérvix. El involucro de pene y vulva son poco frecuentes y pueden presentarse por diseminación hematógena o por inoculación cutánea por transmisión sexual, manifestándose como tuberculides o úlceras⁹.

6. Transmisión

La gran mayoría de los casos de TB son debido a inhalación de gotitas infectadas con micobacterias aerolizadas por medio de tos, estornudo o al hablar de personas infectadas con TB pulmonar. Estas partículas infectadas permanecen en el aire suspendidas por largos periodos de tiempo antes de secar. M. tuberculosis tiene una **moderada** capacidad

infecciosa moderada, ya que para poder transmitirse a otro huésped se requiere de contacto estrecho prolongado y altas concentraciones del bacilo en el inóculo. Aquellos individuos con esputo positivo tienen una mayor capacidad de transmisión que aquellos con cultivo positivo y esputo negativo.

Al toser se puede producir hasta 3000 gotitas infectadas, semejante a estar hablando de forma continua por cinco minutos o estornudando. Se estima que el aire de un cuarto en donde se encuentra una persona con infección pulmonar por TB puede permanecer contaminado y potencialmente infeccioso inclusive 30 minutos después de haber abandonado la habitación cerrada. Es importante mencionar, que la infección es poco probable en espacios abiertos o en exteriores, ya que *M. tuberculosis* muere al exponerse a rayos ultravioleta. Además, grandes gotas provenientes de secreciones respiratorias y fómites no son potenciales transmisores del agente infeccioso. Se han documentado otras formas de transmisión poco frecuentes, como inoculación cutánea en abrasiones, transmisión venérea, entre otras¹⁰.

7. Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones de la enfermedad genitourinaria son habitualmente inespecíficos e inestables, razón por la cual el diagnóstico suele ser tardío en la inmensa mayoría de las veces. Los pacientes suelen ser multitratados contra agentes bacterianos que comúnmente ocasionan infecciones urinarias o son evaluados por sospecha de malignidad.

Habitualmente los síntomas dependerán de la severidad y localización de la enfermedad. Al momento de presentarse signos y síntomas, la enfermedad suele estar avanzada con severa afección a tejidos. En países desarrollados, en donde el diagnóstico suele ser precoz, el 8.4% de los casos de TB GU suele ser **asintomático**. Los típicos síntomas sistémicos consuntivos se presentan en el 20%, caracterizado por fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna y malestar general. El 50% presentan disuria como único síntoma de TB GU, 50% presenta solo síntomas de llenado y el 33% hematuria y dolor en flanco, menos del 10% presentará cólico renal debido a necrosis papilar, hidronefrosis, urolitiasis y tejido necrótico. Los típicos hallazgos de laboratorio son piuria estéril con o sin

hematuria microscópica. La combinación es encontrada en el 90% de los casos¹¹.

TB renal

El riñón es el sitio más frecuente de infección por TB GU. Por razones desconocidas, las manifestaciones son más insidiosas en pacientes con TB pulmonar y falla renal, en los que puede o no presentarse piuria y ausencia de cambios radiológicos observables en estudios de imagen. La única forma de confirmar el diagnóstico en estos casos es la biopsia renal evidenciando nefritis granulomatosa intersticial con o sin necrosis caseosa. Hallazgos menos frecuentes en la histopatología son glomerulonefritis por complejos inmunes y amiloidosis secundaria a TB.

El síntoma más frecuente en TB renal es el dolor en flanco (80%) y disuria (54%). Otros síntomas son cólico renal (24%) y hematuria macroscópica (20%). Se han descrito distintos grados de afección renal, que dependerán de la severidad de los daños y cuadro clínico. La TB renal grado 1, presenta mínimas lesiones sin destrucción tisular. Suele ser asintomático al momento de diagnosticar y el urianálisis suele ser normal o con leucocituria leve y la pielografía IV suele ser normal. El pronóstico es bueno y progresa a una total recuperación con tratamiento adecuado.

La TB renal grado 2, también de buen pronóstico, presenta destrucción tisular mínima manifestándose como papilitis con formación de cicatrices renales y deterioro de función renal que es limitado. Puede complicarse con pielonefritis crónica y es más propenso a diseminación a vías urinarias bajas.

La TB renal grado 3 se manifiesta con la formación de cavernas subcorticales sin involucro del sistema colector. Las complicaciones se presentan en más de la mitad de los pacientes en esta etapa de la enfermedad. La recuperación solo con tratamiento antifímico es limitado y generalmente se requiere de abordaje quirúrgico (nefrectomía simple). En el mejor de los escenarios puede formar quistes estériles a partir del cavernoma. En contraste, puede llegar a formar múltiples cavernas con extensa pérdida del parénquima renal sano.

La TB renal grado 4 se presenta al evidenciar múltiples cavernas que pueden formar fístulas secundarias a pionefrosis (**Figura 2**). Presenta extensa calcificación renal. La autonefrectomía consiste en una afección severa de la función renal que ocurre en 33% de los casos de TB renal; generada por uropatía obstructiva por estenosis severa de las vías urinarias que habitualmente se localiza en uréter proximal. Esta obstrucción favorece al desarrollo de necrosis caseosa en las cavernas y calcificación extensa. Más del 90% se complica y comúnmente se mira afección en el riñón contralateral. La nefrectomía es obligada en estos casos. La falta de tratamiento oportuno puede llevar a TB de vías urinarias, con afección ureteral, causando de forma progresiva edema, infiltración, ulceración y fibrosis con subsecuente estenosis. El desenlace será enfermedad renal terminal en el 7%. Se ha descrito cambio metaplásico escamoso debido al proceso inflamatorio crónico en la pelvis renal, predisponiendo a la transformación a carcinoma de células escamosas¹².

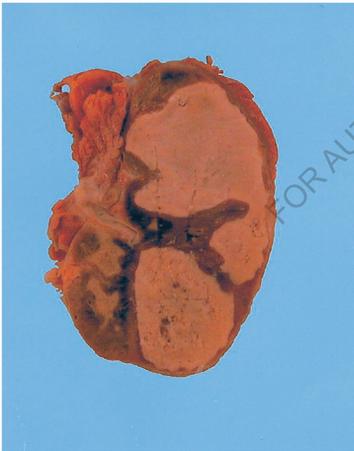


Figura 2. Pionefrosis tuberculosa con extensa necrosis caseosa y destrucción de parénquima renal en pieza quirúrgica. Obtenida de Eastwood JB. Tuberculosis and the kidney. Journal of the American Society of Nephrology. 2001;12(6):1307-14.

TB ureteral

Ocurre vía descendente secundario a una infección renal que se diseminó por contigüidad. Puede ocurrir formación de granulomas en la pared

ureteral. En ocasiones se manifiesta como cólico renal asociado a cálculo ureteral infectado obstructivo. La inflamación crónica y persistente lleva a la formación de cicatrices y estrechamientos de la luz ureteral, típicamente ubicadas a nivel de uréter distal en la unión vesicoureteral. Cuando las estenosis son muy extensas o pan-ureterales, el uréter adquiere una apariencia típica por pielografía IV de "sacacorchos". En etapas más avanzadas puede presentarse obstrucción y reflujo vesicoureteral, lo que conlleva a hidronefrosis y finalmente falla renal¹³.

TB vesical

Una vez que la infección ha llegado al uréter, el siguiente paso es diseminarse a la vejiga. El bacilo se implanta en el urotelio y genera una cistitis en parches bien delimitados. Puede generar úlceras en áreas donde se desarrollan granulomas de gran tamaño. El sitio de mayor afección corresponde al domo vesical y el trigono, junto con el cuello vesical son los sitios menos frecuentemente afectados¹⁴.

El efecto suele ser inflamación crónica de la mucosa, que lleva a friabilidad del tejido afectado y el desarrollo de hematuria. Después de varios años de evolución comienza el proceso de cicatrización, generándose la contracturas vesical o disminución de la capacidad vesical, que se reporta puede disminuir hasta 20mL de capacidad. En este punto los síntomas predominantes son frecuencia urinaria, urgencia, disuria, hematuria y dolor suprapúbico en ocasiones. Se asocia a obstrucción ureteral en un 0.3%.

La sospecha diagnóstica se observa en pacientes con clínica persistente de síntomas de llenado que no responde a múltiples tratamientos, junto con piuria que se presenta 3 semanas posteriores a la instilación de BCG intravesical. Cuando la causa se asocia a BCG, suele ser una infección auto-limitada, de bajo grado con cistitis superficial¹⁵.

TB testicular y epididimal

El epidídimo es el segundo órgano más afectado del tracto GU por diseminación hematógena por debajo del riñón. Representa el 10-55% de las TB GU y el 34% afecta de forma bilateral. Habitualmente la afección del epidídimo va acompañada de involucro testicular en un 55%. Al

contrario, la TB testicular aislada sin afección de epidídimo es rara y siempre se debe sospechar tumor antes de TB en estos casos. Es poco frecuente la TB aislada de epidídimo y testículo, pero se han descrito casos en la literatura. Los granulomas que se forman en epidídimo generan fibrosis y estrechamiento del lumen de los conductos seminíferos hasta su obliteración. Conforme avanza la enfermedad, los granulomas crecen y confluyen, desarrollan necrosis caseosa amplia, creando una apariencia nodular, pétreo del epidídimo y teste. El 5-10% se manifiesta como hidrocele complicado de forma aislada¹⁶.

La orquiepididimitis tuberculosa puede imitar tumores testiculares en pacientes aparentemente sanos sin otros signos o síntomas sistémicos o pulmonares. El principal síntoma, cuando se presenta alguno, es una masa palpable en escroto (80%) que puede llegar a ser dolorosa en un 40-44%. Esta presentación clínica muchas veces resulta en abordajes quirúrgicos innecesarios, como orquiectomías radicales, pudiendo ser de mejor utilidad un US escrotal y aspiración con aguja fina. Los granulomas se encuentran formados en el epitelio de los túbulos seminíferos y en el tejido conectivo circundante. En etapas más avanzadas, los granulomas pueden adherirse a la piel escrotal y crear ulceraciones. Hasta un 50% puede desarrollar fístulas múltiples y de trayecto complejo que drenan a cara posterior de escroto. Este hallazgo, aunque raro, es característico de TB escrotal. La infiltración del conducto deferente es detectado como un cordón endurecimiento indoloro que asciende al conducto inguinal¹⁷.

