

Tuberculosis y aparato digestivo

N. Maroto y M. Ponce

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa cuyo agente etiológico es *Mycobacterium tuberculosis*. Aunque es una enfermedad conocida desde hace muchos años, continúa siendo en la actualidad un problema importante, tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados. En estos últimos, afecta sobre todo a pacientes con factores de riesgo, fundamentalmente estados de inmunodepresión, y en concreto a los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo que el tratamiento y el control de los pacientes con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) son fundamentales para conseguir controlar esta enfermedad infecciosa. Otros grupos de riesgo son los alcohólicos, los usuarios de drogas por vía parenteral, los ancianos, el personal sanitario, los residentes en instituciones penitenciarias, la población de áreas endémicas, los cirróticos, y aquellos pacientes en tratamiento con corticoides o fármacos inmunodepresores¹. Dentro de este último grupo, tienen importancia desde el punto de vista del especialista de digestivo los trasplantados hepáticos y los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciben tratamiento con corticoides, con inmunodepresores o con infliximab.

TUBERCULOSIS DIGESTIVA

El 10-20% de los casos de tuberculosis son extrapulmonares, porcentaje que aumenta de manera considerable (45-75%) en pacientes con infección por el VIH. Más de un 5% de los pacientes con TBC presentan afección abdominal, aunque su incidencia real no ha podido ser estimada con precisión. El mecanismo por el que *M. tu-*

berculosis puede alcanzar el aparato digestivo es fundamentalmente por diseminación hematógena y linfática del bacilo durante la fase de micobacteriemia acontecida en la primoinfección tuberculosa. También es posible que el paciente con TBC pulmonar activa, bacilífero, degluta el microorganismo presente en las vías respiratorias. Otra posibilidad, muy remota en la actualidad en los países desarrollados, es la ingestión a partir de leche infectada no sometida al proceso de pasteurización, siendo en este último caso *M. bovis* el microorganismo causal.

La afección digestiva de la TBC puede manifestarse de manera muy heterogénea, dependiendo del órgano u órganos a los que afecta. Aunque *M. tuberculosis* puede infectar a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano, así como a los órganos abdominales (hígado, páncreas, peritoneo), las formas de presentación más frecuentes son la TBC intestinal, la peritonitis tuberculosa y la linfadenitis mesentérica. En un estudio realizado por al Karawi et al en 1995² se determinó la siguiente distribución: afección del intestino delgado en el 33,8% de los casos, peritoneal en el 30,8%, intestino grueso en el 22,3%, tracto gastrointestinal superior en el 8,5% y hepática en el 4,6%. Afecta generalmente a adultos jóvenes, en la tercera-cuarta década de la vida, sin diferencias en cuanto a la distribución por sexos³.

La TBC digestiva puede presentarse con enfermedad pulmonar activa. Esta asociación es más frecuente en condiciones socioeconómicas desfavorecidas y su coexistencia es variable según las series (5-38%)⁴. Parece que a mayor gravedad de la TBC pulmonar se asocia una más elevada incidencia y gravedad de la TBC abdominal⁵. Un grupo importante son los pacientes con cirrosis hepática, en los que el diagnóstico de TBC digestiva se encuentra enmascarado, en parte, por las características clínicas de la hepatopatía. La mortalidad por TBC en este grupo es más elevada que en los pacientes sin hepatopatía de base⁶. Por otra parte, el tratamiento antituberculoso requiere unas consideraciones especiales con el objetivo de reducir el riesgo de hepatotoxicidad. Otro grupo especial está constituido por los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que toman fármacos inmunodepresores y corti-

Correspondencia: Dra. N. Maroto Arce.
Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: nuriamaroto@hotmail.com

Recibido el 12-7-2002; aceptado para su publicación el 16-7-2002.

TABLA I. Valoración del resultado de la intradermorreacción de Mantoux

| PPD + | Tipo de paciente |
|---------|---|
| > 5 mm | VIH +, contactos recientes con TBC, cambios fibróticos en radiografía de tórax por TBC previa, trasplantados, tratados con más de 15 mg/día de prednisona durante un mes |
| > 10 mm | Inmigrantes de países endémicos para TBC, UDVP, trabajadores de hospitales o instituciones cerradas, pacientes con enfermedades de base debilitantes (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, gastrectomizados), silicóticos, niños < 4 años y adolescentes |
| > 15 mm | Personas sin riesgo de enfermedad ni contacto conocido |

En los vacunados por BCG, el límite de positividad se ha establecido en 15 mm.

TABLA II. Candidatos para PPD

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – Personas expuestas recientemente a TBC pulmonar – Personal de centros de salud de residentes – Inmigrantes de zonas endémicas – Antes de realizar trasplante de órgano – Pérdida de peso del 5-15% sobre el peso corporal ideal – Antes de inmunodeprimir con corticoides – Presencia de cambios radiológicos de TBC no tratada (fibrosis, cicatrices, etc.) | <ul style="list-style-type: none"> – Antes de tratar con infliximab – Neoplasias de cuello y cabeza – Silicóticos – Personas con VIH – Personas institucionalizadas – Personal sanitario – Insuficiencia renal crónica – Diabetes – UDVP VIH negativos |
|--|---|

coides; a su vez, los pacientes a los que se infunde infliximab son una población de riesgo elevado para contraer la enfermedad tuberculosa. Se han descrito casos de TBC pulmonar y extrapulmonar tras la administración de fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF), como infliximab, de forma que, hoy día, con anterioridad a la administración de estos fármacos se debe descartar la posibilidad de infección tuberculosa latente (ITL)^{7,8}.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS DIGESTIVA

Como es habitual en la enfermedad tuberculosa, la clínica consiste en un síndrome constitucional de evolución subaguda con pérdida de peso, astenia y anorexia. Se asocia febrícula de predominio vespertino, sudoración nocturna y malestar general progresivo. El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa del aparato digestivo se basa en una serie de exploraciones complementarias.

