INFECCIONES INTESTINALES TUBERCULOSIS DIGESTIVA

Dr. Alfredo Chahud Isee
Médico Gastroenterólogo.Clínica Stella Maris. Lima.Perú.
Doctor en Medicina.

Los indicios de la existencia de la Tuberculosis (TBC) se remontan aproximadamente al año 2,000 A.C., diseminada en la China, Asia Menor, Egipto, así como en Europa. Se acepta la presencia de ésta infección en las culturas prehispánicas de América, al haberse detectado huellas de TBC ósea (mal de Pott), pulmonar y ganglionar en los restos arqueológicos (1).

Desde la antigüedad se señaló la asociación de las lesiones intestinales y peritoneales con las pulmonares, que progresivamente se fueron probando con los estudios de Rokitansky, Bicher y de Koening (2).

A pesar de la quimioterapia introducida, la estreptomicina en 1945 y la isoniacida en 1952, la TBC es una infección de elevada incidencia, comprometiendo aproximadamente, a la tercera parte de la población mundial. Se estima que en el periodo 2,000-2,020 cerca de 1 billón de personas serán infectadas, 200 millones tendrán la enfermedad y 35 millones morirán si no se toman medidas preventivas (3). Siendo ésta enfermedad la responsable de la muerte de más jóvenes y adultos que cualquier otra nosología infecciosa en el mundo. Causa más muertes que la malaria y el SIDA y mata más mujeres que todas las causas de mortalidad materna consideradas en conjunto (4).

En 1950 se observó, en Estados Unidos y en los países occidentales una disminución de las tasas de infecciones y muertes hasta la mitad del decenio de 1980. Desde entonces, la tuberculosis se ha vuelto a incrementar en estos países y en otros continentes, especialmente en el africano (5,6). El aumento de la incidencia de la TBC se debe a múltiples factores dependiendo de los países: deterioro de las condiciones socioeconómicas, aumento de la población en pobreza y extrema pobreza, deficiencia de recursos económicos, despistajes inadecuados, incompleta cobertura preventiva, el alcoholismo y el hacinamiento. También resistencia a los fármacos antituberculosos y el incremento del SIDA. Esto ocurre porque las personas con TBC latente que adquieren el VIH tienen un riesgo mayor de sufrir reactivación conforme desciende su capacidad inmunitaria. Los individuos con SIDA tienen mayor riesgo de adquirir otras enfermedades como la TBC. (3,7). También favorece la infección específica TBC, la terapia con esteroides.

La TBC es una enfermedad que puede comprometer diferentes aparatos y sistemas con marcado predominio de la localización pulmonar.

La TBC enteroperitoneal (EP) es un problema importante en muchos países en vías de desarrollo, y a partir de la mitad del decenio de 1980 también se ha producido en los países desarrollados, especialmente asociados con el SIDA.

Muchos estudios señalaron que la TBC digestiva era una localización importante antes de la introducción de la quimioterapia. Las autopsias señalaban un compromiso del 55 al 90 % en pacientes con TBC pulmonar. En nuestro medio la TBC EP usualmente es secundario a un foco pulmonar entre el 75% y 92%. (8). Sin embargo hay publicaciones que señalan que la correlación de TBC pulmonar y enteroperitoneal ha disminuido con el advenimiento de la quimioterapia (3).

PATOGENIA

La tuberculosis enteroperitoneal es producida usualmente por el Mycobacterium tuberculosae. Otras bacterias similares y menos frecuentes son la Mycobacterium Bovis, M. Avium y M. Intracellular.

La TBC digestiva es una complicación importante de la TBC pulmonar activa aunque no la más común como fue considerada en los primeros años de éste siglo. El compromiso intestinal se encuentra en relación al grado de lesión pulmonar de acuerdo a los estudios de Blumberg (9) que describió 5-8 % de compromiso intestinal en pacientes con lesiones pulmonares leves. 14-18 % en lesiones moderadas y 70-80 % en lesiones avanzadas.

Sin embargo, en los países en desarrollo y en los industrializados se reportan lesiones intestinales sin evidencia de de una lesión pulmonar previa ó simultánea (10), supuestamente en relación a complejos primarios aparentemente inactivos o bacilos procedentes de lesiones extrapulmonares como la ganglionar o genital (11,12).Por otra parte la pasteurización de la leche permitió la disminución de la infección por el bacilo bovino en todo el mundo.

La TBC digestiva puede ser primaria o secundaria a un foco extra digestivo y se consideran las siguientes vías que puede seguir el bacilo ácido alcohol resistente (BAAR): 1) Oral.- La ingesta de esputo infectado en paciente con TBC activa con lesiones cavitarias y baciloscopía positiva. La localización intestinal podría estar favorecida por el número y virulencia de los BAAR, por el estado nutricional e inmunológico del paciente, además de las condiciones propiamente intestinales. (7,13). El bacilo Bovis puede desarrollar una lesión intestinal por la ingesta de lácteos no pasteurizados procedente de ganado contaminado, dando lugar a la TBC intestinal primaria o TBC laríngea. 2) Hematógena.- En la primera fase de la TBC pulmonar u orofaríngea o en los pacientes con TBC miliar se produce simultáneamente la colonización en el intestino y en el peritoneo (14). 3) Extensión de órganos vecinos.- Una TBC peritoneal como extensión de una infección de genitales femeninos o por ruptura de una úlcera intestinal o por continuidad. Una TBC renal que produce una fístula en el duodeno o una linfoadenopatía mediastinal comprometiendo el esófago (3).

ANATOMIA PATOLOGICA:

ASPECTO MACROSCOPICO: La TBC intestinal morfológicamente puede clasificarse en tres tipos: 1.- La forma ulcerada, aproximadamente en el 51 al 60 % de los pacientes. (3). Las úlceras se sitúan preferentemente en forma transversa o circunferencial, de variados tamaños, poco profundas, los bordes son irregulares y el fondo nodular. Aparentemente se producen por isquemia secundaria a una endarteritis o a linfangitis (15).El mesenterio se encuentra edematoso con cuerpos ganglionares aumentados de volumen. 2.- La forma hipertrófica, vista en aproximadamente el 10 al 25 % de los casos, se presentan como lesiones exofíticas como consecuencia de la inflamación con proliferación fibroblástica en la mucosa y submucosa. En ésta variedad, el mesenterio, los nódulos linfáticos y el intestino se encuentran adheridos constituyendo un plastrón. 3.- Las formas mixtas o úlcero-hipertróficas, presentes en un 30 al 31 % de los pacientes, caracterizada por la concurrencia de lesiones ulceradas y nódulos hipertróficos, hiperplasia e infilltrado de colágeno en la zona comprometida.