TB prostático y de vesículas seminales

La prostatitis tuberculosa es una entidad frecuentemente subdiagnosticada debido a que la prostatitis granulomatosa puede ser causado por muchas entidades infecciosas y no infecciosas. Sin embargo, se estima que tres cuartas partes de los pacientes que fallece por TB de cualquier órgano, se detecta TB en próstata al momento de realizar autopsia. La infección de próstata se adquiere vía hematogena, por orina contaminada e incluso por transmisión sexual de personas con TB genital. Solo el 5% de TB prostática se presentan de forma aislada. Las manifestaciones clínicas presentes son síntomas de almacenamiento, incluyendo nicturia, frecuencia, típicamente sin urgencia. Menos frecuente, presentan disuria, hematuria con o sin hematoespermia. La presentación de hematoespermia aislada suele ser un hallazgo benigno;

sin embargo, la persistencia, recurrencia frecuente y grandes volúmenes de sangre en semen se asocia a TB en 15% de los casos.

La prostatitis granulomatosa por TB puede presentarse con una elevación del Antígeno Prostático Específico (APE) asociado a nódulo pétreo detectado al tacto rectal, imitando la presentación típica de neoplasia a nivel de este órgano. Típicamente, la diseminación hematógena afecta inicialmente la zona periférica de la próstata, creando granulomas en este sitio. Presentaciones menos frecuentes son infertilidad debido a azoospermia obstructiva, dolor pélvico crónico refractario a tratamiento multidisciplinario y alteraciones en la función sexual. Se han descrito series de casos de TB prostática diagnosticada de forma incidental por medio de resección transuretral de próstata (RTU-P) debido a síntomas obstructivos bajos. Los hallazgos en la histopatología son de cavernas y granulomas con necrosis caseosa¹⁷.

La evidencia de TB de vesículas seminales queda limitado a reportes de caso aislados. Se presenta como infertilidad por oligo- o azoospermia obstructiva, descenso del volumen eyaculatorio y hematoespermia. Suele ser una complicación de TB prostática por continuidad o por diseminación a través de los conductos deferentes por orquiepididimitis tuberculosa. Al tacto rectal se palpan nódulos prostáticos y la presencia de vesículas seminales agrandadas y pétreas. Típicamente los granulomas a este nivel tienden a calcificarse de forma extensa¹⁸.

TB de pene y uretra

La TB peneana es una presentación muy rara y se presenta en menos del 1% de TB GU. La afección cutánea del pene se debe a transmisión venérea y se presenta como pápulas o placas queratinizadas (lupus vulgaris) que progresan a úlceras necróticas superficiales única o múltiples en el glande, predominante sobre corona y surco balanoprepucial. Se puede acompañar de linfadenopatía inguinal no dolorosa. Otra presentación es en forma de tuberculides, que son papulas o pústulas rojizas, simétricas e indoloras ubicadas sobre el glande que tienden a ulcerar y necrozarse. Pueden imitar la presentación de un carcinoma escamoso del glande.

En etapas avanzadas puede crear fibrosis que ocasiona cicatrices contráctiles, trayendo como consecuencia deformidades del pene o curvaturas anormales durante la erección. La afección de los cuerpos cavernosos es poco frecuente y puede ser causa de disfunción eréctil reversible con tratamiento antifímico en etapas tempranas¹⁹.

La TB en uretra es aun más rara. Está asociada a infección prostática. Puede presentarse con descarga uretral y durante la uretroscopia se evidencia una mucosa rojiza con sitios de ulceración extensa. La cronicidad genera estenosis uretrales extensas, complejas y difíciles de tratar. Una complicación frecuente es la formación de fístulas múltiples uretroscrotales, uretrorrectales y uretroperineales. En estos casos, los cultivos para *M. tuberculosis* no tienen utilidad clínica ya que pueden presentar falsos positivos por la presencia de micobacterias típicas del esmegma contaminando fluidos uretrales²⁰.

TB genital femenina

La TB tiene una predominancia por las trompas uterinas secundario a diseminación hematogena de TB primaria en pulmón. El cuadro clínico es muy inespecífico, y no tiene síntomas o signos patognomónicos. Puede presentarse con irregularidad en ciclos menstruales, típicamente amenorrea o dismenorrea. Es causante de infertilidad femenina y representa el 1% de las causas femeninas. Los hallazgos por colposcopia se aprecian lesiones ulcerativas que pueden afectar cérvix, endometrio³.

8. Complicaciones

Amiloidosis renal secundaria a TB

Es una entidad rara que se presenta en TB renal de larga evolución. Se desconoce con certeza la etiología y patogenia. Esta complicación se debe a la respuesta inmune activa contra TB que genera un proceso inflamatorio crónico y persistente, lo cual conlleva a generar glomerulonefritis por depósitos extracelulares de proteínas fibrilares llamadas cuerpos amiloides en la zona túbulointersticial y los vasos sanguíneos de la corteza renal. Los primeros hallazgos suelen ser compatibles con síndrome nefrótico, predominando la proteinuria franca y pérdida de la función renal progresiva. Aproximadamente el 70-90% de

los pacientes de desarrollan amiloidosis secundaria a TB renal progresan a enfermedad crónica terminal. El pronóstico de vida a 10 años es menor del 10% (Figura 3) ⁴.

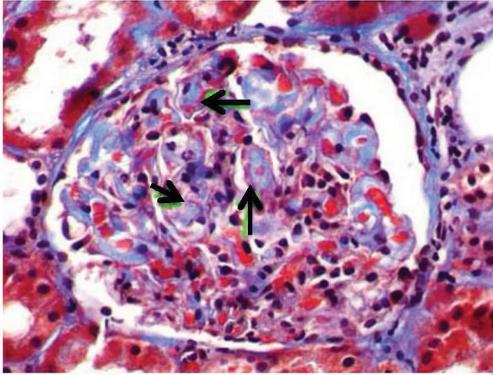


Figura 3. Microscopía óptica de glomérulo renal observándose depósitos de amiloide que resaltan de azul (flechas negras). Tinción de Tricrómico de Masson, X400.

Enfermedad renal crónica terminal

La TB es una causa poco frecuente de falla renal progresiva (0.65%). Sin embargo, a diferencia de muchas etiologías, es potencialmente prevenible, fácil de tratar y de cierta manera reversible en escenarios clínicos específicos. La causa habitual del descenso en la función renal es la nefritis intersticial tuberculosa, caracterizada por granulomas intersticiales en riñones de tamaño normal o aumentados de volumen. La función renal tiende a mejorar de forma limitada con el uso de esteroides. En etapas avanzadas, el riñón puede llegar a excluirse al presentar tasas de filtrado severamente afectadas, estado conocido como autonefrectomía. Existen dos tipos: la tipo caseo-cavernosa se presenta cuando el parénquima renal es reemplazado por granulomas y cavidades llenas de exudado inflamatorio con o sin calcificación. La tipo fibrotica, presenta extensa cicatrización de tejido y calcificación, resultado en la disminución importante del tamaño del órgano. La autonefrectomía se presenta en el 33% de las TB GU. Sin embargo, solo el 7% llega a enfermedad crónica terminal¹¹.

Estenosis ureteral y uretral

Las estenosis de uréter son consecuencia de la diseminación descendente de TB renal. El proceso inflamatorio crónico lleva a proceso de cicatrización extenso y fibrosis con la formación de estenosis ureterales. Típicamente, el uréter distal es el sitio que más se afecta. Puede llegar a ocasionar reflujo vesicoureteral por incompetencia del mecanismo antirreflujo de la unión vesicoureteral. En los casos severamente afectados a lo largo de todo el trayecto del ureter, adquiere una apariencia en sacacorchos, típico de TB a este nivel. La uropatía obstructiva por estenosis es una causa importante de falla renal asociada a TB GU. El involucro uretral es muy poco frecuente y suele manifestarse como estenosis amplias, múltiples y complejas²¹.

Vejiga contraída

El 8.9% de las TB GU desarrolla fibrosis vesical amplia. La pared engrosada y con elasticidad drásticamente afectada ocasiona reducción importante de la capacidad, llegando inclusive a capacidades máximas de 20mL. Otro síntoma frecuente es el aumento de la frecuencia miccional e incontinencia de urgencia. El tratamiento antifímico no revierte la fibrosis una vez establecida en infecciones de larga evolución. El tratamiento sintomático también es limitado. Diversos autores han establecido a la cistoplastia de aumento como el tratamiento de elección en pacientes con contractura vesical por TB²².

Tuberculosis inducida por terapia intravesical con BCG

El bacilo de Calmette-Guérin es una cepa viva atenuada de *M. bovis* utilizada para el tratamiento de carcinoma transicional no invasor de vejiga. La complicación infecciosa con el uso de este tratamiento es raro. Sin embargo, se han reportado casos de hematuria en 1%, prostatitis granulomatosa en 0.9%, epididimitis en 0.4%, estenosis uretral en 0.3% y absceso renal en 0.1%. La evidencia de estas complicaciones esta limitada a serie de casos. Se reportaron 5 casos de infección sistémica severa en pacientes con tratamiento intravesical de forma temprana. La presentación de esta complicación fue de bronconeumonía y hepatitis granulomatosa. Se tiene un reporte de caso con infiltración medular granulomatosa.

Es importante distinguir entre efectos adversos locales y sistémicos asociados a irritación vesical o cistitis química, de la infección activa o cistitis bacteriana. La primera se caracteriza por síntomas irritativos vesicales (frecuencia, disuria y hematuria leve), malestar general y fiebre. Estos síntomas son habitualmente autolimitados con duración de varios días. Hasta el 62.8% presenta síntomas locales y el 30.6% síntomas sistémicos. La segunda complicación se debe a una reactivación de infección y puede presentar síntomas similares a cistitis química. Sin embargo, en el cultivo urinario estará presente el agente causal y en la histopatología de vejiga se aprecian granulomas de la pared. Al confirmar infección se requiere iniciar tratamiento antifímico a la brevedad²³.