Las pruebas básicas de laboratorio revelan cambios inespecíficos, como anemia, leucocitosis con linfocitosis, aumento de los reactantes de fase aguda, así como hipoalbuminemia e hipocolesterolemia. Estas últimas tienen un origen multifactorial y pueden ser debidas a la malnutrición subyacente del paciente, a la afección tuberculosa del hígado que impide la síntesis de estos dos parámetros o a la enfermedad enteral, que impediría su absorción⁹.

La prueba de la tuberculina o intradermorreacción de Mantoux determina la sensibilización del individuo a la infección tuberculosa poniéndolo en contacto con un extracto de bacilo tuberculoso (tuberculina). Las tuberculinas que se emplean son del tipo PPD (derivado proteico purificado). En España se recomienda usar la tuberculina PPD RT23 con Tween 80, a la dosis de 2 UT por 0,1 ml, que es el bioequivalente a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina internacional, PPD-S¹⁰. Se sigue la técnica de Mantoux, que consiste en la inyección intradérmica de la sustancia en la cara ventral del antebrazo, apareciendo en el sitio de la inyección un habón que de-

saparece en pocos minutos. La sensibilización del individuo se manifiesta por una reacción de inmunidad celular, que produce una zona de induración en el sitio de la inyección a las 48-72 h de su administración. La lectura del Mantoux se realiza midiendo el diámetro de la induración y el resultado de la prueba depende de ciertas condiciones del paciente (tabla I).

La aparición en la zona de inyección de vesiculación o necrosis se considera un signo seguro de infección anterior por el bacilo de Koch. Son causa de resultado falso negativo la TBC aguda grave, la infección por el VIH, la coexistencia de otras infecciones virales o bacterianas, la vacunación reciente con virus vivos, el tratamiento con glucocorticoides y con otros fármacos inmunodepresores, edades extremas, la desnutrición y otras enfermedades anergizantes¹⁰. En la tabla II se exponen los grupos que, en opinión de Small y Fujiwara¹¹, son candidatos para la práctica de PPD.

La radiografía simple de tórax permite visualizar las lesiones características de la TBC pulmonar. Se estima que el 15-20% de los pacientes con TBC abdominal presentarán signos de TBC pulmonar activa en la radiografía de tórax; por tanto, el resultado normal de la radiografía de tórax no excluye la afección digestiva. En cuanto a las técnicas de imagen del abdomen, la información que ofrece la radiografía simple de abdomen suele ser escasa y poco orientativa. Puede observarse la presencia de ascitis, así como de calcificaciones abdominales correspondientes a ganglios linfáticos o granulomas, sin que ninguno de estos hallazgos indique la presencia de una enfermedad activa. Los hallazgos ecográficos característicos de la TBC abdominal (linfadenopatías con resalte periférico, masas o implantes nodulares peritoneales, ascitis de alta densidad difusa o localizada, enteritis o masas inflamatorias en la región ileocecal) no permiten establecer el diagnóstico de certeza de esta entidad clínica, ya que pueden aparecer en otros procesos patológicos^{12,13}. La tomografía axial computarizada (TAC) permite detectar con mayor precisión que la ecografía la presencia de ascitis de alta

densidad y linfadenopatías^{12,13}. También puede diferenciar masas abdominales, adenopatías, granulomas y abscesos en diferentes órganos. Los tuberculomas o abscesos tuberculosos hepáticos aparecen como lesiones ocupantes de espacio, de aspecto heterogéneo. Sin embargo, *a priori*, no pueden diferenciarse del hepatocarcinoma o del absceso piógeno.

La gammagrafía con galio-67 sirve para detectar áreas de inflamación en el abdomen sin poder establecer el diagnóstico de certeza de TBC abdominal por su inespecificidad. Se han descrito casos donde se ha utilizado esta exploración para el diagnóstico y seguimiento durante el tratamiento de TBC peritoneal¹⁴.

La laparoscopia es la técnica de referencia para el diagnóstico de la peritonitis tuberculosa. Las imágenes típicas de la TBC peritoneal son la presencia de nódulos pequeños, de varios milímetros de diámetro, de aspecto cremoso, que pueden confluir y se encuentran sobre la superficie de peritoneo parietal y visceral. Existe una variante, que es la peritonitis fibroadhesiva, en la que existen adherencias entre las dos superficies peritoneales y entre ellas y la superficie hepática¹⁵. La laparoscopia permite, además, la visualización de la superficie hepática, pudiendo identificar lesiones similares a las anteriores, difusas o focales que pueden confluir, dando lugar a masas de aspecto tumoral⁹.

Para el diagnóstico microbiológico se dispone de diferentes técnicas para identificar las micobacterias a partir de muestras de tejidos afectados, como la tinción de Zhiel-Nielsen, el cultivo en medio de Löwestein, y la detección de ADN de micobacteria mediante técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la reacción en cadena de la ligasa (LCR). Mediante la tinción de Zhiel-Nielsen se identifican los bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) sobre la muestra, formando parte de este grupo *M. tuberculosis*. La sensibilidad de esta técnica es baja, cerca de un 3% en algunas muestras de origen digestivo. El cultivo en medio de Löwestein permitiría llegar a un diagnóstico de enfermedad micobacteriana al cabo de 20-40 días de la siembra de la muestra, por lo que cuando se necesita un diagnóstico rápido no es muy útil en la práctica clínica. Existen modernas técnicas de cultivo, como el BACTET-radiométrico o el BACTET-MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*), que emplean diversos medios líquidos con los que se acortan los plazos de incubación y de crecimiento de micobacterias a menos de 3 semanas (media de 14 días). El cultivo permite disponer de la cepa causante de la enfermedad, para identificar su especie y realizar pruebas de sensibilidad a tuberculostáticos. El resultado del cultivo a veces se encuentra influido por la cantidad de muestra remitida, como es el caso del líquido ascítico, donde se obtienen mejores resultados con volúmenes mayores de 1 l. La detección de ADN de micobacterias mediante PCR es una técnica rápida que permite obtener un diagnóstico en 48-72 h, altamente eficaz, aunque más cara que otros métodos convencionales. Esta técnica se ha afianzado como un método con igual o mayor sensibilidad que el cultivo sobre muestras pulmonares.