ASPECTO MICROSCOPICO: Cuando el BAAR llega al intestino, por ser linfotrópico, se establece en las placas de Peyer condicionando la aparición de la lesión primaria o tuberculosa, formado por células mononucleres, epitelioides y gigantes de Langhans y el desarrollo secundario de linfangitis y linfadenitis regional. Los granulomas se ubican usualmente en el área linfática. El granuloma puede caseificarse, donde coloniza el BAAR, dependiendo de las características del bacilo y la respuesta del huésped a la agresión, la lesión puede evolucionar a cualquier de las tres formas antes mencionadas.

CARACTERÍSTICAS GENERALES:
PREVALENCIA: En párrafos anteriores mencionamos la prevalencia de la enfermedad y las causas por las que esta infección se encuentra en ascenso, después de haber disminuido en la década de los 80. Un 14 % de incremento se registra entre 1985 y 1993 en los países industrializados como consecuencia de la asociación con el HIV, la inmigración, el deterioro de las estructuras de salud y a la resistencia a los drogas tuberculostáticas.

El panorama es más crítico en los países del sur del continente africano.

Un punto importante a considerar es la baja detección de casos de la TBC. Este es un problema que ayuda a la propagación de la enfermedad. Se estima que son reportados dos tercios de los casos y que un enfermo puede contagiar de 10 a 15 personas por año. De los casos de TBC que inician tratamiento en América Latina y el Caribe, se estima que menos del 70 % terminan curados (7).

EDAD y SEXO: La TBC intestinal es reportada en todos los grupos etáreos, al igual que la localización pulmonar (2), pero mayoritariamente compromete entre los 11 y 40 años con una concentración de hasta el 74 % en publicaciones nacionales (11,12), muy similar a lo reportado en otros países con características socio económicas similares a la nuestra como Castillo en México (16) o como Prakash en la India (17). En los países desarrollados la TBC es más frecuente en pacientes de mayor edad con promedios de 45 %. (18).La mayoría de las publicaciones señalan que la TBC intestinal y peritoneal es más frecuente en el sexo femenino, probablemente, en relación al antecedente o concomitancia de salpingitis específica (11,12,18,19).

OCUPACION Y FUENTES DE CONTAGIO: El deficiente nivel socio económico es un factor importante no solo en los países en desarrollo sino también en los industrializados. La infección es prevalente en los grupos de pacientes que corresponden a las agrupaciones agrícolas, artesanos, amas de casa, estudiantes y desocupados y a los inmigrantes en el segundo caso. Adicionalmente a éstos factores, el VIH a permitido el incremento de la enfermedad en cualquier tipo de ocupación.

El análisis de las fuentes de contagio considera que el contacto de tipo familiar es más frecuente con porcentajes que fluctúan entre el 19 y el 31 %, mientras el extra familiar varía en porcentajes menores del 2.2 al 24 % (12).

SINTOMATOLOGIA
La sintomatología de la TBC intestinal es variada y no específica. Se describen desde cuadros mínimos hasta cuadros floridos de acuerdo a la localización, al tiempo de evolución y a enfermedades concomitantes como el VIH.

TBC ESOFAGICA: Es una localización rara puede presentarse como una complicación de la infección en el tórax procedente de nódulos específicos mediastinales, pulmones o columna. Se caracteriza por presentar disfagia y dolor retroesternal. La forma más frecuente es la ulcerada. La radiografía puede indicar la presencia de una lesión ulcerada (3). La endoscopía con la biopsia pertinente revela la presencia de granulomas específicos (11). El diagnóstico diferencial incluye lesiones neoplásicas.

TBC GASTRICA Y DUODENAL: También estas localizaciones son raras por la escasez de tejido linfoideo, la acidez del medio y el rápido pasaje del contenido gástrico y duodenal al intestino delgado.

Las lesiones se caracterizan por ser úlceras profundas localizadas fundamentalmente en la curvatura menor del antro y de la región pre-pilórica. En otros casos puede producir una infiltración difusa simulando una linitis plástica carcinomatosa. Puede presentar fístulas. La localización duodenal muestra engrosamiento de los pliegues, ulceras, estrechez o puede complicarse con fístulas. El diagnóstico diferencial incluye enfermedad de Crohn, linfoma y carcinoma (3). El diagnóstico se logra obtener mediante estudios radiológicos y más específicamente con los exámenes endoscópicos y la anatomía patológica (11).

TBC INTESTINAL: Las manifestaciones intestinales incluyen dolor abdominal tipo cólico o hincada con mayor incidencia en el cuadrante inferior derecho, por la mayor localización de la variedad ileocecal. El dolor se incrementa con la ingesta de alimentos y calma con el vómito y la evacuación intestinal. Existe alteración en el patrón defecatorio: 1.- Diarrea entre el 18 y el 75 % (2), caracterizadas por 3 a 4 deposiciones semisólidas o líquidas y en ocasiones con moco y sangre. La diarrea se presenta en las formas ulceradas de la TBC y a la que se asocia un cuadro de mala absorción. 2.- Estreñimiento del 13 al 24 %, más frecuente en las formas hipertróficas y en las formas tardías de la variedad ulcerada. Otras manifestaciones clínicas son la astenia, la anorexia, la sitofobia, febrícula y baja de peso. Las manifestaciones generales son más intensas cuando existe simultáneamente, una TBC pulmonar activa.

Los hallazgos clínicos se relacionan con el estadio de la enfermedad y la severidad de la misma, lo que condiciona la baja de peso y fiebre vespertina de curso irregular. El abdomen puede presentar forma plana o tomar la forma de batea con movimientos peristálticos visibles espontáneamente o estimuladas al contacto manual. A la palpación el dolor es más frecuente en el cuadrante inferior derecho con rigidez de las paredes en los casos de lesiones intrabdominales fibroplásticas o inflamatorias. En el 10 a 50 % se palpa un plastrón inflamatorio, caracterizado por una masa fija, dolorosa e irregular, más frecuentemente en la región periumbilical y en la fosa iliaca derecha. Del 12.5 al 15 % cursan con hepatomegalia y en porcentajes similares con esplenomegalia.

TBC PERITONEAL: Tiene manifestaciones sistémicas caracterizadas por fiebre, malestar general, anorexia y astenia. El dolor abdominal es difuso y de intensidad variable. La ascitis es el signo más frecuente en las formas exudativas. En el 25 % de los casos, las formas infiltrativas no permiten detectar ascitis sino más bien un abdomen tenso con una rigidez en tabla, cuya percusión permite obtener zonas mates que alternan con zonas timpánicas, constituyendo el signo del tablero de ajedrez.

TBC COLONICA: usualmente se asocia con la TBC ileal. Los síntomas incluyen baja de peso, fiebre y dolor en la fosa iliaca derecha asociado a una masa o plastrón. Usualmente se acompaña, de despeños diarreicos. Finalmente se puede encontrar fístulas y abscesos perianales.