La TB peneana suele deberse a esta terapia. La infección con BCG confirmada por cultivo se presenta como eritema peneano difuso, con cordón rígido y nódulos palpables a nivel del dorso de pene hasta la sínfisis púbica. El tratamiento suele ser sistémico con antifímicos. De forma menos frecuente y con evidencia limitada a solo reportes de caso, se ha documentado la formación de abscesos prostáticos y prostatitis granulomatosa de forma temprana posterior a tratamiento con BCG. Los hallazgos histopatológicos posterior a drenaje perineal o transrectal revelaron la formación de granulomas y confirmaron el origen de la cepa asociada a BCG. En otro caso de un paciente de 64 años con carcinoma vesical previamente tratado con BCG intravesical comienza 5 semanas después con dolor perineal y síntomas miccionales obstructivos bajos. Al tacto rectal se aprecia próstata crecida indolora. Se decide realizar RTU-P evidenciando secreción copiosa de aspecto lechoso durante el procedimiento. Al analizar la histología se confirma la presencia de granulomas con necrosis caseosa. El paciente respondió favorablemente tras la cirugía aunada al tratamiento antifímico por 9 meses²⁴.

Infertilidad y disfunción eréctil

La infertilidad es el resultado de la obstrucción directa o indirecta de los conductos por donde transcurre el semen por masas granulomatosas o por cicatrización, fibrosis y distorsión anatómica de la vía reproductiva. La afección de la próstata, vesículas seminales, conducto deferente, epidídimo y testículo son causantes de infertilidad en pacientes con TB GU. Es una causa poco frecuente pero se debe pensar en TB GU en casos ubicados en zonas endémicas con alta prevalencia de TB²⁵.

Alrededor del 10% de los pacientes masculinos con TB GU puede presentar infertilidad. De los pacientes con diagnóstico confirmatorio de azoospermia obstructiva, el 4-9.1% tendrá como causante infección por TB genital. El hallazgo de epidídimo nodular indurado bilateral, con o sin formación de fistulas, con o sin involucro de conducto deferente durante la exploración levanta la sospecha diagnóstica de TB. La presencia de volumen normal en semen de fructosa positiva eyaculatoria en paciente con oligospermia severa sugiere involucro de epidídimo o conducto deferente. Al presentar fructosa negativa baja en el volumen eyaculado y semen ácido, sugiere invasión prostática o de vesículas seminales (obstrucción de conductos eyaculatorios). Típicamente, se describe como un descenso lento y progresivo del volumen eyaculatorio, asociado a azoospermia. El tratamiento antifímico en casos de azoospermia no parece tener mejoría en la cuenta espermática¹⁸.

La mayoría de los pacientes con TB e infertilidad requerirá de algún método de reproducción asistida como fertilización in-vitro o inyección espermática intracitoplasmática. El tratamiento quirúrgico de la infertilidad muestra resultados poco efectivos, con gran recurrencia de infertilidad y limitados cambios en el conteo espermático²⁵.

Fístulas y abscesos

Se debe sospechar de TB ante la presencia de fistulas complejas múltiples que drenan a cara posterior de escroto refractarias a tratamiento. Otras presentaciones de TB son las fistulas rectoprostáticas, fistulas vesicovaginales y fistulas uretrocutáneas en pene²⁶. Sin difíciles de tratar y habitualmente tienden a recurrir a pesar de tratamiento quirúrgico definitivo. Ante la sospecha diagnóstica es necesario iniciar tratamiento antifímico previo a decidir abordaje quirúrgico (**Figura 4**)²¹.

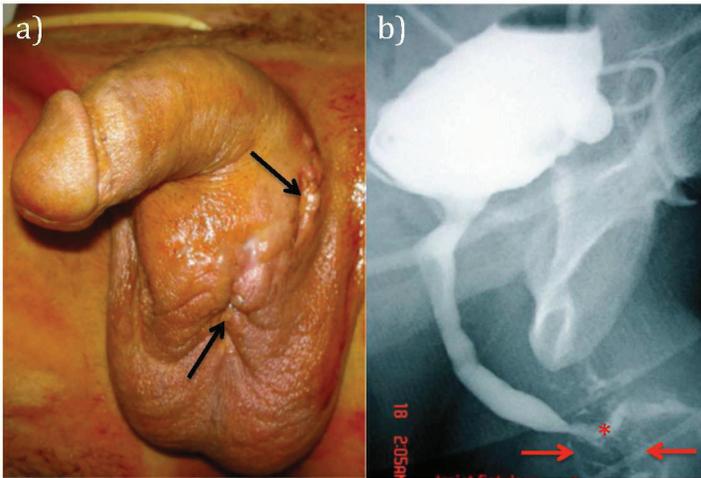


Figura 4. a) Genital masculino con TB uretral, donde se aprecian orificios que drenan a piel (flechas negras) de fístulas uretrales. b) Uretrocistograma retrógrado y miccional donde se observa estenosis en uretra distal (asterisco) y múltiples trayectos fistulosos (flechas rojas). Obtenido de Bouchikhi AA. Isolated urethral tuberculosis in a middle-aged man: a case report. *Journal of medical case reports.* 2013;7(1):97.

9. Diagnóstico

El diagnóstico de TB GU se basa en la combinación de signos y síntomas, pruebas microbiológicas específicas para micobacterias, histopatología y estudios de imagen diagnóstica. Se debe tener un alto índice de sospecha en aquellos pacientes con factores de riesgo epidemiológicos para TB, ya que el cuadro clínico puede llegar a ser inespecífico e inclusive presentarse de forma asintomática en etapas tempranas. La enfermedad suele diagnosticarse de forma tardía cuando la destrucción renal es extensa³.

El diagnóstico confirmatorio se obtiene por medio del cultivo y aislamiento del *M. tuberculosis*, y al mismo tiempo obteniendo pruebas de susceptibilidad para los diversos antifímicos disponibles. En aquellos pacientes en que los cultivos no demuestran crecimiento bacilar y que las pruebas de ADN resulten negativas, muestreo del tejido afectado puede confirmar el diagnóstico al demostrar la presencia de granulomas con necrosis caseosa. Al estar ausente el diagnóstico histopatológico, el

diagnóstico puede llevarse a cabo mediante los hallazgos clínicos en pacientes con factores de riesgo epidemiológico o en aquellos que responden a tratamiento antifímico indicado de forma empírica. Ante la sospecha de TB GU, se debe buscar intencionadamente la presencia de TB pulmonar concomitante, ya que hasta un 20% presenta involucro de este órgano. Hasta en un 90% de los pacientes tienen exposición previa a los antígenos de *M. tuberculosis* evidenciado por la positividad de la prueba cutánea de Tuberculina. LA mayoría de los pacientes con TB GU tienen un urianálisis anormal, caracterizado por piuria estéril sin crecimiento de microorganismos al realizar cultivos de orina, proteinuria o hematuria microscópica²⁷.

Pruebas de tamizaje

La prueba cutánea de Tuberculina y el Ensayo de Liberación de Interferón Gamma (por sus siglas en inglés IGRA) son herramientas diagnósticas que permiten reconocer la exposición previa a los antígenos de la TB. Estas pruebas no permiten diferenciar entre enfermedad latente o activa. El uso de estas pruebas se limita al tamizaje de individuos en busca de TB latente. Sin embargo, en los casos en que el resultado del cultivo es indeterminado y existe alta sospecha de TB, estas pruebas le permiten al médico tener el diagnóstico de TB activa.

La prueba cutánea de tuberculina, la prueba de derivado de proteína purificada (PPD) o prueba de Mantoux evalúa la presencia de respuesta inmune celular contra los antígenos de la TB. La tuberculina es una proteína estéril extraída de cultivos de *M. tuberculosis*, la cual es inyectada vía subdérmica en la cara anterior del antebrazo. Después de 48-72 horas de la aplicación, la respuesta de hipersensibilidad tipo IV o tardía modulada por respuesta celular causa induración en el sitio de inyección en aquellos expuestos previamente (**Figura 5**)²⁸.



Figura 5. Prueba de tuberculina donde se demuestra la reacción tardía a las 48 horas. Se mide el área indurada y no la piel eritematosa para una correcta interpretación de la prueba.

La interpretación de los resultados de la prueba se determina en base a los factores de riesgo del paciente. Son tres las variantes de interpretación: en aquellos pacientes con exposición reciente con persona infectada por TB, además de radiografía con cambios sugestivos de TB o inmunocomprometidos, el punto de corte para determinar positiva la prueba es 5mm o más de induración. En el caso de individuos que viven en zonas endémicas, individuos que laboran en el área de la salud, consumidores de drogas inyectadas u otras enfermedades concomitantes, una induración de 10mm o mayor determina positividad. En público en general, sin factores de riesgo, una induración mayor a 15mm es positiva. En la **Tabla 3** se muestran los criterios de correcta interpretación de la prueba de tuberculina²⁹.

Tabla 3. Guías para la determinación de la prueba de tuberculina con reacción positiva

Induración $\geq 5\text{mm}$	Induración $\geq 10\text{mm}$	Induración $\geq 15\text{mm}$
------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> • VIH positivos • Reciente contacto con pacientes con TB • Cambios fibróticos en la radiografía de tórax sugestivos de TB • Pacientes con órgano trasplantado u otros estados de inmunosupresión (recibiendo el equivalente a >15mg/día prednisona por >1mes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Viaje reciente a países endémicos (<5 años) • Usuarios de drogas intravenosa • Residentes o empleados de entornos congregados de alto riesgo: Prisiones, hospitales, residencias para pacientes con VIH, refugios para vagabundos • Personal de laboratorio de microbiología • Comorbilidades clínicas: silicosis, diabetes mellitus, nefropatía crónica, leucemias, linfomas, pérdida de peso >10%, gastrectomía • Pacientes pediátricos expuestos a personas con TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Personas que no presenten algún factor de riesgo para TB de los antes mencionados
--	--	---

Obtenido de Infectious Disease Society of America, September 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(4 Pt. 1):1376-95; and Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis (TB) fact sheets, <<http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>>; September 1, 2012

La prueba no es costosa, no requiere de laboratorio especializado y es sencillo de realizar. La desventaja más importante es que no es específica para *M. tuberculosis*. Tiende a dar resultados falsos positivos con la vacuna BCG y con otras micobacterias no tuberculosas. Hasta en un 25% puede dar resultados falsos negativos.

La prueba IGRA se obtiene por medio de muestras sanguíneas y determina los niveles de IFN- γ que es producido como respuesta contra los antígenos de la TB. Las personas infectadas por TB tienen linfocitos T circulando que rápidamente reconocen antígenos de las micobacterias y secretan IFN- γ como respuesta a una re-exposición. Las ventajas que muestra esta prueba no es positiva para micobacterias no tuberculosas, la BCG no resulta en falso positivo y requiere solo de 24 horas para procesar el resultado³⁰.