Algunos estudios postulan que puede ser útil para controlar la eficacia del tratamiento, mediante determinaciones periódicas, sobre todo en áreas con multirresistencia a antibióticos¹⁶. Sin embargo, debido a su gran sensibilidad podrían mantenerse resultados positivos del ADN prolongados en el tiempo, aun existiendo buena respuesta y tendencia a la curación de la enfermedad.

El estudio anatomopatológico de la muestra de biopsia obtenida de distintos órganos afectados ofrece el diagnóstico de certeza. El hallazgo más significativo es la presencia de granulomas caseificantes. Un granuloma es una lesión nodular formada por células epiteloides y linfocitos que a veces incluye células gigantes multinucleadas. La presencia de caseum, generalmente central, es típica de la infección tuberculosa, aunque existen otras entidades, como la enfermedad de Hodgkin o la sarcoidosis, que pueden presentar granulomas parecidos en muy raras ocasiones.

FORMAS CLÍNICAS

M. tuberculosis puede infectar cualquier región del tracto digestivo, aunque su localización más habitual es la región ileocecal. Entre las razones que se han especulado por las que el bacilo se acantona en la región ileocecal están su riqueza de tejido linfoide, así como la posibilidad de mayor contacto y más prolongado de la bacteria con la mucosa intestinal debido en parte a la estasis fisiológica del contenido intestinal y a la escasa actividad digestiva^{15,17}.

La tuberculosis oral es una forma poco frecuente que cursa con lesiones nodulares o ulceradas, localizadas en la lengua y/o el paladar, siendo su diagnóstico histológico. La tuberculosis esofágica es rara; cursa con disfagia, pérdida de peso, dolor retroesternal y tos con la deglución^{5,18-20}. También pueden aparecer síntomas secundarios a la presencia de fistulas, como síntomas aspirativos (fistulas traqueo o bronquiesofágicas) o, más raramente, hematemesis (fistulas aortoesofágicas). La mayoría de los casos de TBC esofágica son secundarios, sobre todo originados a partir de la extensión desde ganglios linfáticos mediastínicos infectados^{19,21}, aunque son posibles otras formas de afección esofágica, sobre todo a partir de la diseminación hematogena y la extensión local desde la faringe o la laringe. La endoscopia permite visualizar úlceras superficiales de distinto tamaño, así como lesiones sobreelevadas, fistulas y signos de compresión extrínseca^{22,23} que se localizan preferentemente en el tercio medio esofágico^{19,20}. Los estudios radiológicos con bario pueden demostrar la presencia de compresiones esofágicas extrínsecas por adenopatías, fistulas esofagobronquiales o ulceraciones de la mucosa esofágica. La TAC permite establecer la extensión mediastínica de la enfermedad²⁴. El diagnóstico de certeza se obtiene con la biopsia de las lesiones sospechosas para su estudio histológico y microbiológico.

La afección del estómago, duodeno, recto y región perineal también es muy poco frecuente²⁵⁻²⁸. La incidencia de tuberculosis gástrica estimada a partir de autopsias de en-

fermos que fallecieron por TBC pulmonar es muy baja, lo que probablemente es debido a una serie de factores que evitan en gran medida la colonización por parte de *M. tuberculosis* (presencia del ácido gástrico, actividad motora gástrica, escasez de tejido linfático en la pared del estómago)^{27,28}. Las lesiones se localizan sobre todo en la curvatura menor del antro y en la región pilórica¹². Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, con presencia de epigastralgia, náuseas y vómitos, fiebre y pérdida de peso. En raras ocasiones acontece un episodio de hemorragia digestiva masiva²⁸. La gastroscopia ofrece un discreto rendimiento diagnóstico (30-50%), ya que las lesiones objetivadas son similares a las de otras entidades, como la sarcoidosis, la sífilis y la enfermedad de Crohn, por lo que, al igual que ocurre en otras localizaciones, es imprescindible la toma de muestras para el diagnóstico anatomopatológico. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos, siendo imposible la diferenciación con el carcinoma gástrico, el linfoma no hodgkiniano, la sífilis y la sarcoidosis²⁴. La tuberculosis duodenal puede asociarse a la afección gástrica y manifestarse como un cuadro oclusivo, ya sea por obstrucción intrínseca de la luz duodenal, secundaria al crecimiento de las lesiones, o por compresión extrínseca a partir de ganglios linfáticos adyacentes. Las lesiones tienen la apariencia de una úlcera péptica¹². En muy raras ocasiones se complica con fistulización hacia el colédoco o ictericia obstructiva por compresión extrínseca de la vía biliar²⁵.

La TBC anal y perineal²⁶ afecta predominantemente a los varones. El mecanismo de infección más frecuente es la contaminación anal a partir de la deglución de secreciones espiratorias infectadas, aunque también es posible la diseminación por vía hematógena o linfática. Se presenta de manera habitual con dos formas clínicas: fistulizante y ulcerativa. La fístula anal tuberculosa se sospecha ante una fístula, habitualmente compleja, de evolución tórpida y recidivante a pesar del tratamiento quirúrgico correcto. El diagnóstico diferencial se realiza fundamentalmente con la enfermedad de Crohn perineal y otras entidades, como la sarcoidosis, la sífilis, el linfogranuloma venéreo e, incluso, el cáncer anal.