EXAMENES DE LABORATORIO:

HEMATOLÓGICOS: Los exámenes de laboratorio solo reflejan la alteración en la función de los órganos afectados y probablemente la severidad de la enfermedad pero no son de diagnóstico en la TBC intestinal y colónica. En el hemograma, los leucocitos, pueden encontrase aumentados en más del 50 % de los casos con linfocitosis absoluta en el 17 % (20). Las cifras de hemoglobina y hematocrito muestran diversos grados de anemia correspondiendo la mayoría a la variedad ferropénica. En el 67 % la velocidad de sedimentación está acelerada y en 75 % la albúmina plasmática está disminuida. Hiperagregación plaquetaria. Las diferentes pruebas de mala absorción pueden encontrase anormales hasta en el 75 % de los casos (20).

BACTERIOLÓGICOS: En la TBC intestinal secundaria puede encontrase baciloscopía positiva en el esputo entre el 22 y el 37 % y en el contenido gástrico entre el 34 y el 73 %. El hallazgo de BAAR en heces con TBC intestinal secundaria a TBC pulmonar activa no es válido para el diagnóstico. Se puede considerar, un hallazgo importante para el diagnóstico, cuando la baciloscopía en esputo y en el contenido gástrico son negativos en forma seriada (11).

LÍQUIDO ASCÍTICO: Macroscópicamente se caracteriza por ser de color amarillo hasta el 89 % de los casos, turbio hasta en el 56 % y con regular cantidad o abundante sedimento hasta en el 84 % Excepcionalmente presenta aspecto quiloso y es extremadamente raro encontrar un líquido ascitico hemorrágico. La celularidad es a predominio de linfomononucleres, encontrándose cifras superiores a 342/ mm3 en niños y 768/ mm3 para adultos . Como se trata de un exudado se encuentra un incremento de la albúmina entre el 84 y 96 % de los pacientes. El cociente entre la dehidrogensa láctica del suero y la del líquido ascítico es menor a 1. La elevación de la activadad de la enzima adenosina deaminasa (ADA), es mayor en el líquido peritonal de los pacientes con TBC que en los casos de ascitis por cirrosis hepática o por neoplasia..También debe considerarse la glucosa. En la TBC relación de la glucosa del líquido ascítico con la glucosa sanguínea es inferior a 0.96.

Es importante considerar que en los casos de TBC genital femenino los valores del marcador CA 125 pueden encontrase elevados lo que induce a que debe hacerse una adecuada diferenciación entre una neoplasia de ovario y un proceso específico. (21)

PRUEBA DE LA TUBERCULINA: En la TBC intestinal y peritoneal puede encontrarse positiva hasta en un 40 % de los casos (22). La reacción negativa no descarta una infección específica debido a que existen falsos negativos debido al inadecuado manejo y administración del PPD, deficiente calidad del inóculo y también a una anérgia entre otros factores (23). En forma genérica si la respuesta es muy positiva, es altamente sugestiva de TBC y si la respuesta es negativa con una radiografía de tórax normal, la posibilidad de TBC intestinal es menos probable.

Actualmente se han implementado nuevos estudios de laboratorio para el diagnóstico de la tuberculosis. La prueba de Elisa para la detección de anticuerpos IgG para el bacilo tuberculoso, con una especificidad del 84.6 %.

La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), útil para el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn y el linfoma intestinal, entre otras.

ESTUDIOS RADIOLOGICOS:

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX: Considerando la elevada relación de TBC pulmonar y digestiva este examen es importante sobre todo en áreas prevalentes. En la TBC intestinal pueden encontrase lesiones pulmonares o pleuropulmonares activas hasta en el 42 %, fibrosis hasta en el 21.5 %. También se encuentra radiografías normales hasta en el 27.8 % (11).

RADIOGRAFÍA DE ABDOMEN SIMPLE: Puede mostrar signos de complicaciones como neumoperitoneo por perforación intestinal libre, niveles hidroaéreos en los casos de obstrucción. Pero también puede verse el signo del panal de abejas en el ileon terminal constituidas por múltiples imágenes de defectos por la acentuada proliferación de los granulomas (2).

TRÁNSITO INTESTINAL: Aunque no se describen signos patognomónicos de TBC intestinal, algunas imágenes radiológicas pueden ser sugerentes en áreas endémicas, acentuación del transito intestinal con fragmentación y floculación del contraste (signo de la nevada), disminución del calibre intestinal que alterna con zonas de dilatación, formaciones especulares de la mucosa y en casos avanzados lesiones ulceradas. Se describe el signo de Stierling caracterizado por defectos de relleno en el ciego, acortamiento y ascenso del ciego por retracción y rotación externa con incremento del ángulo ileo ceca (2,20).Otro signo observado es el signo de la cuerda, caracterizada por una columna delgada de bario en el ileon terminal y que permanece constante como consecuencia de hipertonicidad sostenida y estenosis

RADIOGRAFÍA DE COLON: Este examen repite las lesiones descritas anteriormente para el ciego, signo de Stierling condicionando un estrechamiento del tramo íleo cecal y secundariamente una válvula íleo cecal incontinente, lesiones usualmente no observadas en la enfermedad de Crohn. Otras presentaciones muestran lesiones ulceradas con orientación circular siguiendo la dirección de las haustraciones, profundas que alterna con zonas nodulares y la presencia de lesiones polipoideas. De preferencia estas lesiones son segmentarias y se encuentran preferentemente en el colon ascendente y en el transverso (3). También pueden observarse trayectos fistulosos.

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC): Como las manifestaciones de la TBC intestinal pueden ser múltiples con cuadros clínicos proteiformes al comprometer diferentes segmentos del tubo digestivo, el sistema linfático, el peritoneo y las vísceras sólidas, el diagnóstico es difícil en un numero significativo de casos por lo que la TAC ha permitido observar algunos signos como aumento de volumen de los ganglios retroperitoneales y abdominales por grupos ganglionares a aislados con signos de necrosis, signos de ascitis, aumento del grosor del peritoneo, formación de masas poco definidas con apariencia multilocular. Estos hallazgos pueden sugerir el diagnóstico de TBC asociado a otros parámetros, considerando los diagnósticos diferenciales.(24,25,26).

EXAMENES ENDOSCOPICOS

Ya señalamos anteriormente la utilidad de la endoscopía alta para los diagnósticos de TBC esofágica, gástrica y duodenal. Lo mismo ocurre con la colonoscopia que permite la observación y la toma de muestras biópsicas para el estudio anátomo-patológico o la búsqueda de BAAR que permitan un diagnóstico de certeza. Actualmente se cuenta con la capsula de video endoscopia que puede localizar imágenes sospechosas en todo el intestino delgado y grueso. La limitación de éste examen es la imposibilidad de tomar muestras biópsicas para confirmación diagnóstica.