Cultivo

El cultivo específico para BAAR es actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de TB. Existen tres tipos de medio utilizados para el cultivo de

micobacterias: medio en base de huevo sólido (Lowenstein-Jensen), medio en base de agar sólido (Middlebrook 7H11) y caldo líquido (Middlebrook 7H12). Los cultivos en caldo líquido requieren de 1-3 semanas de incubación para detectar microorganismos. En comparación, los cultivos en medios sólidos requieren de un tiempo estimado de 3-8 semanas. A pesar de la diferencia en incubación, los medios sólidos tienen la ventaja de poder examinar la morfología de la colonia, detectar cultivos de agentes mixtos y la cuantificación del crecimiento bacteriano. Además, en ocasiones algunas cepas de micobacterias solo crecen en medios sólidos. Por estas razones, muchos autores recomiendan el uso de un medio sólido³¹.

El estándar de oro para el diagnóstico de TB GU es el cultivo de orina para BAAR, preferentemente en medio sólido. La primera micción del día es la mejor muestra para cultivar, ya que representa de orina más concentrada de micobacterias durante el día. Se recomienda tomar 3 a 5 muestras de orina en días consecutivos para una mejor sensibilidad. Las muestras deben ser procesadas casi de forma inmediata debido a que la acidez de la orina altera el crecimiento de micobacterias. La sensibilidad de los cultivos en orina puede llegar hasta un 80% cuando se utiliza la técnica antes mencionada. En la práctica cotidiana, la verdadera sensibilidad baja significativamente, hasta un 10%. Idealmente, cualquier tejido objetivo de biopsia o por resección quirúrgica debe ser cultivado para aumentar sensibilidad diagnóstica.

Las muestras obtenidas de orina idealmente deben ser procesadas en medio sólido. El medio de Lowenstein-Jensen (medio en base de huevo sólido), continúa siendo el medio de elección para cultivo urinario en países en vías de desarrollo, debido a sus bajos costos y al no requerir equipo especial. Sin embargo, tiene el inconveniente de utilizar un método de laboratorio laborioso y tardado, tomando aproximadamente 4 a 6 semanas para mostrar crecimiento bacteriano. En países desarrollados, el medio de elección es el de Middlebrook 7H10 (medio en base de agar sólido), a pesar de ser más costoso y requiriendo equipo especializado. El crecimiento bacteriano se aprecia 1 semana más temprano³².

Tinción para Bacilos Ácido Alcohol Resistentes

La tinción más utilizada es la de Ziehl-Neelsen, con la cual se requiere de una fase de calentamiento adicional para poder visualizar micobacterias. La tinción de Kinyoun no requiere calentarse. Los organismos aparecen como barras dobladas de aspecto rojizo, de 2 a 4 micras de largo y 0.2 a 0.5 micras de ancho. (**Figura 6**)³³. En muestras de esputo, típicamente se organizan de forma paralela o se adhieren en pares de un extremo en forma de “V”. Un estimado de 10,000 bacilos/mL se requieren en esputo para que el frotis sea positivo. La sensibilidad del frotis de esputo es de aproximadamente un 60% y desciende significativamente cuando no presenta lesión cavitada en la radiografía. La sensibilidad aumenta en un 10% con una segunda muestra seriada y en un 2% con una tercera muestra. La técnica de tinción es simple, económica y los resultados se obtienen en el mismo día de procesamiento. Cualquier fluido corporal puede utilizarse para tinción. Limitaciones de esta técnica son su sensibilidad inferior al cultivo, requiere de más de 10,000 organismos/mL para positividad y no distingue entre especies de micobacterias³.

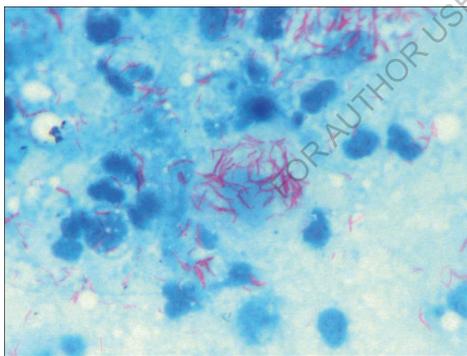


Figura 6. Muestra de esputo paciente con TB pulmonar que confirma la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (rosado) sugestivos de micobacterias (tinción de Ziehl-Neelsen X1000). Obtenido de Prasad CS. Negative staining of mycobacteria-A clue to the diagnosis in cytological aspirates: Two case reports. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. 2011;4(2):110.

En orina, la tinción de Ziehl-Neelsen tiene limitada utilidad, con una sensibilidad menor de 50%. Las muestras pueden mostrar resultados falsos positivos debido a la colonización por *Mycobacterium smegmatis*, bacilo no patógeno que habitualmente se localiza en el esmegma y secreciones de la mucosa prepucial³⁴.

Pruebas de Amplificación de Ácido Nucleico

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT's por sus siglas en inglés Nucleic acid amplification tests) son otra técnica para la detección directa de *M. tuberculosis*, el cual se aproxima al cultivo. La mayoría provee resultados dentro de los primeros 2 días. Es de especial utilidad en aquellos pacientes con baja carga bacilar, en quienes el cultivo tiende a fallar. La sensibilidad de estas pruebas oscila entre 87 a 96%. Sin embargo, en el caso particular de la orina, contiene inhibidores naturales que interfieren con la amplificación de ADN y ARN, interpretándose en ocasiones como falso negativo el resultado.

La prueba GeneXpert MTB/RIF es una prueba molecular automatizada para la detección de *M. tuberculosis* con una sensibilidad y especificidad cercana a los cultivos. Es sencilla de realizar y los resultados se obtienen en un periodo de 2 horas. Se basa en la amplificación de un gen de TB por medio de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR TR). Simultáneamente detecta la presencia de *M. tuberculosis* y resistencia a rifampicina, detectando así bacilos MDR ya que más del 90% de los bacilos resistentes a rifampicina tienen resistencia cruzada a isoniazida. La sensibilidad es del 99.8% en pacientes con esputo y cultivo positivos y de 90.2% en pacientes con esputo negativo y cultivo positivo.

Las pruebas NAAT's complementan el diagnóstico, pero no sustituyen el juicio clínico, las tinciones para BAAR y cultivo. En pacientes con esputo positivo, la positividad en NAAT's determina la presencia de micobacterias y confirma el diagnóstico de infección activa³⁵.

Histopatología

Los especímenes que se analizan tienen hallazgos consistentes con TB GU en un 38.3%. Es especialmente útil en aquellos casos en que los cultivos resultan negativos y se tiene una alta sospecha clínica de TB GU. A pesar de que la mayoría de las veces no son visibles micobacterias, la presencia de granulomas caseificantes aunado al contexto clínico ayuda a establecer el diagnóstico definitivo (**Figura 7**)³⁶.

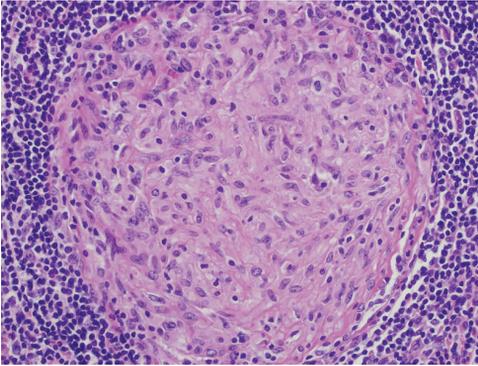


Figura 7. Granuloma con necrosis caseosa en nódulo linfático de cuello obtenido por biopsia excisional. Cultivo positivo para *Mycobacterium avium*. (Tinción de hematoxilina y eosina, X100). Obtenido de Mukhopadhyay, S. Cleveland Clinic. 2009.

Detección de antígenos de *M. tuberculosis* en orina

La detección de antígenos en orina tiene especial utilidad en pacientes con SIDA avanzado que habitan en países con alta incidencia de casos coinfectados con TB. El antígeno más utilizado es el lipopolisacárido lipoarabinomanano (LAM) que se encuentra en la pared celular. En pacientes con SIDA avanzado con cifras de linfocitos T <50 células/mm³, la sensibilidad de esta prueba oscila entre 56 y 85%, con una especificidad de 88%. Actualmente se está trabajando en una prueba rápida de orina para la detección de LAM urinario con el uso de tirillas reactivas³⁷.

Pruebas de susceptibilidad a antifímicos

El método de proporciones en agar es el más utilizado. Ésta técnica compara el crecimiento bacteriano en un medio que contiene diluciones específicas de la droga a estudiar, detectando resistencia significativa cuando el crecimiento bacteriano en medio que contiene la droga sobrepasa el 1% del crecimiento en el control. Al presentar 6 a 10% de crecimiento indica que la droga no agregará algún valor adicional al tratamiento con múltiples antifímicos y por lo tanto debe evitarse. Otra técnica utilizada para detectar TB MDR es el GeneXpert MTB/RIF en tiempo real, el cual detecta al mismo tiempo micobacterias y resistencia a rifampicina en un 98%³⁵.

Estudios de Imagen

La TB GU no tiene un patrón específico de hallazgos por estudio de imagen, ni sustituye los métodos microbiológicos para llegar al diagnóstico definitivo. Sin embargo, representa una herramienta valiosa añadido a un contexto clínico altamente sugestivo de TB GU.

Radiografía simple. La radiografía simple de abdomen frecuentemente mostrará calcificaciones, afectando los riñones en un 50%. Los hallazgos de afección renal pueden presentarse como microcalcificaciones punteadas que delimitan la silueta renal. Conforme progresa la enfermedad pueden presentarse calcificaciones globulares gruesas, amplias, que representan una masa tubercular o granuloma calcificado. La necrosis papilar aparece como una calcificación en forma de anillo triangular ubicada en el sistema colector con vértice hacia la papila. Al presentarse autonefrectomía tipo fibrótica, en la radiografía puede apreciarse un riñón pequeño y calcificado. El contorno del riñón delinea los múltiples lóbulos individuales calcificados. Éste patrón lobar es casi patognomónico de TB renal en fase terminal¹²⁻³⁸.