La tuberculosis intestinal es la forma de presentación más frecuente de tuberculosis digestiva y afecta a la región ileocecal en más del 90% de los casos¹⁵. El apéndice en raras ocasiones resulta afectado de manera primaria y aislada, presentándose como un cuadro perforativo¹². La TBC intestinal puede presentarse con tres patrones principales: ulcerativo, hiperplásico y esclerótico o estenótico. El ulcerativo es el más frecuente, localizándose sobre todo en el íleon y el yeyuno. Se caracteriza por la presencia de úlceras múltiples, transversales y de pequeño tamaño (3-6 mm), junto con áreas de mucosa intestinal normal^{3,15}. Aproximadamente en un 10% de los pacientes, la TBC intestinal es de tipo hiperplásico, por reacción fibroblástica submucosa y subserosa del segmento intestinal afectado³. Menos frecuente es el tipo estenótico, que puede afectar al intestino delgado o grueso.

El cuadro clínico suele ser insidioso, aunque se estima que en un 20-36% se presentará de forma aguda, princi-

palmente debido a la aparición de una complicación. El síntoma más frecuente es dolor abdominal (80-85%), aunque también puede existir pérdida de peso, distensión abdominal (que puede ser secundaria a la presencia de ascitis), diarrea, fiebre, sudoración nocturna y anorexia^{3,12,13,29}; con menor frecuencia se observan náuseas, vómitos y melenas. El mecanismo patogénico de la diarrea, habitualmente acuosa y sin productos patológicos, es desconocido, aunque se postula que es debido a una respuesta inflamatoria generalizada del intestino delgado. En la exploración física puede objetivarse la presencia de una masa abdominal (25-50% de los pacientes) localizada prioritariamente en la fosa ilíaca derecha^{3,12}.

El colon puede resultar afectado de manera aislada (9% de los casos), sin que coexistan lesiones sincrónicas en el intestino delgado²⁴. Puede manifestarse en forma de cuadros suboclusivos o con episodios de hemorragia digestiva baja. La oclusión intestinal puede ser secundaria a estenosis inflamatorias o al crecimiento de pólipos hiperplásicos. Es muy rara la afección difusa de todo el colon en forma de colitis tuberculosa extensa³⁰, similar a la enfermedad de Crohn. También puede complicarse con perforación y peritonitis secundaria³¹. Deberá establecerse el diagnóstico diferencial con enfermedades como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, el carcinoma de colon y el linfoma, la amebiasis e, incluso, la sarcoidosis. Son de utilidad los estudios radiológicos baritados, la ecografía y la TAC abdominales, así como la colonoscopia. En fases avanzadas de la TBC ileocecal, la TAC puede revelar imágenes con características diferenciales para establecer el diagnóstico frente a la enfermedad de Crohn y el linfoma²⁴. El estudio radiológico baritado puede sugerir alteraciones de la motilidad intestinal, como un tránsito rápido. La afección ileocecal puede dar lugar a la presencia de úlceras, alteraciones morfológicas y funcionales de la válvula ileocecal, con incompetencia de la misma, deformidad y acortamiento del polo cecal e incluso del colon ascendente, segmentos intestinales dilatados o estenosis^{12,13}. En el enema opaco, el colon pone de manifiesto ulceraciones irregulares que pueden confluír, afectando a áreas circunferenciales. La colonoscopia con ileoscopia es de utilidad en la TBC intestinal con afección colónica y/o ileocecal, ya que no sólo permite la visión directa de la mucosa colónica afectada, sino también la toma de muestras para el estudio histológico y microbiológico, que permitirán en última instancia el diagnóstico definitivo de la TBC intestinal en un 80% de los casos³⁰. Las lesiones colónicas más habituales son las úlceras y los nódulos.

Las complicaciones más frecuentes de la TBC intestinal son la obstrucción intestinal aguda o subaguda por el crecimiento de lesiones intraluminales o por compresión extrínseca, y la hemorragia digestiva masiva debida a ulceraciones y fístulas aortoentéricas. También pueden formarse fístulas enteroentéricas, colonoentéricas, colono-duodenales, pieloduodenales, e incluso se ha descrito fistulización coledocoduodenal²⁵. La perforación intestinal es poco frecuente, aunque se ha observado una mayor incidencia de esta complicación en pacientes con sida y en infectados por el VIH-1³².

La linfadenitis tuberculosa, afección de los ganglios linfáticos por *M. tuberculosis*, es uno de los hallazgos más frecuentes de la TBC abdominal y comprende entre el 25 y el 93% de los casos publicados. Es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. Los principales ganglios linfáticos afectados son los mesentéricos y los de las regiones ileocecal y piloroduodenal. Para el diagnóstico es de utilidad la ecografía y la TAC abdominal, aunque las imágenes obtenidas no son específicas, pues pueden observarse en otras enfermedades, como las metástasis de tumores testiculares, el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, los linfomas, la enfermedad de Whipple y la enfermedad de Crohn²⁴.

La tuberculosis pancreática es extremadamente rara, sobre todo de manera primaria, y se han descrito pocos casos^{9,33,34}. Se han publicado casos de afección pancreática en el 2,1-4,7% de las autopsias realizadas con TBC miliar⁴. Los pacientes pueden presentar dolor o malestar abdominal de carácter inespecífico y localizado preferentemente en el hemiabdomen superior, pérdida de peso, fiebre, síntomas dispépticos de presentación posprandial, anorexia y, más rara vez, ictericia obstructiva³³. Esta forma de enfermedad tuberculosa es más frecuente en sujetos inmunodeprimidos, sobre todo infectados por el VIH. Las lesiones se localizan con preferencia en la cabeza pancreática. Pueden ser objetivadas por técnicas de imagen, como la ecografía y la TAC. En la ecografía aparecen como masas hipoecogénicas bien delimitadas, que en la TAC son masas hipodensas. Pueden asociarse a adenopatías peripancreáticas. Las imágenes obtenidas con estas técnicas son similares a las lesiones neoplásicas, abscesos y pancreatitis crónica, por lo que es necesaria la toma de biopsias para realizar el diagnóstico diferencial²⁴.