LAPAROSCOPÍA: Este examen permite la observación de granulomas en el peritoneo parietal y visceral, en la superficie hepática y en los órganos ginecológicos femeninos. Permite obtener biópsias del hígado y/o peritoneo. Se realiza con relativa facilidad en pacientes con ascitis libre. Tiene limitaciones cuando existen antecedentes quirúrgicos de abdomen o en los casos de TBC intestinal con plastrón reactivo.
En casos especiales pueden practicarse la microlaparotomia o la laparotomía exploradora para la obtención de muestras biópsicas. En los casos de peritonitis específica la biopsia permite detectar lesiones compatibles hasta en el 100 % de los casos, mientras que en los casos de TBC intestinal con compromiso de ganglios mesentéricos, solo en el 33 % de los casos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

El diagnóstico de una TBC digestiva secundaria a una lesión pulmonar es más fácil que cuando no existe antecedentes o lesiones específicas pulmonares actuales. En éstos casos se deben considerar como diagnósticos diferenciales una serie de trastornos inflamatorios crónicos o neoplasias del tubo digestivo que presentan sintomatología similar.

Las lesiones específicas de esófago, estómago y duodeno: lesiones ulceradas benignas y/o malignas.

Las lesiones de intestino delgado con la enfermedad de Crohn, el linfoma, la insuficiencia vascular, la enteritis micótica y la parasitosis masiva invasora.

Las lesiones íleocecales: con la enfermedad de Crohn, adenocarcinoma, linfoma, abscesos periapendiculares, micosis, amebiasis y enfermedad vascular.

Las lesiones colónicas: con la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, neoplasias malignas, infecciones por hongos y por yersinia y lesiones vasculares.

Las lesiones del recto sigmoides: con la colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, adenocarcinoma, pronto colitis isquémica, amebiasis, linfogranuloma venéreo, endometriosis y diverticulitis.

Las lesiones peritoneales con ascitis con la cirrosis hepática descompensada, ascitis por metástasis peritoneal, neoplasia de ovario, quiste gigante de ovario.

Las lesiones peritoneales sin ascitis, con infecciones tubáricas no específicas. Neoplasia de ovario, patología inflamatoria vesicular y apendicular.

Para efectuar el diagnóstico diferencial se consideran los parámetros:

- Epidemiológicos, zonas prevalentes de TBC.
- Antecedentes personales y familiares.
- Cuadro Clínico.
- Exámenes radiológicos: Radiografía de Tórax, Rx. de Transito intestinal, Rx de colon.
- Estudios por imágenes: Tomografía axial computarizada. Ecosonografía abdominal.
- Estudios endoscópicos: Esófago-gastro-duodenoscopía. Colonoscopía. Proctosigmoidoscopía.
- Laparoscopía.
- Pruebas de laboratorio: Hematológicas, bioquímicas y bacteriológicos. Búsqueda de anticuerpos IgG y PCR para el BAAR.
- Anatomía patológica.

CRITERIOS DE CERTEZA DIAGNOSTICA:

Bockus (2) señala que se deben tener criterios rígidos de diagnóstico de TBC digestiva. En la actualidad es necesario certificar uno de los siguientes parámetros: 1. Desarrollo del bacilo en medios de cultivo de las muestras obtenidas por las diferentes técnicas. 2. Demostración histológica del BAAR mediante tinciones adecuadas. 3. Evidencia histológica de los granulomas con necrosis caseosa. 4. Hallazgo de lesiones macroscópicas típicas con estudios histológicos compatibles con TBC. Un quinto criterio, clasificado como probable, es la respuesta satisfactoria al tratamiento específico para una lesión específica en cualquier órgano o sistema.

COMPLICACIONES:

La TBC puede evolucionar con múltiples complicaciones, que incluyen:

Obstrucción. Es la complicación más frecuente y se reportan entre el 10 y 60 % de los casos pudiendo ser parcial o total. La obstrucción puede ser secundaria a la cicatrización de úlceras circulares con proliferación de colágeno, el desarrollo de lesiones granulomatosas, la constricción intestinal por adherencias peritoneales y la retracción del mesenterio con acortamiento del colon derecho (19).
Perforación. Puede ser perforación confinada con formación de absceso o peroración libre con peritonitis. La frecuencia de la primera no está bien determinada. La segunda puede encontrarse del 2 al 7 % (11, 19).
Fístulas. Se desarrollan como consecuencia de la invasión bacteriana en áreas necróticas. Están reportadas entre el 1 al 33 % de los pacientes (11,19), siendo las más frecuentes las entero-entéricas, seguidas de las entero-cutáneas y las entero-vesicales.
Hemorragia. La hemorragia masiva es una complicación poco frecuente, aparentemente como consecuencia de la endarteritis asociadas a las úlceras específicas (27).
Desnutrición. Las causas que la producen son múltiples. La anorexia, la sitofobia, la inadecuada o escasa ingesta de alimentos a las que se asocia la mala absorción intestinal por disminución de la superficie de absorción, la obstrucción linfática, las fístulas entero-entéricas, la deconjugación secundaria de las sales biliares debida a una sobre crecimiento bacteriano y a una disminución del pool de sales biliares.

TRATAMIENTO:

El tratamiento de la TBC digestiva es fundamentalmente médico, reservándose la Cirugía para algunas complicaciones.

Los principios del tratamiento de la TBC extrapulmonar, como la digestiva son los mismos que para la tuberculosis pulmonar, si bien siempre ha existido la tendencia a tratar las formas más graves con más fármacos y por más tiempo. La duración mínima y la intensidad del tratamiento antituberculoso eficaz va depender de la carga bacilar detectada, de la existencia o no de resistencia a los fármacos empleados, de los efectos secundarios de los medicamentos y del estado inmunitario del huésped. (28).

La experiencia en el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar se fundamente en la localización respiratoria, porque las primeras son menos frecuentes, con un diagnóstico más difícil de confirmar y con estudios menos sólidos por el número reducido de pacientes, los pocos casos de resistencia y el corto seguimiento en el tiempo (29).

Se continúan perfeccionando los fundamentos de la terapia específica que incluyen: tratamiento ambulatorio, pronto retorno a las actividades normales, uso de mejores drogas, terapia acortada, seguimiento acortado, y adecuada educación sanitaria, además de las medidas masivas de prevención (11). Sin embargo cuando el paciente no cumple con el tratamiento, suspende uno de los medicamentos las cepas mutantes del bacilo proliferan, por lo que el tratamiento falla y aparecen recidivas con cepas resistentes a los fármacos utilizados (7). Se conocen por lo menos 11 genes que están comprometidos en la resistencia a la isoniacida, rifampicina, estreptomicina, etambutol, pirazinamida, fluorquinolonas y cicloserinas, situación que ha permitido el desarrollo de pruebas basadas en genotipos para la rápida identificación de cepas mutantes. (30).