La radiografía simple de abdomen también puede detectar cálculos infectados por TB en riñón y ureter. Suele apreciarse como litos de formas atípicas debido a las cicatrizaciones y fibrosis en el sistema colector, como una pelvis contraída o estenosis de unión ureteropielica. Las calcificaciones de la pared vesical son un hallazgo poco frecuentemente, pero que típicamente se presentan en vejigas contraídas en etapas muy avanzadas de la enfermedad. Las calcificaciones prostáticas y de vesículas seminales se aprecian en un 10% (**Figura 8**)¹¹.



Figura 8. Radiografía simple de abdomen en paciente con TB renal izquierda con calcificaciones extensas en parénquima. Obtenida de Wein AJ. Tuberculosis and Parasitic Infections of the Genitourinary Tract Campbell-Walsh urology. Elsevier Health Sciences; 2011.

Pielografía Intravenosa. Es el estándar de oro para la detección temprana de TB renal por estudios de imagen. Los cambios erosivos iniciales del urotelio aparecen como una pérdida de agudeza e irregularidades en los bordes del sistema colector. Los cálices pueden verse distorcionados con apariencia de “mordiscos” causados por erosiones o defectos de llenado generados por tuberculomas que rompen hacia el interior del cáliz o por necrosis papilar. Cuando se presentan estenosis del cáliz o infundíbulo, el contraste no logra salir del parénquima renal, creando una imagen de “cáliz fantasma” por acumulación de contraste en la topografía donde debería estar el cáliz. La TB ureteral puede tomar forma de “sacacorchos” a consecuencia de fibrosis nodular a lo largo de su trayecto. Estos hallazgos son altamente sugestivos de TB. La pielografía intravenosa también puede detectar autonefrectomía, resultando en un riñón no funcional que no elimina material de contraste³⁸.

Los hallazgos más frecuentemente encontrados en TB GU son los cambios asociados a obstrucción secundarios a cambios cicatrizales, fibrosis y distorsión del sistema colector. Puede evidenciarse obliteración calicial, estrechamiento del infundíbulo con hidrocaliz que adquiere un patrón típico de “hoja de trébol”; hidronefrosis total o segmentaria, hidroureter, entre otros. La obstrucción de la unión ureterovesical es causada por cistitis tuberculosa o estenosis de la luz ureteral a ese nivel, lo cual resulta en hidronefrosis e hidroureter. La torcedura de Kerr es hallazgo sugestivo de TB GU que se caracteriza por una pelvis renal empujada cefálicamente, con una angulación aguda de la unión ureteropielica ocasionado por la torcedura y estenosis a este nivel (**Figura 9**)¹².

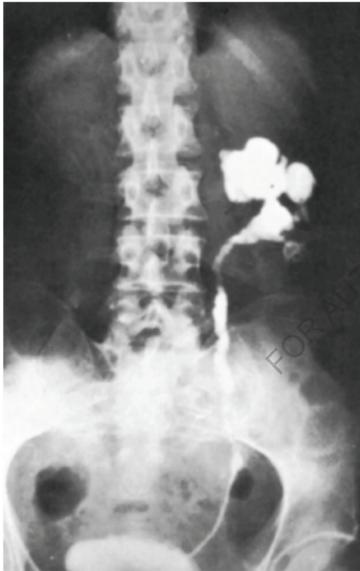


Figura 9. Pielografía intravenosa a los 20 minutos que muestra paciente monorreno izquierdo con divertículo calicial y múltiples estenosis ureterales. Obtenida de Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(6):1307-14.

Tomografía Computada. La tomografía con contraste intravenoso con fase tardía (o de eliminación) es el estudio más utilizado para TB GU y ha reemplazado el uso de la pielografía intravenosa por su mayor

sensibilidad y especificidad. Permite valorar la función renal en las distintas etapas de excreción de contraste, identifica calcificaciones, cicatrices, estenosis y signos de uropatía obstructiva. La tomografía tiene la ventaja de también poder visualizar anomalías en nódulos linfáticos, vertebras, bazo, hígado y otros órganos abdominales. A diferencia de la radiografía simple, permite valorar cambios en próstata y vesículas seminales, incluyendo cavitaciones, necrosis, abscesos y calcificaciones. En cambio, la pielografía intravenosa tiene la ventaja de poder detectar engrosamiento urotelial mínimo, necrosis papilar sutil y otras alteraciones de TB renal en etapas iniciales. En estos casos se prefiere el uso de la pielografía intravenosa sobre la tomografía. (Figura 10).



Figura 10. Tomografía computada contrastada en fase nefrogénica que muestra abscesos renales bilaterales y dilatación pielocaliceal derecha. Nódulo linfático aumentado de tamaño con necrosis central (Flecha blanca). Obtenido de Figueiredo AA. A better understanding of urogenital tuberculosis pathophysiology based on radiological findings. European journal of radiology. 2010;76(2):246-57.

Pielografía anterógrada y retrógrada. La pielografía anterógrada (por vía percutánea) o la retrógrada (por vía endourológica) han sido reemplazados por la tomografía computarizada con contraste intravenoso. En aquellos casos en que no pueda realizarse pielografía intravenosa o tomografía contrastada debido a insuficiencia renal o alergia al material de contraste, estas modalidades de estudio pueden ser de gran utilidad para delimitar la anatomía y las alteraciones en el tracto urinario. Estas pruebas pueden combinarse con la pielografía intravenosa para poder determinar si una cavitación es obstructiva o no

obstruictiva, o si esta en comunicaci3n con el sistema colector o no. (Figura 11)³⁸.

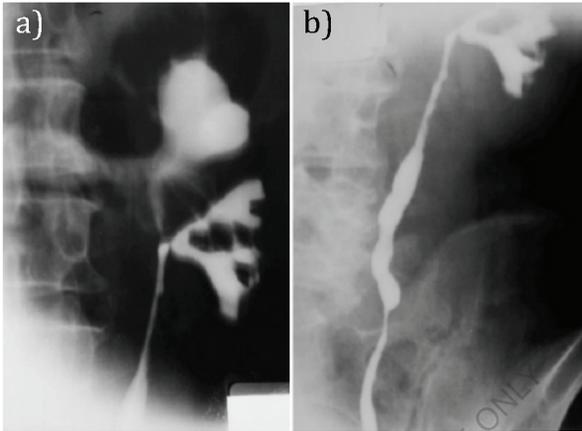


Figura 11. Pielografía retr3grada en riñ3n izquierdo, mostrando a) estenosis de c3liz renal y b) estenosis ureterales m3ltiples con caliectasia difusa asim3trica en paciente con TB GU. Obtenido de Figueiredo AA. A better understanding of urogenital tuberculosis pathophysiology based on radiological findings. European journal of radiology. 2010;76(2):246-57.

Ultrasonografía. La aplicaci3n del ultrasonido (US) para el diagn3stico de TB GU es muy limitado por sus hallazgos inespecíficos y falta de visualizaci3n. Tiene especial aplicaci3n en la evaluaci3n de testículo, epidídimo, próstata y vesículas seminales. En testículo típicamente se visualiza como una masa heterog3nea con zonas de necrosis altamente sugestivo de malignidad. La ausencia de hiperflujo vascular sobre la masa debe hacer dudar el diagn3stico de neoplasia y sospechar la presencia de TB³⁸. El involucro testicular siempre va acompaado de afecci3n del epidídimo, el cual puede presentar datos compatibles con epididimitis cr3nica y en etapas m3s avanzadas, trayectos fistulosos que drenan a hacia escroto (Figura 12)¹⁶. Las calcificaciones focales aparecen como im3genes hiperecog3nicas con sombra posterior. El US es el estudio de imagen ideal para el seguimiento de pacientes con hidronefrosis que est3n recibiendo tratamiento antifímico, ya que la fibrosis en la fase de resoluci3n puede ocasionar empeoramiento de la uropatía obstructiva; de esta forma los pacientes no requieren de tomografías secuenciales y se reduce significativamente la dosis de radiaci3n ionizante³⁹.

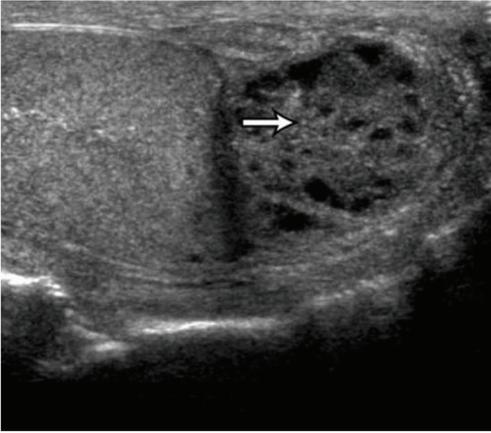


Figura 12. Ultrasonido escrotal observándose absceso tuberculoso epididimal izquierdo, con aumento de volumen y múltiples áreas heterogéneas. Obtenido de Wise GJ. An update on lower urinary tract tuberculosis. *Current Prostate Reports*, 2007;5(2):87-95.

Resonancia Magnética Nuclear. El uso de la resonancia magnética nuclear (RMN) es actualmente limitado para el abordaje de TB GU, debido a la disponibilidad de la tomografía. Es particularmente útil en el abordaje de la paciente embarazada y pediatría, evitando en estos casos la radiación ionizante. La RMN detecta granulomas como lesiones hipointensas en secuencia T1 y T2. Desafortunadamente las lesiones de gran tamaño pueden imitar neoplasias malignas en riñón, siendo muy complicado de diferenciar estas lesiones⁴¹. La RMN contrastada ofrece información adicional en relación a la presencia de engrosamiento del urotelio y la diferenciación entre hidronefrosis y pionefrosis (**Figura 13**). Sin embargo, especial cautela se debe tener en pacientes con insuficiencia renal antes de administrar gadolinio, por el riesgo a desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica⁴⁰.



Figura 13. Resonancia magnética en secuencia T2W de TB renal derecha con piodros asociada a pelvis renal severamente fibrosada que ocasiona dilatación del sistema colector y pérdida importante de parénquima renal. Obtenido de Merchant S. Tuberculosis of the genitourinary system-Urinary tract tuberculosis: Renal tuberculosis-Part II. The Indian journal of radiology & imaging. 2013;23(1):64.