La tuberculosis peritoneal es una localización digestiva frecuente de enfermedad tuberculosa. En países desarrollados aparece en población de riesgo; sin embargo, en países en vías de desarrollo todavía sigue siendo una causa frecuente de ascitis en la población general¹⁵. Además de la reactivación de focos latentes implantados en el peritoneo, la TBC peritoneal puede producirse a partir de la rotura a la cavidad peritoneal de material caseoso albergado en los ganglios linfáticos y por diseminación directa desde focos contiguos genitales, generalmente desde la trompa de Fallopio¹⁵.

Para el diagnóstico es imprescindible analizar el líquido ascítico mediante estudios citoquímicos y microbiológicos. La celularidad revela un predominio linfocitario en un elevado número de casos. El análisis bioquímico es muy importante, debiendo prestar atención a tres parámetros: gradiente de albúmina entre el suero y el líquido ascítico, adenosindesaminasa (ADA) y CA 125. Los términos exudado y trasudado eran muy utilizados hasta los años ochenta, basándose en la cantidad de proteínas y LDH del líquido ascítico. Esta clasificación es bastante útil para otros líquidos orgánicos; no obstante, para la ascitis no es operativa y nunca ha sido validada. Por tanto, hoy día se deberían abandonar los términos exudado y trasudado para hablar del gradiente de albúmina entre el suero y el líquido ascítico, y clasificar así la ascitis según posea un alto o bajo gradiente de albúmina dependiendo

de que éste sea mayor o menor de 1,1, respectivamente. Este gradiente indica la presencia de hipertensión portal y se correlaciona con su magnitud. En el caso de la TBC, éste es menor de 1,1, demostrando una concentración de proteínas más elevada en el líquido ascítico que en el plasma, ya que la ascitis tuberculosa se forma por exudación de un líquido rico en proteínas derivado de células peritoneales infectadas. En pacientes con enfermedades asociadas que causen hipertensión portal, como los cirróticos, este gradiente puede ser mayor, por lo que la TBC puede ser más difícil de diagnosticar.

La determinación de ADA en líquido ascítico es un marcador importante en el diagnóstico de TBC peritoneal. El rendimiento diagnóstico difiere mucho según el lugar donde se aplique, dadas las variaciones que hay en la prevalencia de la enfermedad. En zonas endémicas, como el continente africano, algunos estudios demuestran que un valor de corte de 30 U/l puede tener una sensibilidad y especificidad de 94 y 92%, respectivamente³⁵. Sin embargo, en países como los EE.UU., donde la prevalencia es baja y la cirrosis un problema común, tiene una sensibilidad cercana al 60%, con una especificidad de 95,4%³⁶. La ADA es un producto derivado de células inmunes activadas, no procede directamente de *M. tuberculosis*. Por este motivo, en situaciones en las que la inmunidad esté deprimida (cirrosis, infección por el VIH, sida) pueden dar falsos negativos. También puede haber falsos positivos en la carcinomatosis peritoneal, la peritonitis bacteriana espontánea y la peritonitis bacteriana secundaria.

Se ha observado que el CA 125, marcador tumoral de neoplasia ginecológica, se encuentra elevado de forma importante en la ascitis tuberculosa y en el suero de pacientes con TBC peritoneal. Las concentraciones séricas de CA 125 disminuyen conforme el tratamiento antituberculoso hace su efecto; por ello, algunos estudios proponen este marcador para evaluar la respuesta al tratamiento tuberculostático³⁷. Las concentraciones de interferón gamma también están elevadas³⁸, de forma que, considerando un punto de corte 3,2 U/ml, la sensibilidad y la especificidad de esta determinación para el diagnóstico de TBC peritoneal es del 93 y 98%, respectivamente. Otro dato orientativo de TBC es un índice de líquido ascítico/glucosa sérica menor de 0,96¹². Una determinación útil, no sólo en el líquido ascítico, sino también en el líquido pleural y en el suero, es la detección de extractos salinos de antígenos micobacterianos por técnica de ELISA. Esta determinación en el suero presenta una sensibilidad del 80%, con una especificidad del 93% en los casos de TBC abdominal. Además, esta determinación parece de utilidad en el diagnóstico diferencial de esta entidad con la enfermedad inflamatoria intestinal³⁹. Aun con todo, la laparoscopia con toma de biopsia sigue siendo la técnica de referencia para el diagnóstico de la TBC peritoneal.

La tuberculosis hepatobiliar ha tenido distintas formas de clasificación, creándose cierta confusión. Nos hemos decidido por ofrecer una clasificación que sea fundamentalmente útil para la práctica clínica. Existen tres formas de afección hepática de la TBC: la forma miliar, la focal o local y la biliar.

La forma miliar es la más frecuente; la afección hepática forma parte de una TBC miliar generalizada en la que resultan afectados otros órganos, y es consecuencia de la diseminación hematógena de la micobacteria, que llega al hígado a través de la arteria hepática. A su vez, el hígado puede resultar afectado de forma difusa, con lesiones generalizadas, o presentar lesiones focales en forma de tubérculos o abscesos. Cursa generalmente de forma asintomática, siendo muy difícil de diagnosticar⁹.

En la forma local, el hígado es el único órgano afectado del organismo, siendo esta forma poco prevalente en la práctica clínica. Esta variante incluye la presencia de nódulos únicos o múltiples, llamados tuberculomas, y el absceso hepático tuberculoso. El tuberculoma es una estructura envuelta por una pseudocápsula fibroso-inflamatoria, que aparece como resultado de la unión de otras lesiones más pequeñas llamadas tubérculos. El absceso representa la degeneración caseosa del tuberculoma, albergando abundantes bacilos ácido alcohol-resistentes (BAAR) en su interior²⁹.