En los múltiples esquemas terapeúticos se emplean drogas que eliminan los bacilos de rápida multiplicación, de localización extracelular, como la estreptomicina (SM), isoniacida (INH) y la rifampicina (RFM), evitando o disminuyendo de éste modo la posibilidad de desarrollar bacilos resistentes como se refiere en líneas anteriores. Se asocian con drogas que actúan sobre los bacilos de lenta multiplicación, intracelulares o extracelulares, como la pirazinamida (PZA) o similares (morfazinamida) y el etambutol (8). Este último aunque es bacteriostático, se usa junto a los de primera línea por su propiedad de prevenir la resistencia a dichos fármacos. Los fármacos de segunda línea tienen una menor actividad antituberculosa y más efectos secundarios por lo que su manejo es más difícil. Los más utilizados son la protionamida (PT), etionamida (ET), capreomicina (CM), kanamicina (K),cicloserina (CS),PAS, tioacetazona y quinolonas (ofloxacina, ciprofloxacina).

En la actualidad se siguen los esquemas del Ministerio de Salud del Perú (31), que coincide con esquemas sugeridos a nivel mundial como la del British Medical Research Council (32) y otros (7,28,33.) .

El Perú tiene un programa sostenido de detección y curación de casos, cuyos logros superan las metas establecidas por la OMS, en la tuberculosis en general. El porcentaje de curación alcanza el 95 %, lo que ha permitido un descenso del 6 % de la incidencia de ésta enfermedad. También se encuentran programas exitosos como en Cuba donde se ha implementado la estrategia Tratamiento Acortado Directamente Supervisado (DOTS), al igual que en el Perú, que ha permitido que la tasa de TBC se ha ubicado en 20 por cada 100,000 habitantes.(34, 35). Este programa, desde que se introdujo, tuvo éxito a nivel mundial y a contribuido a reducir los nuevos casos de infección y el desarrollo de tuberculosis resistentes a drogas múltiples en tuberculosis pulmonar y secuencialmente a las infecciones extrapulmomnares. Este tratamiento supervisado aparentemente no tiene una justificación universal en la TBC extrapulmonar por no tener un impacto epidemiológico tan importante como las formas pulmonares y por no disponer de estudios de costo eficacia (28). Sin embargo es recomendable en cierto grupo de pacientes donde se prevea un incumplimiento como adicción a las drogas por vía parenteral, VIH, alcoholismo, vagabundos, presencia de efectos secundarios y multiresisitencia.

En la actualidad se emplean esquemas de 4 drogas lo que ha permitido disminuir la mortalidad de 28.2 (cuando se utilizaba el esquema de 3 drogas) % a 14.3 %, en las diferentes localizaciones digestivas (8). La dosificación de los fármacos se ha de realizar siempre de acuerdo con el peso y la edad del paciente.

Cuando se sospecha que el esquema seleccionado no da resultados satisfactorios se debe considerar: 1. El incumplimiento de los pacientes con la quimioterapia como la causa más común. 2. El error diagnóstico de TBC, debiéndose efectuar nuevos estudios y 3. El desarrollo de resistencia a los fármacos.

PRIMERA FASE (2 MESES)

DIARIO (mg/kg.p.c.)	NIÑOS	ADULTOS
INH	10 (máximo 300)	5 (máximo 300)
RFM	10 (máximo 600)	10 (máximo 600)
SM	20 (máximo 1 gr)	15-20 (máximo 1 gr)
PZA	15-30 (máximo 2 gr)	15-30 (máximo 2 gr)
ALTERNATIVA:		
EMB	15-25	15-25

SEGUNDA FASE (6 MESES)

DIARIO (mg/kg p.c.)		
INH	10	5
RFM	10	10
DIARIO (mg/kg p.c.)		
INH	10	5
RFM	10	10
PZA	15-30	15-30
ALTERNATIVA:		
EMB	15-25	15-25

DOS VECES A LA SEMANA mg/kr p.c.		
INH	20 (máximo 900)	15 (máximo 900)
RFM	10 (máximo 600)	10 (máximo 600)
TRES VECES A LA SEMANA mg/kg p.c.		
INH	20 (máximo 600)	15 (máximo 600)
RFM	10 (máximo 600)	10 (máximo 600)

TABLA N°1. Esquemas terapéuticos con 4 drogas.

Los esquemas están constituidos por 2 fases. La primera con la administración de 4 drogas SM, INH, RFM Y PZA. El EMB se indica como alternativa en lugar de la PZA, SM ó la RFM como alternativa por toxicidad o cepas resistentes. La segunda fase de 6 a 8 meses de duración pueden emplearse diferentes esquemas ya que se acepta que la administración diaria o 2 o 3 veces por semana tienen efecto similar (28), pero deben considerarse los efectos secundarios cuando se administran a dosis elevadas. Cuando la isoniacida o la rifampicina no puedan usarse por algún motivo, la duración del tratamiento debe prolongarse hasta 12 o 18 mese, asociando etambutol o estreptomicina.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Existe una considerable experiencia, en muchos países que consideran que la quimioterapia con drogas bactericidas producen efectos tóxicos pero que no invalidan su prescripción (36). Sin embargo, debe reconocerse que cada una de las drogas en forma individual o más aun asociadas, tienen efectos tóxicos como lo pudimos evaluar, en un estudio prospectivo, donde se evaluó la hepatotoxicidad de las drogas antituberculosas con estudios de microscopía de luz y electrónica (37,38).

ISONIACIDA: Con acción bactericida y esterilizante. Actúa sobre bacilos intra y extracelulares. Se metaboliza en el hígado mediante acetilación. Puede producir los siguientes efectos tóxicos, siendo el más importante la hepatotoxicidad que puede ser leve, 10 a 20 % de los casos, manifestado por incremento asintomático de transaminasas generalmente inferior a 3 veces el valor normal y que usualmente se autorregula. En un 1% ocurre una hepatitis que es muy difícil de distinguir de una hepatitis viral. Esta complicación hepática

aumenta con la edad, el alcoholismo, el antecedente de hepatopatía, desnutrición, en relación a la dosis y a la asociación con la rifampicina. Remite cuando se retira la medicación, en caso contrario puede evolucionar a la necrosis hepática masiva (28).

Otro efecto secundario es la polineuritis que se puede prevenir mediante la administración diaria de piridoxina sobre todo en los pacientes con riesgo, como VIH positivos, diabéticos, alcohólicos, desnutridos. Otros efectos poco frecuentes; trastornos gastrointestinales, reacciones por hipersendibilidad, anemia hemolítica, artralgias, pelagra, etc (28,36).