Cistoscopia y ureteroscopia. A pesar de permitir la visualización directa de lesiones, éstos hallazgos resultan ser inespecíficos y con un papel limitado en el abordaje diagnóstico definitivo. Los hallazgos endourológicos que pueden presentarse son hiperemia focal, erosión de la mucosa, ulceraciones, masas granulomatosas exofíticas, irregularidad en la morfología de los meatos ureterales (**Figura 14-16**). Las lesiones ulcerativas pueden imitar malignidad. Todo paciente con indicación de procedimiento endourológico debe realizarse biopsia de las lesiones, especialmente si se trata de lesiones sugestivas de malignidad. A pesar de un resultado positivo en el cultivo de orina para TB es suficiente para realizar el diagnóstico, la realización de una cistoscopia muchas veces es necesaria debido a que los resultados a estas pruebas no están disponibles rápidamente. En aquellos casos en que los cultivos resultan negativos, la biopsia de vejiga alcanza una sensibilidad de hasta un 52% para TB¹¹.

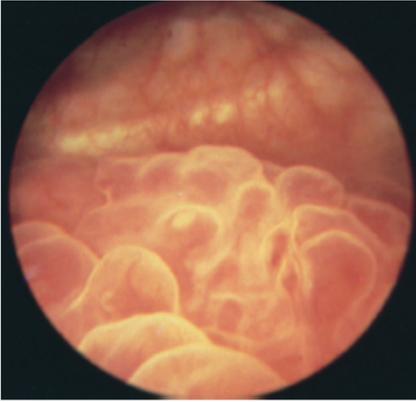


Figura 14. Cistoscopia que muestra granulaciones bulosas tuberculosas en mucosa vesical. Obtenido de Wise GJ. An update on lower urinary tract tuberculosis. Current Prostate Reports. 2007;5(2):87-95.



Figura 15. Cistoscopia que muestra úlcera tuberculosa aguda en mucosa vesical. Obtenido de Wise GJ. An update on lower urinary tract tuberculosis. Current Prostate Reports. 2007;5(2):87-95.



Figura 16. Cistoscopia que muestra meato ureteral estrecho asociado a cambios cicatrizales crónicos por TB GU. Obtenido de Wise GJ. An update on lower urinary tract tuberculosis. Current Prostate Reports. 2007;5(2):87-95.

10. Tratamiento

10.1 Tratamiento farmacológico

Antes de la introducción de los antifímicos que se utilizan actualmente, el 50% de los pacientes con TB pulmonar activa moría en un periodo de 2 años y solo el 25% alcanzaba el estado libre de infección. A pesar de la disponibilidad de terapias efectivas, las fallas al tratamiento médico continúan siendo un problema mundial de salud pública. Las causas del fracaso terapéutico incluyen resistencia bacteriana, inapropiado esquema terapéutico, pero más importante, la falta de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Por esta razón, los sistemas de salud toman la decisión de transferir la responsabilidad del apego a tratamiento, siendo previamente del paciente y pasando ahora a manos del médico tratante, gracias a la introducción de la DOT³.

El tratamiento médico de la TB requiere del uso de múltiples drogas por distintas razones. Primeramente, el bacilo de la TB se encuentra en el organismo en distintos microambientes. La respuesta del organismo ejerce distintos efectos sobre el bacilo y por ende ocasiona que las necesidades metabólicas y la velocidad de replicación sea distinto en cada microambiente que se desarrolla. La acción de los fármacos varía; algunos

ejercen un efecto bactericida, mientras que otros funcionan como bacteriostáticos. Algunos fármacos trabajan mejor contra bacilos de rápida replicación y otros tienen predilección atacando bacterias en estado latente. Otra propiedad selectiva de los antibióticos es su capacidad para penetrar los tejidos y funcionar a diferentes pHs. En el caso de la infección por TB, el uso de múltiples fármacos previene el surgimiento de cepas resistentes.

Tratamiento de primera línea

Se ha comprobado que la terapia combinada de fármacos de primera línea tiene las mejores tasas de curación en el menor periodo de tiempo. El esquema de primera línea consiste en la combinación de isoniazida (INH), rifampicina, pirazinamida y etambutol⁴¹. Previo al inicio del tratamiento, es recomendable la realización de exámenes de laboratorio basales, que incluyen biometría hemática con diferencial, pruebas de función hepática y química sanguínea para valorar función renal. Todo paciente con reciente diagnóstico de TB activa debe realizarse prueba para VIH y en el contexto adecuado, hepatitis B y C. La terapia debe ajustarse en el momento que se tengan resultados de pruebas de susceptibilidad⁴².

Isoniazida. La INH representa la piedra angular del tratamiento contra TB. Forma parte de todo esquema de tratamiento, a menos que se tenga la evidencia de resistencia para INH. Inclusive cuando se demuestra resistencia a INH en dosis bajas, pero susceptibilidad a dosis altas, aunado a una resistencia a otros fármacos, se recomienda incluir INH al esquema a pesar de no tener total efectividad contra TB³. El efecto adverso más importante es la hepatitis aguda, el cual se aumenta el riesgo en pacientes de edad avanzada y con enfermedad hepática previa. Aunque es raro que se presente, ésta complicación puede llegar a ser fatal. Criterios clínicos para suspender INH incluyen náuseas refractarias, dolor abdominal, ictericia y fatiga persistente. Una elevación mayor al doble de transaminasas es indicación de suspender INH. Otra complicación importante es el desarrollo de neuropatía periférica, principalmente desarrollando alteraciones sensitivas.

Rifampicina. La rifampicina (RMP) es el segundo agente más importante en el arsenal terapéutico. Similar a la INH, las complicaciones más importantes de la RMP es la hepatitis, habitualmente con patrón

colestásico. La posibilidad de esta complicación es aún más baja que con INH, pero al unir estas dos drogas, potencializan el riesgo de esta complicación. Un efecto adverso típico con el uso de esta droga es cambio de coloración naranja de los fluidos corporales, incluyendo orina, lagrimas, entre otros³. El uso de RMP causa muchas interacciones con el uso de otros fármacos debido a su inducción del citocromo P-450 hepático. Algunos ejemplos de drogas con las que interactúa RMP son warfarina, anticonceptivos hormonales, antifúngicos del tipo azoles, corticoesteroides, ciclosporina, tacrolimus y inhibidores de la proteasa utilizados como tratamiento antirretroviral. Estas interacciones pueden llevar a concentraciones sanguíneas subóptimas, siendo necesario tener que aumentar dosis terapéuticas o requerir modificar el antifímico a utilizar. En este escenario, la RMP puede ser reemplazada por rifabutina, la cual tiene semejante efecto antifímico, pero con menor efecto inductor enzimático en hígado⁴¹.

Pirazinamida. Forma parte esencial del esquema corto de 6 meses. Al igual que los fármacos antes descritos, la pirazinamida (PZA) tiene un efecto hepatotóxico, que al combinarlo con INH y RMP, se potencializa esta complicación. El efecto terapéutico contra *M. tuberculosis* solo se limita a los primeros 2 meses del esquema junto con el uso de INH y RMP. Otros efectos adversos de PZA incluyen hiperuricemia, poliartritis gotosa y no gotosa, prurito, rash cutáneo y trastornos gastrointestinales. Las artralgias suelen responder con el uso de antiinflamatorios no esteroideos.

Etambutol. Otro antifímico integrante del esquema de primera línea contra TB. Se utiliza en los primeros 2 meses de tratamiento junto a los fármacos ya mencionados. A diferencia de los otros antifímicos, el etambutol (EMB) tiene la peculiaridad de tener toxicidad ocular, generando disminución de la agudeza visual, alteración de la discriminación del rojo y verde, algo similar al daltonismo y neuritis óptica. Se recomienda realizar una valoración basal de agudeza visual antes del inicio del tratamiento y al mes de seguimiento en busca de complicaciones oculares asociadas al EMB.

Rifabutina. Es una alternativa de tratamiento cuando la RMP no es tolerada por efectos adversos o en pacientes con VIH en tratamiento con inhibidores de proteasa que interactúan con RMP. Es una alternativa con

mejor hepatotoxicidad. Presenta como efectos adversos frecuentes el desarrollo de un síndrome pseudogripal, uveítis, neutropenia y menor interacción medicamentosa, ya que este medicamento tiene menor inducción del citocromo P-450 hepático.

La TB GU puede ser tratada de forma exitosa con el tratamiento estándar de curso corto de 6 meses. El tratamiento inicia con la fase intensiva de 2 meses con INH, RMP, PZA y EMB de forma diaria. Continúa con una fase de mantenimiento de 4 meses utilizando INH y RMP en dosis diaria o tres veces por semana. La administración de piridoxina (vitamina B₆) junto al tratamiento antifímico reduce el riesgo de neuropatía periférica inducida por INH. El uso de EMB en la fase intensiva inicial es una práctica que depende de la susceptibilidad de las cepas de la región y debe ser discontinuado si la cepa es susceptible a los demás fármacos de primera línea. Los antifímicos de primera línea alcanzan concentraciones elevadas en orina y actúan bien en medios ácidos como la orina. Algunos expertos recomiendan el esquema de 12 meses en TB GU debido a la alta tasa de recurrencia, alcanzando alrededor de 22% con el esquema habitual de 6 meses. Consideramos que la duración del tratamiento antifímico debe ser individualizado en cada paciente, considerando los patrones de susceptibilidad de la región, los resultados de las pruebas de resistencia al estar disponibles, los resultados de baciloscopías de seguimiento y la mejoría clínica (**Tabla 4**)⁴³.

Tabla 4. Tratamiento antifímico de primera línea			
Fármaco	Dosis diaria	Dosis intermitente	Efectos adversos
Isoniazida (INH)	5mg/Kg (max 300mg)	15mg/kg (max 900mg) 3 veces/semana	Hepatotoxicidad, neuropatía periférica
Rifampicina (RMP)	10mg/kg (max 600mg)	10mg/kg (max 600mg) 3 veces/semana	Hepatotoxicidad, síndrome pseudogripal, prurito, interacciones medicamentosas
Rifabutina	5mg/kg (max 300mg)	5mg/kg (max 300mg) 3 veces/semana	Hepatotoxicidad, síndrome pseudogripal, uveítis, neutropenia, interacciones medicamentosas
Etambutol (EMB)	40-55mg: 800mg 56-75mg: 1200mg 76-90kg: 1600mg	3 veces por semana: 40-55mg: 1200mg 56-75mg: 2000mg 76-90kg: 2400mg	Neuritis óptica, alteración de discriminación de colores (rojo-verde), alteración de agudeza visual
Pirazinamida (PZA)	40-55mg: 1000mg 56-75mg: 1500mg 76-90kg: 2000mg	3 veces por semana: 40-55mg: 1500mg 56-75mg: 2500mg 76-90kg: 3000mg	Artralgias, hepatotoxicidad, prurito, rash, hipericemia, trastorno gastrointestinal

Tratamiento de segunda línea

Los antifímicos pertenecientes a este grupo son menos eficientes que los fármacos de primera línea. Además, presentan un marco de seguridad más estrecho debido a la toxicidad que presentan la mayoría de las drogas de este grupo. Incluye etionamida, cicloserina, amikacina, kanamicina, capreomicina, ácido para-aminosalicílico y fluoroquinolonas.