La forma hepatobiliar es la menos frecuente y en ella participan los conductos biliares. El sistema biliar puede resultar afectado por la compresión, generalmente sobre el conducto hepático común, de linfáticos locales infectados; o de forma menos frecuente por infección directa del epitelio ductal, formándose estenosis inflamatorias²⁹.

Dolor en el hipocondrio derecho, fiebre y cuadro constitucional son los componentes del síndrome clínico. En la forma hepatobiliar pueden presentarse crisis colangíticas. Aun cuando se retrasen el diagnóstico y el tratamiento de la TBC hepática, la evolución a cirrosis es poco frecuente; cuando aparece es el resultado de la fibrosis portal y sinusoidal. La muerte por fallo hepático fulminante es extremadamente rara, y siempre en el contexto de una afección masiva del hígado. En la TBC biliar, la causa más frecuente de muerte es la colangitis, cuando no hay posibilidad de realizar descompresión.

En la exploración física destaca la hepatomegalia dolorosa a la palpación, muchas veces de superficie nodular que a menudo sugiere el diagnóstico de hepatocarcinoma como primera posibilidad. En la analítica destaca una colestasis disociada, con gran elevación de la fosfatasa alcalina, y bilirrubina normal o ligeramente elevada, así como un discreto aumento de las transaminasas. Esto se explica por la naturaleza infiltrativa más que compresiva de las lesiones. En la afección hepatobiliar, donde es relevante el carácter compresivo, la ictericia es más manifiesta, aunque también predomina la elevación de la fosfatasa alcalina. La biopsia de las lesiones puede tomarse a ciegas, guiada por ultrasonidos o por TAC, o llevarse a cabo durante una laparoscopia. La primera es más rentable en el caso de la TBC miliar, donde todo el hígado se encuentra afectado. La biopsia guiada con técnicas de imagen es interesante cuando se han detectado lesiones focales con TAC o con ecografía⁴⁰. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es imprescindible para diagnosticar la forma hepatobiliar de la TBC. Generalmente, las lesiones consisten en estenosis tortuosas, irregulares, con dilatación proximal a lo largo del árbol biliar. Las zo-

nas más afectadas son el conducto hepático común y los ductos intrahepáticos, que presentan estenosis y dilataciones segmentarias. Esta apariencia es similar a la de procesos neoplásicos de la vía biliar, por lo que es importante la toma de biopsia para el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

Para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa disponemos de fármacos de primera línea y de los llamados fármacos de reserva. Los primeros incluyen rifampicina (R), isoniácida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomycin (S). La rifampicina es un inductor enzimático que puede producir colestasis. La isoniácida provoca citólisis, al igual que la pirazinamida, pudiendo ser causante de una hepatitis tóxica grave. Dentro de los segundos se incluyen la cicloserina (Cs), el ofloxacino (O), el ciprofloxacino, la protiamida (Pt), la capreomicina (Cp), la clofacimina (Cf), la rifabutina y los macrólidos, como claritromicina y azitromicina. Los dos primeros presentan depuración renal, sin que el hígado participe en su metabolización, mientras que el resto presenta una metabolización hepatobiliar. A estos fármacos hay que añadir nuevas quinolonas, como levofloxacino y moxifloxacino, y nuevas moléculas como linezolid (oxazolidinona) y telitromicina (estólido).

A la hora de elegir una pauta terapéutica hay que inclinarse por un tratamiento que ofrezca una alto poder bactericida y esterilizante, con bajo número de recidivas, bajo coste, y buena aceptación y tolerancia por parte del paciente⁴¹. Este objetivo puede conseguirse con un tratamiento de 6 meses que conste de 2 meses con R, H, Z y 4 meses de R, H; o bien una pauta de 9 meses que incluya 2 meses de R, H, E y 7 meses de R, H. El uso de corticoides no está justificado en la tuberculosis digestiva, excepto en algunas circunstancias especiales como el shock séptico, formas miliares muy graves con estado tífico, afección simultánea del SNC con meningitis tuberculosa y afección de la base del cráneo.

En algunas circunstancias se debe asociar el tratamiento médico con otros procedimientos invasivos. Cuando aparece un absceso hepático, se debe combinar la quimioterapia con la aspiración de éste. En la afección de la vía biliar, además de la quimioterapia es necesaria la descompresión colocando un *stent* mediante CPRE, y cuando no es posible puede considerarse el drenaje transparietohepático o la descompresión quirúrgica⁴⁰.

El tratamiento tuberculostático puede provocar gran cantidad de efectos adversos, entre ellos hepatotoxicidad, de especial importancia en la práctica clínica del digestólogo. Es el efecto adverso más frecuente y más grave, pudiendo ser producido por H, Z, R y Pt. La isoniácida es el fármaco más implicado en la hepatotoxicidad, así como el más estudiado. La isoniácida es acetilada en el hígado por la enzima acetiltransferasa. Su metabolito, acetilhidrazida, es hidrolizado a monoacetilhidrazida. Este último se oxida por el citocromo P4502E1, dando lugar a metabolitos tóxicos incriminados en la hepatotoxicidad. La isoniácida también puede producir metabolitos hepa-

totóxicos sin necesidad de acetilación, como la hidracida. El mecanismo por el que la rifampicina produce hepatotoxicidad está menos estudiado. Parece ser que es una inductora del citocromo P450 y, al administrarla conjuntamente con la isoniacida, potencia la formación de metabolitos tóxicos de esta última⁴².