RIFAMPICINA: Bactericida y esterilizante. Inhibe la síntesis del RNA. Actúa sobre bacilos intra y extracelulares. Pueden producir erupciones cutáneas, trastornos gastrointestinales, trombocitopenia. Por mecanismos inmunes puede producir insuficiencia renal aguda y crónica cuando se administra a dosis altas. Puede producir efectos sobre el hígado como disminución de la captación de bilirrubina y también disminuir su excreción (28). Puede producir hepatitis de incidencia variable. (39, porcentaje que se incrementa cuando se asocia con isoniacida (40).

OTRAS RIFAMPICINAS: RIFABUTINA, Y RIFAPENTINA. La rifabutina en comparación con la RFM presenta mejor absorción en enfermedad avanzada con VIH, mejor tolerancia en hepatoxicidad por RFM y menos interacciones medicamentosas incluyendo los retrovirales. La rifapentina en comparación con la RFM tiene una vida media más larga, elevada actividad in Vitro y similar toxicidad. La posibilidad de administrarla una vez por semana es su principal atractivo. (28,41).

PIRAZINAMIDA. Es un compuesto sintético que se desconoce su mecanismo de acción. Actúa fundamentalmente sobre los bacilos intracelulares en ámbito ácido. Su principal efecto adverso es la hepatotoxicidad, que es dosis dependiente, y rara si no se sobrepasa la dosis de 30 mg/kg/día. Asociada a la INH y la RFM puede producir daño hepático del 1 al 4 % (40).

ETAMBUTOL. Es un compuesto sintético que actúa como bacteriostático. Inhibe la síntesis de RNA. Es un fármaco bien tolerado que se utiliza como complemento de los esquemas terapéuticos en la fase inicial. Su mayor y más grave efecto adverso es la neuritis óptica. Su presentación es dosis dependiente. Este efecto aumenta en pacientes con insuficiencia renal. Cuando se presentan los primeros síntomas como disminución de la agudeza visual debe retirase el fármaco porque puede producirse cegaura. Otros efectos son la hiperurricemia, neuritis periférica y trastornos gastrointestinales (28).

ESTREPTOMICINA. Es un antibiótico aminoglucosido que actua inhibiendo la síntesis del RNA-DNA, dañando las membranas celulares de los bacilos. Puede ocacionar ototoxicidad en relación a la dosis y al tiempo de administración, sobre todo en pacientes ancianos o en los portadores de insuficiencia renal (66). También puede producir lesiones de la rama vestibular del octavo nervio craneal que provoca una laberintitis. Tambien produce nefrotoxicidad, anemia aplásica y bloqueo neuromuscular entre otros.

INTOLERANCIA, REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD Y TOXICIDAD A LOS FARMACOS ANTITUBERCULOSOS.

Todos los fármacos antituberculosos pueden provocar efectos secundarios indeseables. Se deben conocer estos efectos para detectarlos cuando se presenten y evitar así complicaciones iatrogénicas o el cambio de innecesario de medicamentos de primera línea. Muchos de éstos efectos secundarios ya los hemos descrito en párrafos anteriores.

Se pueden reacciones por hipersensibilidad, toxicidad hepática, toxicidad renal y toxicidad del VIII par craneal.

REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD. La pueden producir todos los fármacos antituberculosos. Se presentan en las primeras semanas de tratamiento. Se caracterizan por fiebre y erupciones cutáneas o prurito. Ceden con antihistamínicos. En ocasiones la severidad de la reacción obliga a suprimir el fármaco responsable.

TOXCIDAD RENAL. Se relacionan con los aminoglucosidos y es generalmente dosis dependiente, como la estreptomicina. La capreomicina puede producir lesión tubular renal . En algunos casos la rifampicina pude producir daño renal con necrosis tubular aguda. Se relaciona con las pautas intermitentes de tratamiento. En otros casos se han descrito nefritis intersticial aguda. (28).

TOXCICIDAD DEL VIII PAR CRANEAL. Es común con los aminoglucocidos como la estreptomicina. También se presenta con la amicacina y la capreomicina.

TOXICIDAD HEPATICA. Es el efecto más temible del tratamiento específico. Los fármacos de primera línea que potencialmente son hepatotóxicos son la isoniacida, la rifampicina y la pirazinamida.(37,38). En los fármacos de reserva o segunda línea se han descrito reacciones con la etionamida/proteonamida, PAS y tioacetazona. El etambutol y la estreptomicina no tienen acción hepatotóxica.

La toxicidad hepática con el uso de la isonicaida puede presentarse entre el 10 y el 20 % de los casos, de características leves y en 1 % presenta un cuadro similar a una hepatitis viral aguda (28). Cuando se asocia INH, RFM y PZ el porcentaje puede elavrse hasta un 4 % (40). Es más frecuente en los casos que tienen antecedentes de hepatitis, desnutridos y alcoholicos.

La expresión clínico–patológica de la hepatotoxicidad es muy variada, comprendiendo desde alteraciones asintomáticas y reversibles en las enzimas hepáticas hasta cuadros clínicos severos (43,44).

Existen discrepancias en las diferentes recomendaciones y opiniones de expertos en cuanto a la necesidad y frecuencia de los controles de laboratorio para el manejo de toxicidad hepática (45,46,47), pudiéndose señalar que las pruebas serían realizadas en función de los síntomas que se presenten, considerando que la elevación transitoria y asintomática de las enzimas es frecuente y no requerían de suspensión o modificación del tratamiento a menos que las transaminasas sobrepasen 5 veces los valores normales y/o la fosfatasa alcalina y la gamma grutamil transpeptidasa tripliquen los valores normales. (28).Otros señalan que cuando las transaminasas tienen una elevación por encima de los valores normales, podría predecir una lesión hepática relevante (48).

Aguado (28) recomienda tener en cuanta los siguentes puntos: 1. Todos los pacientes con tratamiento específico deberían manejarse en las condiciones que permitan la práctica analítica de forma inmediata ante cualquier síntoma sugestivo de hepatotoxicidad. 2. Los controles rutinarios de las pruebas del perfil hepático probablemente no son necesarias si éstas eran normales al inicio del tratamiento y el paciente está asintomático. 3. Se debe tener mayor precaución cuando el paciente tiene antecedentes de hepatopatia previa. 4. Se debe suspender el tratamiento ante síntomas como anorexia, astenia, náuseas, vómitos, hepatomegalia dolorosa y especialmente ictericia. 5. Cuando aparecen los síntomas de la hepatoxicidad hay que suspender todo el tratamiento y si la hepatitis es tóxica, la función hepática se recupera rápidamente. Se puede reiniciar el tratamiento con controles bioquímicos frecuentes pero l recomendación internacional es la reintroducción a dosis progresiva. Sin embargo si las pruebas del perfil hepático se vuelven a alterar se han de comprobar por separado los fármacos, empezando con la INH. (45).