Tratamiento de tercera línea

Son fármacos aun menos efectivos que los pertenecientes a la segunda línea de antifímicos. Solo son utilizados como terapia adyuvante en el contexto específico de casos de TB XDR. Estas drogas incluyen amoxicilina con ácido clavulánico, claritromicina, clofazimina y linezolid. Estos fármacos cuentan con limitada evidencia científica en relación a su efectividad. Son pocos los trabajos publicados sobre la efectividad de éstos³.

Corticoesteroides

El uso de corticoesteroides concomitante ha mejorado la respuesta de los antifímicos mejorando la morbimortalidad de meningitis y pericarditis tuberculosa debido al efecto antiinflamatorio potente que ejercen estos fármacos, reduciendo la destrucción y fibrosis por efectos de la respuesta inmune exagerada hacia los antígenos de TB. A pesar de la falta de evidencia científica, se han utilizado los corticoesteroides en pacientes con TB GU con el objetivo de prevenir estenosis ureterales y vejiga contraída. Los resultados de esta terapia son anecdóticos y se requieren de ensayos clínicos controlados para sustentar su eficacia. Se ha reportado que el uso de esteroides reduce la mortalidad en un 17% en casos de TB pulmonar, meníngea, pleural, pericárdica y peritoneal⁴⁴.

10.2 Tratamiento Quirúrgico

A diferencia de otros sitios que afecta la TB, en el caso de TB GU, hasta un 55% de los pacientes requerirá en algún momento de la evolución de la enfermedad tratamiento quirúrgico. Las indicaciones más frecuentes para cirugía son para desobstruir las vías urinarias, drenaje de material infectado o no viable, reseca riñones no funcionantes que están severamente afectados, reconstrucción del tracto urinario, mejorar los casos de hipertensión refractaria a tratamiento debido a TB renal, entre otras indicaciones. Existe controversia acerca del momento ideal para someter a un paciente a cirugía cuando ésta se encuentra indicada. Se ha establecido un consenso en donde se reporta que el tiempo óptimo para abordaje quirúrgico es de 4 a 6 semanas posterior a haber iniciado el tratamiento antifímico. Este atraso en el tratamiento favorece a la reducción de la inflamación activa, descenso de la carga bacilar y mayor estabilización de las lesiones¹¹.

Procedimientos para el manejo de uropatía obstructiva. Se considera una urgencia urológica el escenario de uropatía obstructiva en el contexto de uremia o urosepsis. La derivación urinaria por medio de stent ureteral o nefrostomía percutánea de forma temprana puede disminuir el avance del deterioro en la función renal. De forma diferida se procede a cirugía reconstructiva de las vías urinarias. De forma temporal, la colocación de catéter doble J de forma retrógrada es una medida eficiente para reducir progresión de enfermedad renal en el 41% de los casos. En los casos en que la colocación retrógrada de stent ureteral es fallido, el siguiente paso es la colocación percutánea vía anterógrada de stent ureteral. Cuando esta técnica falla, la opción quirúrgica indicada es una nefrostomía percutánea temporal hasta el tratamiento definitivo de la causa obstructiva⁴⁵.

Nefrectomía Simple. Siempre que sea posible se debe tratar de preservar el órgano afectado. La nefrectomía esta indicada en situaciones muy específicas. Se recomienda realizar nefrectomía simple en pacientes con TB renal en un riñón excluido no funcionante que no responde al tratamiento antifímico o que presenta recurrencias posterior al tratamiento. Con la nefrectomía, el riesgo de recurrencia se encuentra por debajo del 1%. Otro escenario es aquel paciente con riñón no funcionante con hipertensión refractaria a tratamiento médico. Con la cirugía se mejora el 65% de los pacientes. En términos generales, la nefrectomía se lleva acabo en el 27% de los pacientes con TB GU¹¹.

El abordaje quirúrgico para el procedimiento no está estandarizado. Debido a la gran cantidad de tejido fibroso que suele presentarse y la complejidad que conlleva la resección, se recomienda un abordaje retroperitoneal oblicuo que puede ser extendido en dirección ventral o dorsal según las condiciones individuales de cada paciente. Condiciones especiales deben tomarse en cuenta en la nefrectomía por TB. Primeramente, la ligadura del hilio renal se recomienda sea selectiva, ligando individualmente arteria y venas renales. En estos pacientes, el riesgo de fístulas arteriovenosas es mayor en relación a pacientes sin TB y con la ligadura selectiva se disminuye el riesgo de esta complicación. En casos aislados, la grasa perinéfrica se ve afectada por granulomas o cavitaciones con necrosis caseosa. Idealmente en estos pacientes se sugiere reseca lo más posible la grasa perinéfrica junto en una sola pieza quirúrgica. La disrupción de vasos linfáticos debe ser evitada en la medida de lo posible, aunque muchas veces resulta imposible tener el control debido a la dificultad técnica que esto conlleva. Además, se debe tener especial cuidado en no invadir cavidad pleural o peritoneal, por el riesgo de diseminación de la infección a otras cavidades. El procedimiento laparoscópico parece no ser recomendado cuando la indicación de nefrectomía es por TB renal, debido a la extensa fibrosis y la complejidad. Se han reportado estudios donde los tiempos quirúrgicos son más prolongados en relación a la cirugía abierta. La transformación de abordaje laparoscópico a cirugía abierta es frecuente¹⁴.

Procedimientos para el manejo definitivo de estenosis ureteral. El sitio más frecuente de estenosis es el tercio distal del ureter y unión ureterovesical. El abordaje quirúrgico, ya sea endourológico o cirugía abierta, dependerá del sitio afectado, longitud de la estrechez, el grado de estenosis y la función renal. En términos generales, se prefiere el abordaje endourológico en aquellas estenosis de longitud corta que todavía presentan lumen permeable y que la función renal aún se encuentre preservada total o parcialmente. Previo al tratamiento definitivo con laser para romper la estenosis, se aconseja haber derivado por medio de stent ureteral, ya que se tiene evidencia de mejores resultados a largo plazo con previa derivación urinaria del uréter. Después del procedimiento se debe colocar stent ureteral para reducir el riesgo de reestenosis. El seguimiento en estos pacientes se realiza con US de vías urinarias o pielografía intravenosa. Se ha reportado el uso de corticoesteroides

durante el seguimiento con el objetivo de reducir el riesgo de reestenosis o fibrosis posterior al manejo. El fracaso después de 6 semanas de la intervención es indicación de manejo por medio de cirugía abierta⁴⁶.

La cirugía abierta para el manejo de estenosis ureterales está indicada en estenosis complejas, extensas y en los casos en que el abordaje endourológico haya fallado. En el caso de estenosis de la unión ureteropielica, sobre todo en pelvis extrarrenal, se recomienda realizar pieloplastia desmembrada si la extensión de la estenosis es lo suficientemente corta. La pieloplastia no desmembrada (flap) está indicada cuando la extensión de la estenosis es mayor. Cuando las condiciones estructurales no permiten llevar a cabo la pieloplastia, como último recurso esta indicado una ureterocalicostomía (anastomosis entre ureter y cáliz del polo inferior). En las estenosis de segmento medio e inferior, se recomienda la resección del segmento estenosado seguido de ureteroureteroanastomosis libre de tensión y con adecuada movilización de ambos extremos. En los casos que los segmentos no alcancen o queden con tensión, se recomienda realizar un Psoas hitch para acercar la vejiga, teniendo un alcance de aproximadamente 5cm en dirección cefálica. Otra opción en casos de resección extensa es el flap tipo Boari, el cual permite un alcance de 10 a 15cm y puede combinarse con un Psoas hitch. La realización de un flap esta contraindicada cuando se presenta vejiga contraída, debido al empeoramiento de la capacidad vesical por el tipo de cirugía⁴⁷.

Manejo quirúrgico vesical. En pacientes con vejiga contraída por TB, la cistoplastia de aumento es el tratamiento quirúrgico que ha demostrado mejores resultados a corto y mediano plazo. Está indicado cuando la urgencia, frecuencia, nocturia, dolor y hematuria se vuelven intolerables y refractarios al tratamiento sintomático con anticolinérgicos. Esta condición se vuelve severamente incapacitante cuando la capacidad vesical esta por debajo de 100mL. Debido a que la mayoría de los casos, el área vesical afectada es muy extensa, se prefiere la cistoplastia iliocecal o con colon sigmoides para mejorar la capacidad vesical. En los casos que la extensión de la enfermedad no es muy extensa, el ileon es el segmento preferido. El objetivo final es crear un reservorio de mayor capacidad a menores presiones de llenado para detener la progresión a insuficiencia renal. La cistoplastia de aumento por ser una cirugía mayor, no se encuentra exenta de complicaciones, incluyendo las propias de la cirugía,

obstrucción urinaria baja por producción excesiva de moco intestinal, trastornos hidroelectrolíticos, infecciones de vías urinarias recurrentes y riesgo aumentado de neoplasias intestinales en el segmento utilizado en la neovejiga⁴⁸.

Manejo quirúrgico uretral. El manejo quirúrgico de las complicaciones uretrales asociadas a TB GU dependerá del segmento afectado, longitud de la afección y condiciones generales del paciente. Las estenosis del cuello vesical se manejan por vía endourológica mediante resección transuretral del anillo estenótico. Las estenosis uretrales en otros sitios se manejan preferentemente vía endourológica con resección de los sitios estenosados⁴⁹. Las reintervenciones de las estenosis uretrales por TB son comunes. En el caso de fístulas uretrales, el manejo definitivo suele diferirse para tratamiento médico de forma inicial aunado a la derivación urinaria por medio de cistostomía. En base a la respuesta clínica con el tratamiento inicial, se realiza el abordaje definitivo mediante reconstrucción quirúrgica²¹.