Existen ciertos factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad por el uso de tuberculostáticos, como la edad avanzada, la malnutrición, el abuso de alcohol, la drogadicción, la infección por el VIH, la toma de otros fármacos hepatotóxicos, la hepatopatía de base y el estadio funcional de Child-Pugh. Últimamente parece existir otro factor de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad, basado en el polimorfismo del gen 2 de la enzima N-acetiltransferasa (NAT-2). Estudios recientes que investigan el *status* acetilador del paciente mediante la genotipificación de la NAT-2 con técnicas de PCR, indican que los acetiladores lentos presentan más riesgo de desarrollar hepatotoxicidad y más grave que los acetiladores rápidos⁴².

La toxicidad hepática leve es la que se presenta asintomática o con elevaciones de transaminasas de menos de 5 veces y de fosfatasa alcalina de menos de 3 veces su valor normal, respectivamente. En estos casos, no es necesario suspender el tratamiento, y sólo se aconseja vigilar la aparición de síntomas o el empeoramiento analítico. Los parámetros de función hepática se normalizan sin modificar el tratamiento o, en el peor de los casos, al finalizarlo⁴¹.

La toxicidad grave es la que acompaña al cuadro clínico compatible con hepatitis o cifras de transaminasas de más de 5 veces el valor normal y/o de fosfatasa alcalina de más de 3 veces su valor normal. Ante esta situación debemos suspender la medicación durante una semana, o sustituirla por la tríada no hepatotóxica (E, S, Cs). Cuando mejora el cuadro clínico y se normaliza la analítica, se inicia una pauta con fármacos de primera línea, reintroduciendo progresivamente la rifampicina para evitar reacciones de hipersensibilidad. Si de esta forma persiste la normalidad, se continúa con el tratamiento. Si de nuevo vuelve a presentarse hepatotoxicidad o ésta persiste tras la suspensión inicial de los tuberculostáticos, se debe intentar identificar al fármaco causante y sustituirlo por uno no hepatotóxico. Si predomina la citólisis, se sospechará que el fármaco causante es la H, la Z o ambas, que se sustituirán por E y S. Así pues, si se está en la fase inicial del tratamiento se administrará 2 meses de R, E, S; y cuando se está en la fase de continuación se pautará 10 meses de R, E. Si predomina la colestasis, es probable que la R sea la causante, y se sustituirá por E o S, alargándose el tratamiento 18 meses (2 meses de H, E, Z y 16 meses de H, E). Se harán igualmente controles semanales y, tras la mejoría clínica y bioquímica, se intentará reintroducir los fármacos iniciales. Todos los cambios deben realizarse sin provocar monoterapias y sin dejar al paciente sin tratamiento durante más de una semana. Siempre debe recibir 3 fármacos durante los primeros 2 meses y 2 fármacos durante la fase de continuación⁴¹.

Una consideración especial importante para los gastroenterólogos es el tratamiento de la TBC en pacientes con

hepatopatía de base. Muchos tuberculostáticos se metabolizan en el hígado, por lo que en los hepatópatas puede ser mayor la concentración plasmática del fármaco, con posible aumento de su toxicidad. La R y la H se potencian cuando se administran conjuntamente, y hasta un 27% de hepatópatas presentan toxicidad por ellas. Otra de las limitaciones con las que nos encontramos es que en estos pacientes es más difícil determinar y monitorizar la hepatotoxicidad, pues si ésta aparece es difícil saber hasta qué punto está causada por el fármaco o por el empeoramiento de la hepatopatía. Si la hepatopatía no es muy grave y mantienen un buen estado funcional, cabe la posibilidad de empezar a tratar con una pauta de 2 meses de R, H, E y 7 meses de R, H. Sin embargo, si la hepatopatía es de tal entidad como para no creer adecuado el uso concomitante de rifampicina e isoniacida, se pueden ofrecer otras pautas, como 2 meses de R, E, S seguido de 10 meses de R, E, o bien 2 meses de H, E, S y después 16 meses de H, E. Siempre se puede utilizar una pauta de fármacos no hepatotóxicos, como 6 meses con E, S, Cs seguido de 18 meses con E, Cs.

El ofloxacino es un fármaco tuberculostático de reserva, que se elimina por vía renal y que *in vitro* ha demostrado acción frente a *M. tuberculosis*. Estudios recientes con ofloxacino en el tratamiento de la TBC en enfermos hepatópatas han demostrado que con dosis de 400 mg/día y administrado en una pauta de 2 meses de H, Z, E y 10 meses de E, O, se obtiene igual eficacia que con el tratamiento estándar, produce menos hepatotoxicidad que la combinación de R e H, y es bien tolerado por el paciente con hepatopatía de base⁴³. Ésta es una de las pautas de combinación que suelen seguirse en pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido (como el hepático), y que posteriormente son diagnosticados de TBC, para evitar la toxicidad hepática de las rifampicinas, así como las interacciones con los inmunodepresores (especialmente la ciclosporina).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bajador E. Infecciones crónicas del intestino. En: Ponce J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona: Ediciones Doyma S.L., 2001; p. 167-75.
2. al Karawi MA, Mohamed AE, Yasawy MI, Graham DY, Shariq S, Ahmed AM, et al. Protean manifestation of gastrointestinal tuberculosis: report on 130 patients. J Clin Gastroenterol 1995; 20:225-32.
3. Faylona J, Chung S. Abdominal tuberculosis revisited. Ann Coll Surg Hong Kong 1999;3:65-70.
4. Martínez-Valle F, Antón J, Ribera E, Pigrau C, Pahissa A. Seudotumor pancreático de etiología tuberculosa. Med Clin (Barc) 2000;115:460-2.
5. Baehr PH, McDonald GB. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis and treatment. Gastroenterology 1994; 106:509-32.
6. Aguado JM, Pons F, Casafont F, San Miguel G, Valle R. Tuberculous peritonitis: a study comparing cirrhotic and noncirrhotic patients. J Clin Gastroenterol 1990;12:550-4.
7. Keane J, Gerson S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a TNF-alpha neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345: 1098-104.

8. Domènech E, Esteve-Comas M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, Panés J, et al. Recomendaciones para el uso del infliximab (Remicade) en la enfermedad de Crohn. GETECCU 2001. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:162-9.
9. Oliva A, Duarte B, Jonasson O, Nadimpalli V. The nodular form of local hepatic tuberculosis. A review. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:166-73.
10. Auxina V. Tuberculosis. En: Farreras, Rozman, editors. *Medicina Interna*. Barcelona: Ediciones Doyma, 1995; p. 2357-67.
11. Small P, Fujiwara P. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:189-99.
12. Aston NO, Chir M. Abdominal tuberculosis. *World J Surg* 1997;21:492-9.
13. Machado N, Grant CS, Scrimgeour E. Abdominal tuberculosis: experience of a University hospital in Oman. *Acta Tropica* 2001;80:187-90.
14. Nishiguchi S, Shiomi S, Ishizu H, Kurooka H, Iwata Y, Sasaki N, et al. A case of tuberculous peritonitis monitored by gallium-67 scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2001;15:247-9.
15. Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, Dincer D, Besisik F, Cevikbas U, et al. Tuberculous peritonitis- reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13: 581-5.
16. Alcántara-Payawal DE, Matsumara M, Shiratori Y, Okudaira T, González R, López R, et al. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* using polymerase chain reaction assay among patients with hepatic granuloma. *J Hepatol* 1997;27:620-7.
17. Marshall JB. Tuberculosis of gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:989-99.
18. De la Santa J, Bozada JM. Esofagitis infecciosas. En: Ponce J, editor. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. Barcelona: Ediciones Doyma, 2000; p. 33-8.
19. Sigurdarson ST, Field FJ, Schlesinger LS. Esophageal tuberculosis: a rare but not to be forgotten entity. *Am J Med* 2001; 110:415-6.
20. Karras P, Srinath M, Smith R, Smith M. Esophageal tuberculosis. *Dig Dis Sci* 1999;44:725-7.
21. Salavert M, Navarro V, Nieto A, et al. Fístula esofagomediastínica en paciente con tuberculosis ganglionar e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *An Med Interna* 1989;6:309-11.
22. Gordon AH, Marshall JB. Esophageal tuberculosis: definitive diagnosis by endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1990;85:174-9.
23. Tassios P, Ladas S, Giannopoulos G, Lariou K, Katsogridakis J, Chalevelakis G, et al. Tuberculous esophagitis: report a case and review of modern approaches to diagnosis and treatment. *Hepatogastroenterology* 1995;42:185-8.
24. Akhan O, Pringot J. Imaging of abdominal tuberculosis. *Eur Radiol* 2002;12:312-23.
25. Miyamoto SI, Furuse J, Maru Y, Tajiri H, Muto M, Yoshino M. Duodenal tuberculosis with a choledochoduodenal fistula. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:235-8.
26. Sultan S, Azria F, Bauer P, Abdelnour M, Atienza P. Anoperitoneal tuberculosis. Diagnostic and management considerations in seven cases. *Dis Colon Rectum* 2002;45:407-10.
27. Lin OS, Wu SS, Yeh KT, Soon MS. Case report: isolated tuberculosis of the cardia. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:258-61.
28. Sharma B, Prasad H, Bhasin D, Singh K. Gastroduodenal tuberculosis presenting with massive hematemesis in a pregnant woman. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:336.
29. Bernhard JS, Bhatia G, Knauer M. Gastrointestinal tuberculosis. An eighteen-patient experience and review. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:397-402.
30. Shah S, Thomas V, Mathan M, Chacko A, Chamdy G, Ramakrishna BS, et al. Colonoscopic study of 50 patients with colonic tuberculosis. *Gut* 1992;33:347-51.
31. Gupta NM, Motup T, Joshi K. Isolated colonic tuberculous perforation as a rare cause of peritonitis: report of a case. *Surg Today* 1999;29:273-5.
32. Carrasco R, Roig P, Salavert M, Nieto A, Medina E, Sanmartín O. Intestinal tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Clin Esp* 1991;189:379-81.
33. Demir K, Kaymakoglu S, Besisik F, Durakoglu Z, Ozdil S, Kaplan Y, et al. Solitary pancreatic tuberculosis in immunocompetent patients mimicking pancreatic carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1071-4.
34. Desai DC, Swaroop VS, Mohandas KM, Borges A, Dhir V, Nagral A, et al. Tuberculosis of the pancreas: report of three cases. *Am J Gastroenterol* 1991;86:761-3.
35. Burgess LJ, Swanepoel CG, Taljaard JJ. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis* 2001;81:243-8.
36. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996;24:1408-12.
37. Mas MR, Comert B, Saglamkaya U, Yamanel L, Kuzhan O, Ateskan U, et al. CA 125: a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Dig Liver Dis* 2000;32:595-7.
38. Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM, Soni PN, Moola SA, Insam B, et al. Ascitic fluid gamma interferon concentrations and adenosine deaminase activity in tuberculous patients. *Gut* 1995; 36:419-21.
39. Kashima K, Oka S, Tabata A, Yasuda K, Kitano A, Kobayashi K, et al. Detection of anti-cord factor antibodies in intestinal tuberculosis for its differential diagnosis from Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:2630-4.
40. Álvarez Sol Z. Hepatobiliary tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:833-9.
41. Vidal R, Rey R, Espinar A, De March P, Melero C, Pina JM, et al. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1996;32:463-74.
42. Huang Yi-Shin, Chern H, Su W, Wu J, Lai S, Yang S, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatol* 2002;35:883-9.
43. Saigal S, Agarwal S, Nandeesh H, Sarin S. Safety of an ofloxacin - based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver disease: A preliminary report. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1028-32.