El nuevo aumento de transaminasas, inmediatamente después de la ingestión del fármaco, hace necesario suprimirlo definitivamente y sustituirlos por otros.

TERAPIA ADICIONAL:

En los casos de peritonitis tuberculosa asociada a ascitis se puede utilizar, además de un regimen hiposódico de 0.5 a 1 gr de sal, de la reducción en la ingesta de líquidos y una dieta hiperproteica e hipercalórica, los diuréticos de tipo espironolactona a 100 a 200 mg por día, furesemida de 40 a 80 mg por día. Lógicamente al utilizarse estos diuréticos deben monitorisarse los electrolitos. Finalmente puede evaluarse la utilidad de la prednosina a la dosis de 0.5 mg/kg p.c/día, que aparentemente aumenta la diuresis y la natriuresis del 30 al 40 % y empíricamente para reducir el grado de fibrosis (49).

CLINICA Y/O AUMENTO TGP-TGO MAYOR A 5 VECES Y/O FA-GGTP 3 VECES MAYOR DE DE VALORES NORMALES

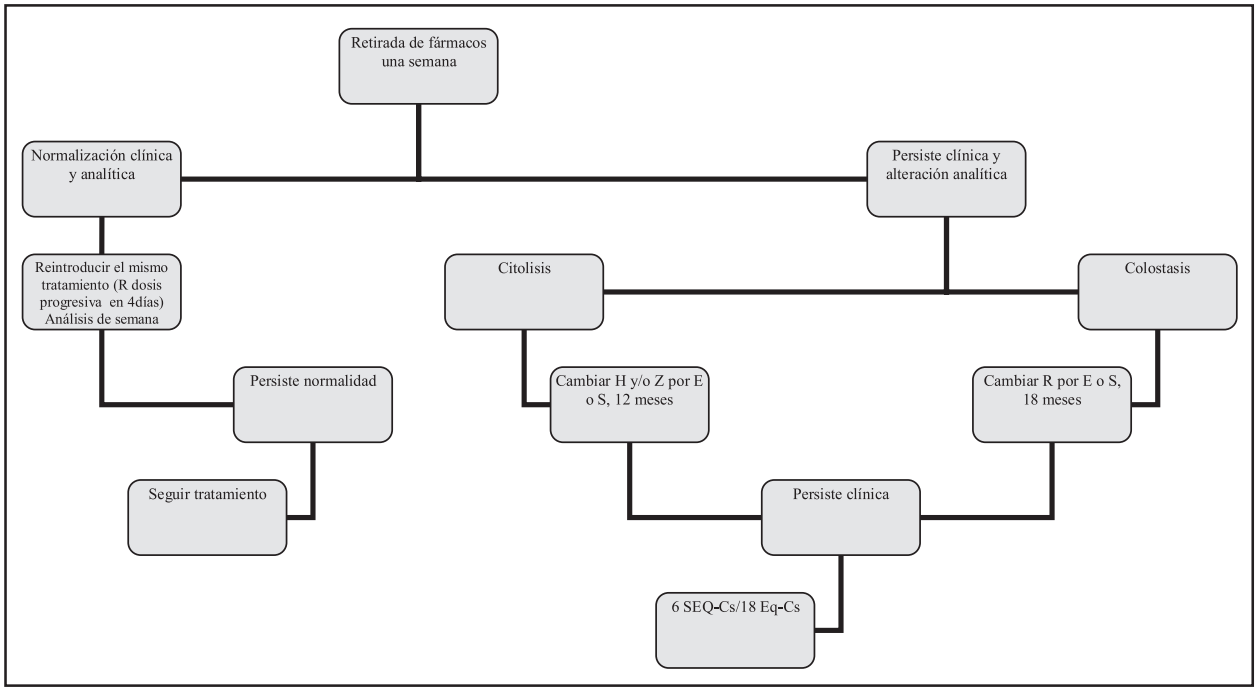

TABLA Nº 2. Algoritmo de manejo de la hepatotoxicidad por el tratamiento de la tuberculosis. Aguado, J.et al (28).

TRATAMIENTO QUIRURGICO:

La cirugía está limitada a las complicaciones de la TBC intestinal como la perforción libre con peritonitis, a la perforación confinada con formación de abscesos, a determinados trayectos fistulosos. A la obstrucción intestinal ya los casos de hemorragia masiva.

En el tratamiento de la obstrucción intestinal parcial, se ha introducido la quimioterapia al observarse la desaparición de la sintomatología hasta en un 91 % de los casos después de un año de observación y en un 70 % de los casos con desaparición radiológica de la estrechez. Las respuestas clínica son menos satisfactorias en los casos de estrechez de trayecto amplio o en los casos de obstrucción múltiple (50).

BIBLIOGRAFIA:

1. *NEYRA, R.J. La tuberculosis en el Perú precolombino. Rev.Per.Tub y Enfermedades Respiratorias. Vol. XXIX, 1969; 69: 117..*
2. *BOCKUS, H.L. Gastroenterology.W.B. Saunders Company. Phyladelphia 1985; Vol.3, pag. 2018.*
3. *MAHESSH KUMAR NEELALA ANA et al. Medicine. Tuberculosis Gastrointestinal. 2005*
4. *OMS. Foco en tuberculosis. FDI World 1998,7:8-11.*
5. *COTRAN, R., KUMAR, V., COLLINS. T. Patología estruictural y funcional. 6 ed. Madrid. Mc Graw-Hill-Interamericana. 2000:370-*
6. *BENATAR, S.R.:Tuberculosis in the 1980s with particular referente to South Africa.South Africa ,med. J.1982:62:359*
7. *MORAN, L.E., LAZO, A.Y. Tuberculosis. Rev. Cubana de Estomatol 2001: 38 (1):33-51.*

8. CHAHUD, I.A. Tuberculosis digestiva. Gastroenterología I. Capitulo 7, Lima. 1991, 11:71-88

9. BLUMBERG, A. Pthology of intestinal tuberculosis. J.Lab.Clin.Med. 1928; 13.405-12.

10. DAS, P., SHKIA, H.S. Clinical diagnosis of of abdominal tuberculosis. Br.J.Sug. 1976; 63:941-6.

11. CHAHUD, I.A., ZEGARRA, A.C., CAPCHA, L.R. DIAZ, C.A. Y PICHILINGUE, P.O. Tuberculosis digestiva. Rev. de Gastroenetrología del Perú. 1986, 6:13.

12. ESTREMADOYRO, R.O. Y LLAZA, L.E. Tuberculosis intestinal. Aspectos Clínicos, diagnósticos y terapeuticos. Rev. De Gastroenterolohía del Perú. 1984, 4:104.