Manejo quirúrgico escrotal. Cuando se presentan epididimitis tuberculosas aisladas, sin involucro testicular, junto al tratamiento médico se recomienda realizar epididectomía tratando de preservar en la medida de lo posible el testículo¹⁷. Se recomienda la ligadura alta del conducto deferente cuando éste también está afectado por TB. En los casos de orquiepididimitis tuberculosa refractaria al tratamiento antifímico, la orquiectomía por medio de abordaje escrotal es de elección. La afección de la piel escrotal por TB es rara³⁹.

10.3 Monitorización de recidiva

La recaída de la TB GU es más frecuente en relación a la TB pulmonar, ocurriendo en el 6.3 al 22% y del 2 al 6%, respectivamente. En el caso de recaída en TB pulmonar, el seguimiento suele hacerse por 2 años. En la TB GU, se recomienda un seguimiento hasta de 10 años, ya que se ha visto que la recidiva se presenta a los 5.3 años en promedio. Cuando se presenta recidiva, es indispensable y prioritario obtener pruebas de susceptibilidad y dependiendo de los resultados, se decide prolongar el tratamiento previamente implementado (9 o 12 meses), o cambiar a drogas de segunda línea¹¹.

11. Prevención

La medida preventiva que ha resultado ser la más eficiente en la actualidad es la vacuna BCG. Es utilizada en la mayoría de los esquemas de vacunación a nivel mundial en la población pediátrica. La vacunación en la edad pediátrica ha demostrado disminuir hasta en un 80% la incidencia de TB activa y sus complicaciones. La aplicación se recomienda en países endémicos con alta incidencia de TB y debe ser administrada exclusivamente en aquellos pacientes con prueba de tuberculina negativa previamente. Es importante aclarar que la vacuna no previene la infección por TB, sino previene la progresión a enfermedad activa y la forma diseminada grave en pacientes pediátricos⁵⁰.

La vacuna tiene un perfil de seguridad extenso. Se aplica por vía intradérmica estricta habitualmente en región deltoidea. Se recomienda la vacunación antes de la edad de 14 años, preferentemente en el primer año de vida. El esquema consiste en una dosis única. Algunas contraindicaciones para la aplicación son estado febril >38.5 grados, recién nacidos con peso menor de 2000 gramos, estado de inmunodeficiencia evidenciado (leucemia, VIH/SIDA, linfoma, entre otros) o que reciban tratamiento inmunosupresor (corticoesteroides, antineoplásicos, radiación, entre otros) y embarazo⁵¹.

12. Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
2. Horne, DJ, Misch EA. "Tuberculosis of the Urogenital Tract" *Infectious Diseases*, 4ta Ed, vol. 1. Elsevier, 2017. Pg. 556-558.
3. Fitzgerald, Daniel W., and Timothy R. Sterling. "Mycobacterium Tuberculosis." *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 10th ed., Elsevier, 2015.
4. Kulchavenya E, Naber K, Johansen TE. Urogenital tuberculosis: classification, diagnosis, and treatment. *European Urology Supplements*. 2016;15(4):112-21.

5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR-11):1-88
7. Kulchavenya E, Naber K, Johansen TE. Urogenital tuberculosis: classification, diagnosis, and treatment. European Urology Supplements. 2016;15(4):112-21.
8. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:475-527.
9. Badmos KB. Tuberculous epididymo-orchitis mimicking a testicular tumour: a case report. *African health sciences*. 2012;12(3):395-297.
10. Mphaphlele M, Dharmadhikari AS, Jensen PA, et al. Institutional tuberculosis transmission. controlled trial of upper room ultraviolet air disinfection: a basis for new dosing guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:477-484.
11. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Tuberculosis and Parasitic Infections of the Genitourinary Tract Campbell-Walsh urology. Elsevier Health Sciences; 2011
12. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(6):1307-14.
13. Wong N, Hoag NA, Jones EC, Rowley A, McLoughlin MG, Paterson RF. Genitourinary tuberculosis masquerading as a ureteral calculus. *Canadian Urological Association Journal*. 2013;7(5-6):E363.
14. Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Reviews in urology*. 2008;10(3):207.
15. Singh O, Gupta SS, Arvind NK. A case of extensive genitourinary tuberculosis: combined augmentation ileo-cystoplasty, ureteric ileal replacement and buccal mucosal graft urethroplasty. *Updates in surgery*. 2013;65(3):245-8.
16. Wise GJ, Shteynshlyuger A. An update on lower urinary tract tuberculosis. *Current urology reports*. 2008 Jul 1;9(4):305-13.
17. Kulchavenya E, Kim CS, Bulanova O, Zhukova I. Male genital tuberculosis: epidemiology and diagnostic. *World journal of urology*. 2012;30(1):15-21.

18. Fraietta R, Mori MM, De Oliveira JM, Cedenho AP, Srougi M. Tuberculosis of seminal vesicles as a cause of aspermia. *The Journal of urology*. 2003;169(4):1472.
19. Kar JK, Kar M. Primary tuberculosis of the glans penis. *J Assoc Physicians India*. 2012 Aug;60:52-3.
20. Indudhara R, Vaidyanathan S, Radotra BD. Urethral tuberculosis. *Urologia internationalis*. 1992;48(4):436-8.
21. Bouchikhi AA, Amiroune D, Tazi MF, Mellas S, Elammari JE, El Fassi MJ, Khallouk A, Farih MH. Isolated urethral tuberculosis in a middle-aged man: a case report. *Journal of medical case reports*. 2013;7(1):97.
22. de Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Bladder augmentation for the treatment of chronic tuberculous cystitis. Clinical and urodynamic evaluation of 25 patients after long term follow-up. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*. 2006;25(5):433-40.
23. Van der Meijden AP. Practical approaches to the prevention and treatment of adverse reactions to BCG. *European urology*. 1995;27:23-8.
24. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *European urology*. 2000;37(Suppl. 1):33-6.
25. Lübbe J, Ruef C, Spirig W, Dubs M, Sigg C. Infertility as the first symptom of male genitourinary tuberculosis. *Urologia internationalis*. 1996;56(3):204-6.
26. Raghavaiah NV. Tuberculosis of the male urethra. *The Journal of urology*. 1979;122(3):417-8.
27. Bass Jr JB, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, Snider Jr DE, Thornton G. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(5):1359-74.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Mmwr*. 2000;49(6):1-54.
29. Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. *Clinical infectious diseases*. 1993 Dec 1:968-75.
30. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, IGRA Expert Committee, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using interferon gamma release assays to

- detect *Mycobacterium tuberculosis* infection-United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-5):1-25.
31. Reller LB, Weinstein MP, Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(6):834-46.
 32. World Health Organization. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011.
 33. Prasad CS, Narasimha A, Kumar MH. Negative staining of mycobacteria-A clue to the diagnosis in cytological aspirates: Two case reports. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. 2011 Jul 1;4(2):110.
 34. Lawn SD. Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review. *BMC infectious diseases*. 2012;12(1):103.
 35. Lawn SD, Nicol MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future microbiology*. 2011;6(9):1067-82.
 36. Reller LB, Weinstein MP, Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(6):834-46.
 37. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(11):1005-15.
 38. Figueiredo AA, Lucon AM, Arvellos AN, Ramos CO, Toledo AC, Falci Jr R, Gomes CM, Recaverren FE, Netto JM, Srougi M. A better understanding of urogenital tuberculosis pathophysiology based on radiological findings. *European journal of radiology*. 2010;76(2):246-57.
 39. Chung JJ, Kim MJ, Lee T, Yoo HS, Lee JT. Sonographic findings in tuberculous epididymitis and epididymo-orchitis. *Journal of clinical ultrasound*. 1997;25(7):390-4.
 40. Merchant S, Bharati A, Merchant N. Tuberculosis of the genitourinary system-Urinary tract tuberculosis: Renal tuberculosis-Part II. *The Indian journal of radiology & imaging*. 2013;23(1):64.
 41. Page KR, Sifakis F, De Oca RM, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, Bur S, Walsh T, Karney W, Milman J, Baruch N. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent

- tuberculosis: a retrospective study. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(17):1863-70.
42. LoBue P, Sizemore C, Castro KG. Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-3):1-43.
 43. American Thoracic Society. CDC; Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *MMWR*. 2003;52(11):1-77.
 44. Cisneros JR, Murray KM. Corticosteroids in tuberculosis. *Annals of Pharmacotherapy*. 1996;30(11):1298-303.
 45. Shin KY, Park HJ, Lee JJ, Park HY, Woo YN, Lee TY. Role of early endourologic management of tuberculous ureteral strictures. *Journal of endourology*. 2002;16(10):755-8.
 46. Shin KY, Park HJ, Lee JJ, Park HY, Woo YN, Lee TY. Role of early endourologic management of tuberculous ureteral strictures. *Journal of endourology*. 2002;16(10):755-8.
 47. Carl P, Stark L. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World journal of surgery*. 1997 Jun 1;21(5):505-10.
 48. Gupta NP, Kumar A, Sharma S. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*. 2008;24(3):382.
 49. Dewani CP, Dewani N, Bhatia D. Case report: tubercular cold abscess of seminal vesicle: minimally invasive endoscopic management. *J Endourol* 2006;20(6):436-42.
 50. Andersen P, Doherty TM. The success and failure of BCG—implications for a novel tuberculosis vaccine. *Nature Reviews Microbiology*. 2005;3(8):656.
 51. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Jama*. 1994;271(9):698-702.

Índice

1. Introducción	1
2. Historia	2
3. Epidemiología	4
4. Microbiología	5
5. Inmunología y Patogénesis	6
6. Transmisión	8
7. Manifestaciones Clínicas	9
8. Complicaciones	15
9. Diagnóstico	20
10. Tratamiento	36
11. Prevención	45
12. Bibliografía	45

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!** 



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of the world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.get-morebooks.com

¡Compre sus libros rápido y directo en internet, en una de las librerías en línea con mayor crecimiento en el mundo! Producción que protege el medio ambiente a través de las tecnologías de impresión bajo demanda.

Compre sus libros online en
www.morebooks.es

SIA OmniScriptum Publishing
Brīvības gatve 197
LV-103 9 Rīga, Latvija
Telefax: +371 68620455

info@omniscrptum.com
www.omniscrptum.com

OMNI Scriptum



FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY