

Estudio primario

Medwave 2015 May;15(4):e6135 doi: 10.5867/medwave.2015.04.6135

Hepatotoxicidad medicamentosa y tuberculosis en un hospital del noreste argentino: estudio transversal

Drug-induced hepatotoxicity and tuberculosis in a hospital from the Argentinian northeast: cross-sectional study

Autores: Alfredo Sebastián Golemba[1], Francisco Gastón Emmanuel Ferreyra[1], Ricardo Enrique Martearena [1], Fernando Ramón Achinelli[2], Gloria Beatriz Rovai[1]

Filiación:

[1] Residencia de Clínica Médica, Hospital Ángela I. de Llano, Corrientes, Argentina

[2] Servicio de Infectología, Hospital Ángela I. de Llano, Corrientes, Argentina

E-mail: golembabmx@hotmail.com

Citación: Golemba AS, Ferreyra FGE, Martearena RE, Achinelli FR, Rovai GB. Drug-induced hepatotoxicity and tuberculosis in a hospital from the Argentinian northeast. *Medwave* 2015 May;15(4):e6135 doi: 10.5867/medwave.2015.03.6135

Fecha de envío: 3/2/2015

Fecha de aceptación: 14/4/2015

Fecha de publicación: 4/5/2015

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por cuatro pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave: drug-induced liver injury, tuberculosis

Resumen

INTRODUCCIÓN

La hepatotoxicidad es un efecto adverso grave debido al tratamiento antituberculoso.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue estimar la prevalencia, las formas de presentación y evolución de pacientes con hepatotoxicidad por antifímicos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y descriptivo. Se incluyeron historias clínicas de pacientes mayores de 16 años, desde el 1 de enero de 2011 hasta el 30 junio de 2014 en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Ángela I. de Llano, de Corrientes, Argentina.

RESULTADOS

Durante el período estudiado se diagnosticaron 118 pacientes con tuberculosis. El 7,6% (nueve pacientes, seis hombres y tres mujeres) desarrolló hepatotoxicidad, de carácter hepatocelular en seis y colestásico en tres. La media de edad fue 34,6 años \pm 14,3. Todos recibieron triple asociación y etambutol diariamente. Se los internó, en promedio 16 días (rango 4 a 37). Cuatro se encontraban asintomáticos, tres presentaron anorexia, náuseas y vómitos, y dos ictericia. El intervalo entre el inicio del tratamiento y la manifestación clínica fue en promedio de 9,6 días (rango 2 a 23). El intervalo entre el inicio y la suspensión del tratamiento fue en promedio 15,2 días (rango 3 a 48). Ninguno requirió trasplante hepático ni se registró ningún óbito.

CONCLUSIONES

La hepatotoxicidad por antifímicos se ha asociado a factores como edad mayor de 35 años, sexo femenino, embarazo, desnutrición, alcoholismo, presencia de virus de la inmunodeficiencia humana, hepatopatía previa, tratamiento diario, diabetes, insuficiencia renal, tratamiento combinado. Debido a la escasez de registros regionales, esta casuística podría ser el inicio para la creación de registros, a nivel regional y/o nacional, de efectos adversos, el establecimiento de programas de farmacovigilancia que contribuyan a la búsqueda activa de esta complicación, y el desarrollo de guías para unificar conceptos y protocolos de tratamiento específicos.

Abstract

INTRODUCTION

Hepatotoxicity is a serious adverse effect of tuberculosis treatment.

OBJECTIVES

The aim of this study was to estimate the prevalence, forms of presentation and clinical course of patients with hepatotoxicity secondary to antituberculosis drugs.

METHODS

We performed a descriptive and observational study using medical records from patients older than 16 years between January 1, 2011 and June 30, 2014 in the Medical Clinic of the Hospital Angela I. de Llano, Corrientes, Argentina.

RESULTS

During the study period 118 patients were diagnosed with tuberculosis; 7.6% (nine patients: six men and three women) developed hepatotoxicity. Six had hepatocellular characteristics and three had cholestatic characteristics. The mean age was 34.6 ± 14.3 years. All patients received triple-association medication plus ethambutol on a daily basis. They were hospitalized for an average of 16 days (range: 4-37). Four were asymptomatic, three had anorexia, nausea and vomiting, and two were jaundiced. The interval between the beginning of treatment and the appearance of clinical manifestations was on average 9.6 days (range 2-23). The interval between the onset and cessation of treatment was on average 15.2 days (range 3-48). No patients required liver transplantation and no deaths were recorded.

CONCLUSIONS

Hepatotoxicity of antituberculosis drugs has been associated with factors such as age over 35 years, female gender, pregnancy, malnutrition, alcoholism, human immunodeficiency virus, preexisting liver disease, daily treatment, diabetes, renal failure, and combined treatment. Since we lack a regional registry, this casuistry could be the kickoff for the creation of regional and/or national records of anti-tuberculosis drugs adverse effects and pharmacologic vigilance. Also, there is a need for programs to actively seek this complication, and the development of guidelines for unifying concepts and treatment protocols.

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad milenaria, infectocontagiosa producida por el *Mycobacterium Tuberculosis*. Representa una enfermedad marcadora de pobreza y un grave problema en materia de salud pública. El 95% de los casos se registra en países en vías de desarrollo, lugares donde ocurren el 98% de las muertes por este padecimiento [1]. Según el Informe Mundial sobre la Tuberculosis 2014 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2013 se calcula que contrajeron la enfermedad 9 millones de personas [2]. En la región de Las Américas, en 2012 se notificaron 280 mil casos nuevos. La tasa de incidencia estimada fue de 29 casos por 100 mil habitantes [3]. En el año 2012, en la República Argentina (país con una mediana incidencia de la enfermedad [1]), se notificaron 9 070 casos nuevos, siendo la tasa de notificación de 22 casos por cada 100 mil habitantes [4],[5],[6]. La Provincia de Corrientes es una de las cuatro provincias que integran la región del noreste argentino. Corresponde a una zona endémica de tuberculosis; presenta una tasa de 23,4 casos por cada 100 mil habitantes, cifra que junto con la de otras siete jurisdicciones, de las 24 que forman parte del territorio nacional, se halla por encima del promedio nacional [4],[5],[6].

Una vez detectada la tuberculosis, el tratamiento consiste en la administración en general de cuatro drogas durante seis meses, al menos, según sea el caso en particular. Los efectos adversos a los fármacos antituberculosos disminuyen la adherencia al tratamiento, llevan al fracaso terapéutico y aumentan la incidencia de tuberculosis multirresistente [7]. Éstos varían desde leves autolimitados hasta graves con consecuencias fatales, entre los que se describen rash/prurito (16%), intolerancia digestiva (9%), artralgias (1,8%), acné (1,8%), polineuropatías (0,5%) o hepatotoxicidad de frecuencia variable, según la casuística consultada ésta varía entre 4,3 y 19% [8][9].

La hepatotoxicidad es un efecto adverso grave, preocupante y en ocasiones fatal, que pueden presentar estos pacientes una vez iniciado el tratamiento con drogas específicas. Son esperables ligeros aumentos de los marcadores de función hepática en hasta 20% de los pacientes al inicio del tratamiento, los que en general suelen retornar a la normalidad con el transcurso del tiempo. En ciertas ocasiones evolucionan hacia hepatotoxicidad que puede presentarse con un patrón de necrosis hepatocelular, de colestasis o una combinación de ambos [10].

Debido al amplio rango descrito en la bibliografía y a la falta de una casuística propia sobre este serio efecto adverso, el objetivo de este trabajo fue estimar la prevalencia de hepatotoxicidad debido al tratamiento antituberculoso, junto con describir la forma de presentación y evolución de los pacientes con daño hepático por drogas antifímicas.

Métodos

Se realizó un estudio observacional y descriptivo.

Criterios de inclusión: todos aquellos pacientes mayores de 16 años internados durante el período desde el 1 de enero de 2011 hasta el 30 de junio de 2014, a los que se les diagnosticó tuberculosis en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Ángela I. de Llano de la ciudad de Corrientes, Argentina.

Ámbito del estudio: el Hospital Ángela I. de Llano, históricamente un hospital que atiende a pacientes con diagnóstico de tuberculosis, es uno de los tres hospitales de referencia de la ciudad de Corrientes, Argentina. Recibe derivaciones de todos los casos sospechosos de tuberculosis de centros de menor complejidad que se ubican al norte del río Corrientes, realizando diagnóstico y seguimiento de los casos de tuberculosis. Tiene un área de influencia de alrededor de 450 000 habitantes. El Servicio de Clínica Médica dispone de una sala de internación con 30 camas, de las cuales seis corresponden al sector de fisiología (tres para hombres y tres para mujeres).

Fuentes de datos: se analizaron de manera retrospectiva las historias clínicas de aquellos pacientes internados con diagnóstico de tuberculosis, desde el 1 de enero de 2011 hasta el 30 de junio de 2014.

Definición y variables: se definió como hepatotoxicidad de carácter hepatocelular al aumento de las enzimas hepáticas transaminasa glutámico oxalacética y transaminasa glutámico pirúvica cinco o más veces por encima del valor aceptado como normal en ausencia de síntomas clínicos, o un aumento de las enzimas hepáticas transaminasa glutámico oxalacética y transaminasa glutámico pirúvica tres o más veces del valor considerado normal en presencia de síntomas clínicos. Se entiende como hepatotoxicidad de carácter colestásico al aumento de fosfatasa alcalina y bilirrubina, por encima de valores considerados normales acompañado o no de síntomas clínicos [10].

La selección de las historias clínicas se realizó luego de efectuar un relevamiento de los pacientes internados en el sector fisiología durante el período estudiado. Una vez recopiladas las historias clínicas, se volcaron los datos en una planilla de Excel.

Previo al inicio de la recopilación de los datos, por no contar el hospital con un Comité de Ética, se solicitó la aprobación al Departamento de Docencia e Investigación para la búsqueda de datos. Los datos fueron procesados y analizados mediante el software EPI – INFO versión 3.5.1.

Resultados

Durante el período de enero de 2011 a junio de 2014, se reunieron 263 historias clínicas de las cuales 118 pacientes tuvieron diagnóstico de tuberculosis. La media de la edad de estos pacientes fue de 41,4 años \pm 18,04. El rango de edad fue de 17 a 94 años. En la Tabla 1 se describen el número absoluto y porcentaje de sus características clínicas y demográficas.

	Número	Porcentaje
Hombres	78	66,1
Mujeres	40	33,9
Residencia en la capital	61	51,7
Residencia en el interior	54	45,8
Resto del país	3	2,5
Diabetes mellitus	13	11
EPOC	12	10,3
VIH	6	5,1
Enfermedad autoinmune	4	3,4
Neoplasias de órgano sólido	2	1,6
Neoplasias oncohematológicas	1	0,8
Localización extrapulmonar	19	16,1

N total =118

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con tuberculosis en el Servicio de Clínica Médica.

De los pacientes con diagnóstico de tuberculosis que iniciaron tratamiento antifímico, 97,4% (115) realizó como esquema inicial triple asociación (rifampicina, isoniacida, pirazinamida) y etambutol. El 2,6% (tres pacientes) inició triple asociación más etambutol y estreptomina, debido a que eran casos previamente tratados. El 7,6% (nueve) de los pacientes desarrolló hepatotoxicidad, siendo de carácter hepatocelular en seis y colestásico en tres de ellos.

De los nueve pacientes afectados, seis eran hombres y tres mujeres. La media de edad de los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad fue de 34,6 años \pm 14,3, rango de edad de 18 a 55 años. Todos los pacientes residían en la provincia; seis eran oriundos de la ciudad capital y tres del interior de la provincia.

Ocho tenían fallo renal (aclaramiento de creatinina \leq 60 ml/minuto), siete se hallaban desnutridos (índice de masa corporal \leq 20), cuatro presentaban edad mayor a 35 años, y tres de los pacientes tenían antecedentes de etilismo. De las mujeres que presentaron hepatotoxicidad, ninguna se encontraba embarazada ni al inicio ni durante el tratamiento; una paciente presentó diagnóstico de lupus eritematoso sistémico sin tratamiento. Ninguno de los pacientes presentó diabetes mellitus, coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana, neoplasia de órgano sólido u oncohematológicas, ni se hallaban bajo tratamiento inmunosupresor.

Todos los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad tenían tuberculosis pulmonar. El 100% de los casos que desarrollaron hepatotoxicidad habían recibido triple asociación y etambutol de manera diaria, según dosis ajustada a kilogramos de peso como esquema terapéutico.

En caso de hepatotoxicidad la conducta adoptada fue internar a los pacientes, suspender el esquema iniciado, solicitar al menos un perfil hepático semanal, rotar por un esquema alternativo (por disponibilidad de drogas del Programa Provincial de Tuberculosis de la Provincia de Corrientes, el esquema incluyó un aminoglucósido, una fluoroquinolona y etambutol). Una vez normalizados los valores de laboratorio, se reintrodujo de manera sucesiva rifampicina, isoniacida y pirazinamida. Se les realizaron ecografías abdominales, serología para virus hepatótrofos y, según el caso lo justificara, se solicitaron serologías especiales [10].

En los pacientes con hepatitis hepatocelular la media de valores de las enzimas transaminasa glutámico oxalacética y transaminasa glutámico pirúvica fue de 1002 \pm 875 U/l y 617 \pm 506 U/l, lo que representa un aumento de 25 y 15 veces por encima del límite superior normal respectivamente. En aquellos casos que desarrollaron hepatitis colestásica la media de los valores de fosfatasa alcalina fue de 1571 \pm 1031 U/l y los de bilirrubina total fue de 10 \pm 2,36 mg/dl; lo que representa un aumento de 5 y 10 veces por sobre el límite considerado normal respectivamente. Los valores medios de creatinina y albúmina de los casos de hepatotoxicidad fueron 1,12 \pm 0,66 mg/dl y 2,41 \pm 1,13 gr/dl respectivamente.

De los nueve pacientes, a ocho se les suspendió inmediatamente el tratamiento antituberculoso; un paciente continuó ingiriendo la medicación antifímica y desarrolló coagulación intravascular diseminada, la que evolucionó hacia la curación con el tratamiento para esta complicación.

A todos los pacientes se los internó en promedio 16 días, con un rango entre 4 y 37 días. De éstos, cuatro se hallaban asintomáticos, tres presentaron anorexia, náuseas y vómitos y dos consultaron por ictericia. De los pacientes que presentaron algún signo o síntoma, el intervalo entre el inicio del tratamiento y la manifestación clínica fue en promedio de 9,6 días con un rango de dos a 23 días. El intervalo entre el inicio y la suspensión del tratamiento antifímico fue, en promedio, de 15,2 días con un rango entre tres y 48 días. Una excepción fue un paciente asintomático, que se encontraba en fase de mantenimiento a 20 días de finalizarlo, al que se le suspendió el tratamiento.

En las ecografías abdominales, serología para virus hepatótrofos y serologías especiales no se reportaron hallazgos de relevancia. A un paciente se le realizó biopsia hepática por la sospecha de granuloma hepático, siendo la anatomía patológica no concluyente para este diagnóstico. Ninguno de los pacientes afectados requirió trasplante hepático, tampoco se registró ningún óbito.

Discusión

El daño hepático inducido por drogas es una de las alteraciones más complejas que afectan al hígado debido a su potencial gravedad, modo de presentación similar a otra enfermedad hepática y a la ausencia de biomarcadores específicos. Ello lleva a que la certeza diagnóstica se sustente en su sospecha clínica y exclusión de causas alternativas [1],[3],[7],[10],[11].

El relevamiento en el contexto clínico descrito, encontró un 7,6% de prevalencia de hepatotoxicidad por drogas antifímicas que en total representan nueve casos.

Otros autores han hallado valores diferentes, en un rango del 1,7 al 21% [9],[12],[13],[14]. De esta manera, Berrouet *et al.* [9] en su análisis retrospectivo de 224 casos de tuberculosis, hallaron 21% de hepatotoxicidad; cifra que los autores asocian con el elevado número de casos de tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana. La serie presentada arroja 6%, porcentaje que está dentro de la media de incidencia en la región [2],[4].

A pesar de que ninguno de los pacientes con coinfección tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana desarrolló hepatotoxicidad, el gran número de drogas que suelen ingerir estos pacientes con potencial para causar daño hepático hacen que responsabilizar a una droga en particular sea difícil y complejo. Shakya *et al.* [12] hallaron 8% de hepatotoxicidad más frecuentemente en personas jóvenes, que coincide con la casuística recogida aquí (odds ratio 2,75). Lo mismo sucedió con mujeres, hecho que se diferencia de esta serie. Tost *et al.* [13] encontraron 2,3%

de hepatotoxicidad en su estudio, luego de analizar 4348 casos de tuberculosis. El 63% de los que desarrollaron hepatotoxicidad, no presentaron factores de riesgo. Sin embargo, describieron que los valores de creatinina mayor a 1,5mg/dl se asociaban con mal pronóstico (odds ratio 30,5; intervalo de confianza 95%, 3-257; $p=0,002$), lo cual difiere con los valores encontrados en estos casos de hepatotoxicidad. A nivel nacional, Dalbies *et al.* [14] luego de analizar 2333 casos de tuberculosis en la provincia de Jujuy, entre 2000 y 2004, demostraron 1,7% de casos de toxicidad hepática por drogas antifímicas. De manera similar a esta población, predominaron los hombres. Asimismo, el 80% de los pacientes habían recibido triple asociación como parte del esquema terapéutico, hecho similar al presente reporte. En contrapartida, eran personas con una media de edad superior a los presentados en este estudio, hallándose además 10% de mortalidad, hecho que se contrapone al grupo de estudio ya que ninguno de los pacientes falleció.

La hepatotoxicidad por antifímicos se ha asociado a varios factores como ser mayor de 35 años, sexo femenino, embarazo, desnutrición, alcoholismo [16], coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana, hepatopatía previa [17], tratamiento diario [18], fármacos hepatotóxicos, diabetes mellitus, insuficiencia renal, tratamiento combinado con varias drogas [15],[19]. Como en la población estudiada no se observaron casos de hepatotoxicidad en pacientes con diabetes mellitus, coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana, embarazo, virus hepatotrópos u otras drogas hepatotóxicas, y en aquellos casos en que hubo daño hepático asociado a algún factor de riesgo (edad mayor a 35 años, sexo femenino, alcoholismo, desnutrición, fallo renal), la capacidad de los autores para evaluar dichas asociaciones fue limitada debido a que el número de pacientes incluidos fue pequeño y se necesitaría de un mayor número de casos para poder realizar estimaciones más precisas, así como el diseño de un estudio con el objetivo de evaluar tales vínculos.

Conclusiones

A pesar de que este relevamiento presenta un número bajo de casos respecto de otras series y que no se pueden establecer asociaciones entre el desarrollo de hepatotoxicidad y factores de riesgo, es posible afirmar que podría ser el punto de partida para la creación de registros a nivel regional y/o nacional de efectos adversos a la medicación antituberculosa. El objetivo de este registro sería conocer de manera más precisa, la prevalencia de los denominados efectos adversos menores y mayores a los fármacos antituberculosos, ya que la información al respecto es escasa. De igual forma se podrían establecer programas de farmacovigilancia que busquen activamente esta complicación, desarrollen guías para unificar conceptos y protocolos de tratamiento dirigidos, basados en las características de la población.

La tuberculosis permanece como un grave problema de salud pública en Argentina y en el mundo. Su tratamiento puede derivar, entre otras complicaciones, en el desarrollo de hepatotoxicidad. Debido a que no se cuenta con

medicamentos alternativos a las drogas de primera línea con una eficacia similar y menor capacidad de daño hepático, estos hechos resaltan la importancia del seguimiento médico periódico en aquellos pacientes que presenten o no factores de riesgo. De igual forma es relevante la educación del paciente en lo que respecta a las reacciones adversas a las drogas antituberculosas, para de esta manera se eviten casos potencialmente graves y/o mortales.

Notas

Agradecimientos

Los autores agradecen a: Judit Rodríguez, secretaria de los residentes de Clínica Médica del Servicio de Clínica Médica, Hospital Ángela I. de Llano, por su excelente disposición y hacer simple asuntos que los médicos hacen complejos; al Dr. Sebastián Genero, por colaborar en la corrección y presentación de este manuscrito; a los Dres. Hernán Doval y Carlos Tajer, Directores del GEDIC, por darnos las herramientas necesarias para iniciar este camino; a la Dra. Claudia Romano, Directora del Programa Provincial de Tuberculosis, por facilitarnos datos epidemiológicos.

Aspectos éticos

La *Revista* tiene constancia de que el estudio recibió la aprobación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Ángela Iglesia del Llano de Corrientes, Argentina.

Declaración de conflictos intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo, ni tener conflictos de intereses con la materia del artículo. Los formularios pueden ser solicitados al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

Referencias

1. Brian MC, Gaitán C, Pelaya E, Sáenz C. Consenso Argentino de Tuberculosis. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, 2009. | [Link](#) |
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report Geneva: WHO, 2014. | [Link](#) |
3. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe Regional 2012. Epidemiología, Control y Financiamiento. Washington, DC: OPS, 2013. | [Link](#) |
4. Fernández HR, Arias SJ, Garcilazo DA. Situación de la Tuberculosis. Argentina, 2011-2012. Buenos Aires, Argentina: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni", 2013. | [Link](#) |
5. Ministerio de Salud de la Nación. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), con base en los datos de los Programas de Control de las 24 Jurisdicciones del país. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", 2013. | [Link](#) |
6. Zerbini EV. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 2013. 4ta ed. Santa Fe:

- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni, 2013. | [Link](#) |
7. World Health Organization/IUATLD. Anti tuberculosis Drug Resistance in the World. Third Global Report. WHO/HTM/TB/2004.343. Geneva: World Health Organization, 2004. | [Link](#) |
 8. García Rodríguez JF. Manejo de los Efectos Adversos del Tratamiento Antituberculoso. Galicia Clin. 2008; 69 (1):21-28 | [Link](#) |
 9. Berrouet Mejía MC, Escobar Toledo IE, Gómez Calzada UE, Agudelo Berruecos Y, Valencia Acosta NY, Ospina S. Hepatotoxicidad por antituberculosos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 2005-2007. Iatreia. 2008 Dic;21(4):S-35. | [Link](#) |
 10. Abbate EH, Palmero DJ, Castagnino J, Cufre M, Doval A, Estevan R, et al. Tratamiento de la tuberculosis. Guía práctica elaborada por la sección tuberculosis - Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. MEDICINA (Buenos Aires) 2007; 67: 295-305. | [Link](#) |
 11. Aguayo M, Rodríguez JP. Hígado y Terapia Antituberculosa. Rev Chil Enf Respir 2011;27(1):53-57. | [Link](#) |
 12. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. Ann Pharmacother. 2004 Jun;38(6):1074-9. | [PubMed](#) |
 13. Tost J, Vidal R, Caylà J. Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos en España 1997-2001. Agència de Salut Pública de Barcelona, Hospital Valle Hebrón. Barcelona. | [Link](#) |
 14. Mariela D, Liliانا F. Hepatotoxicidad por drogas antituberculosas 2000-2004. Hospital Dr Oscar Orias, Libertador Gral San Martín Jujuy, Mayo 2004.
 15. Devarbhavi H. Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective. Trop Gastroenterol. 2011 Jul-Sep;32(3):167-74. | [PubMed](#) |
 16. Tost JR, Vidal R, Caylà J, Díaz-Cabanela D, Jiménez A, Broquetas JM. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. Int J Tuberc Lung Dis. 2005 May;9(5):534-40. | [PubMed](#) |
 17. Fernández-Villar A, Sopeña B, Fernández-Villar J, Vázquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis. 2004 Dec;8(12):1499-505. | [PubMed](#) |
 18. [No authors listed]. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Lancet. 1981 Jan 24;1(8213):171-4. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 19. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jun 1;167(11):1472-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:
Avenida Centenario #3288
Ciudad de Corrientes,
Argentina



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.