13. SCHULZE, K. Intestinal tuberculosis: Experiencia of a Candían Teaching Institute. Am.J. Med. 1977, 63: 735.

14. HYMAN,S., VILLA,I., ALVAREZ,S., STEIGMANN,E. The enigm of tuberculous peritonitis. Gastroenetrology.1962, 42:1

15. CERVANTES, J.J., HINOJOZA, D.E. Tuberculosis de colon y recto. Rev. Med. Hosp. Gen. Mex. 1980,5: 190.

16. CASTILLO, R.G., TORRES, J.G. Epidemiología de la tuberculosis. Rev. Inv. Salud Púb. México.1982, 164-167.

17. PRAKASH, A. Intestinal tuberculosis. Eighteen Years. Review.Indian J.Surg. 1978, 40:56.

18. JAKUBOBOWSKI, A., ELWOOD, R.K. ,ENARSON, D.A. Clinical features of abdominal tuberculosis. J.Inf.is. 1988,158:687.

19. SHERMAN, S., ROHWEDDER, J., RAVIKRISHANAN, P., WEG, J. Tuberculous enteritis and peritonitis. Report 0f 36 General Hospital Cases. Arch. In. Med. 1980, 140:506.

20. TANDON, R.R., SRAIN, S.K., BOSE, S.L., BERRY, M., TANDON, B.N. A clinico radiological reparasail of interstinal tuberculosis changing profile. Gastroent. Jap. 1986, 21: 17.

21. NISTAL DE PAZ, F., HERRERO, B, PEREZ, R et al. Pelvic-peritoneal tuberculosis simulating avarian carcinoma: report8of three cases with elevated CA 125. Am. J. Gastroent. 1996, 91, 8: 1660-1.

22. ACOSTA, R., ACCINELLI, T.R., CARCELEN, B.A., RECAVARREN, A.S., LUNA, F. 1986. Rev de Gastroenetrología del Perú. 1986,6.27.

23. WIJSMOLLER, G. Negative tuberculin test. J. Med.Assoc.State.Ala. 1971, 41: 353.

24. EPSTEIN, B. M, MANN, J.H. CTof abdominal tuberculosis . AJR. Am. J. Roentgenol. 1982, 816-6.

25. YANG, Z.G., MIN, P.Q., SONE, S et al. Tuberculosis versus lymphomas en the abdominal evaluation with contrast-enhance CT. AJR. AM. J. Roentgenol. 1999: 172, 3:619.

26. DAS, H.S., RATHI,P., SAWANT,P. Colonic tuberculosis. Colonoscopic appearance and clinical analysis. J. Assoc. Physicians India. 2000: 48,7:708

27. VIMLA, N.S., KHANA, S.K, BROOR, S.L .et al. Massive melanae: a rare indicación for Surgery in intestinal tuberculosis. Tubercle. 1982, 62:133.

28. AGUADO, J.M., RUFI ,G., GARCIA RODRÍGUEZ, J. F., SOLERA, J, Y MORENO S. Protocolos Clinicos. VII. Tuberculosis. Hospital 12 de Octubre. Madrid. 2,004.

29. JACOBS, R.F., SUKAKORN, P., CHOTPITAYASTMONACH, T. ET AL. Intensive short course chemotherapy for tuberculosis meningitis. Pediatr. Inf. Dis. J. 1992, 11:194-198.

30. HUAMAN-LÓPEZ, N. Tuberculosis intestinal y peritoneal. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. 2002. 15,1.

31. Ministerio de Salud. Proyecto VIGIA (MINSA-USAID). Impacto económico de la Tuberculosis en el Perú. Tuberculosis en el Perú. 2000, 13:1207.

32. Singapore Tuberculosis Service/Britisch Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isonciazid, rifampicin and pyrazinamid in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 143:707-712.

33. BALASUBRAMANIAN, R., NAGARAJAN, M. BALAMBAL, R et al. Randomised controlled clinical trial of short course of chemotherapy in abdominal tuberculosis. A five year report. Int. J.Tuberc. Lung Dis. 1997, 1:44-51.

34. VILLATORO, M. VIII Curso Internacional «Nuevas estrategias para el control de la TBC en paises con recursos limitados». Lima. 2005.

35. OMS. Foco en tuberculosis. FDI World 1998,7:8-11.

36. DUTT, A., OTEAD, W. Medical perspectiva: presente chemoterapy for tuberculosis. Cli.Chest.Med. 1982, 146: 698.

37. CHAHUD, I. A., PICHILINGUE, P.O., GARCIA, H.J., TAKANO, M.J. Y AGUIRRE, D.R. Herpatotoxicidad por drogas antituberculosas del esquema cuadruple. Estudio prospectivo con microscopía de luz y electrónica. Rev. Gastroen. Del Perú. 1987,7. 41.

38. *O.PS. III Seminario Regional sobre tuberculosis: Quimioterapia. Publicación Cientifica. 1981, 418:29.*

39. *Adverse interaccion of drugs. Med. Lett Drugs Ther. 1977, 19:5.*

40. *HONG KONG CHEST. Service Britisch Medicial Research Council. Controlles trial of 6 month and 8 month regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. 2978, 118: 219.*

41. *Centers for Disease Control AND Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifapincin for the treatament and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitor or normucleoside reverse transcriptase imhibitors. Mor. Motal Wkly Rep. 2000, 49: 185-189.*

42. *MANDELL, G.L., SANDE, M.A. Antimicrobial agents: drugs used in chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In Goodman and Gilman´s. The pharmacological basis of therapeutics. Seventh Edition. Edited by A.G. Gilman, I.S., Goodman, T.W., Rall, F. Murad. New York, Mac Millian Publishing Company,. 1985: 1199.*

43. *ZIMMERMAN, H.J., Hepatotoxicity: The adverse efeccts of the drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999.*

44. *LARREY, D. Drug induced liver diseases. J. heptol. 2000,32 (suppl. 1):77-88.*

45. *Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdon: recommendations 1998. Thorax 1998; 3:536-548.*

46. *American Thoracic Society Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am. J. Resp.Crt. Care, 1994; 149: 1359-1374.*

47. *Grupo de trabajo sobre tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la tuberculosis en España. Med. Clin. 1992, 98:24-31.*

48. *HOMBRADOS, M. ACERO D. Hígado y vías biliares. Capítulo 22. Hepatotoxicidad. Viguera Editores. 2002.*

49. *FINDLAY, J.M. Medical management of gastrointestinal tuberculosis. J. Roy. Soc.Me. 1982,75: 583.*

50. *ANAND, B.S., NANDA, R., SHADEV, G.K. Response of tuberculous stricture to antituberculous treatment. Gut. 1988, 29:62.*