

Daño hepático inducido por fármacos antituberculosos. ¿Qué debemos hacer en un caso pediátrico?

J.M. Rius Peris¹, C. Rivas Juesas², A. Maraña Pérez¹, L. Hernández³

¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ²Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia.

³Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Resumen

El daño hepático inducido por fármacos antituberculosos (DHIFAT) es el efecto secundario potencialmente grave más frecuentemente asociado a la toma de estos medicamentos. Los niños más pequeños, los que padecen formas extrapulmonares y los que reciben dosis altas de pirazinamida son los que presentan mayor riesgo de sufrir hepatotoxicidad con el tratamiento antituberculoso. En pediatría no existen consensos ni recomendaciones específicas de cómo manejar el DHIFAT. Presentamos el caso de una niña de 3 años diagnosticada de meningitis tuberculosa que sufrió DHIFAT y detallamos cómo se realizó el manejo de la situación, sin detrimento de completar la pauta terapéutica antituberculosa, tal como recomiendan los estándares de tratamiento. Tras una búsqueda y lectura de la literatura científica relacionada, hemos realizado la síntesis de los aspectos prácticos más relevantes para el manejo de estas situaciones inusuales para el pediatra general.

Palabras clave

Hepatotoxicidad, fármacos antituberculosos, DHIF, pacientes pediátricos

Abstract

Title: Antituberculous drug-induced liver injury. What we have to do with pediatric patients?

Antituberculous drug-induced liver injury (ATDILI) is the most common and potentially serious adverse effect reported. Younger children, patients with extrapulmonary tuberculosis and children who are treated with high doses of pyrazinamide are on serious risk for hepatotoxicity. There aren't either consensus or specific recommendations about ATDILI in children. We report a case of tuberculous meningitis in a three year old girl who developed hepatotoxicity and provide some insight into its management. We performed a review of the published literature and made an update about management of ATDILI in paediatric patients.

Keywords

Hepatotoxicity, antituberculous drugs, DILI, pediatric patients

Introducción

La literatura científica referente al daño hepático inducido por fármacos antituberculosos (DHIFAT) en pediatría es escasa. Se trata de un diagnóstico por exclusión. La elevación de la transaminasa glutámico pirúvica (GPT) más de 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) tras la reintroducción del fármaco sospechoso y su normalización con la retirada es el dato que confirma el diagnóstico de daño hepático inducido por fármacos (DHIF)¹. Existen 5 síndromes clínicos: hepatitis aguda sintomática o asintomática, esteatosis hepática no alcohólica, hepatitis granulomatosa, colestasis, y elevación leve y transitoria de las enzimas hepáticas sin síntomas que refleja un ligero y no progresivo daño hepatocelular, conocido como adaptación hepática¹. Actualmente se considera que existe DHIF cuando se cumple alguno de los siguientes supuestos²: a) elevación de la transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y/o GPT por encima de 5 veces el LSN en ausencia de síntomas de hepatitis; b) elevación de enzimas de colestasis, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y/o fosfatasa alcalina (FA), o de bilirrubina total (BT) más de 2 veces el LSN en ausencia de síntomas de hepatitis, y c) cualquier elevación de GOT y/o GPT inferior a 5 veces el LSN en presencia de síntomas de hepatitis. La incidencia de DHIFAT es variable, en parte debido a ciertos factores: a) ausencia hasta hace pocos años de una definición consensuada de DHIFAT; b) utili-

TABLA 1

Factores de riesgo asociados al DHIFAT

Factor de riesgo	¿En qué sentido influye el factor de riesgo?
Edad	En los adultos, a mayor edad, mayor riesgo. Puntos de corte en los estudios: >35 y >60 años Dentro de la población pediátrica, mayor riesgo en los más pequeños
Sexo	Ser mujer incrementa el riesgo. Además, el riesgo de DHIFAT es de mayor gravedad y con mayor mortalidad
Raza	En la raza blanca se incrementa el riesgo
Estado nutricional	Desnutrición o mala nutrición en general. IMC bajos. Hipoalbuminemia (<3,5 mg/dL) como reflejo analítico de un estado de desnutrición. Todo ello incrementa el riesgo
Localización y/o extensión de la tuberculosis	La enfermedad pulmonar cavitada, la enfermedad multibacilar y la afectación extrapulmonar (especialmente la meningitis tuberculosa) incrementan el riesgo de hepatotoxicidad
Morbilidad asociada	Los siguientes factores incrementan el riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Infección por el VHB. No sólo en enfermedad activa, sino también en portadores crónicos. El estado de replicación del virus podría desempeñar un papel relevante en la elevación de las transaminasas • Infección por el VHC. Idéntica importancia al estado de replicación viral que en el caso del VHB • Infección por el VIH. Uso de múltiples fármacos potencialmente hepatotóxicos • Otras hepatopatías previas • Otras comorbilidades: enfermedad cardíaca crónica
Otros	Los siguientes factores incrementan el riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Alcoholismo. Por un mecanismo de inducción enzimática • Tabaquismo. Resultados contradictorios en diferentes estudios • Sedentarismo • DHIF previa • Tipo de pauta terapéutica antituberculosa: a) dosis altas de INH; b) uso de PZA, en pauta diaria frente a 3 veces por semana (mayor riesgo de toxicidad aunque poco relevante clínicamente) • Factores genéticos: a) mayor riesgo de toxicidad en acetiladores lentos; b) asociado a diferentes HLA: HLA-DQB1*0201 positivo, HLA-DQA1*0102 negativo; c) determinados polimorfismos genéticos del CYP2E1, NAT2 y GST

DHIF: daño hepático inducido por fármacos; DHIFAT: daño hepático inducido por fármacos antituberculosos; HLA: antígenos leucocitarios humanos; IMC: índice de masa corporal; INH: isoniazida; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PZA: pirazinamida.

zación de pautas terapéuticas diversas frente a las distintas formas clínicas de tuberculosis, y c) investigaciones realizadas en contextos clínicos variados con pacientes con riesgos diferentes de sufrir hepatotoxicidad por otros motivos, de tal manera que se han comunicado incidencias de entre el 1 y el 36%³. Aunque estos factores de riesgo para el desarrollo de DHIFAT no están claramente establecidos, los más frecuentes los encontramos en la tabla 1⁴⁻⁶. Por tanto, las últimas guías clínicas publicadas para el tratamiento de la tuberculosis y el manejo del DHIFAT no recogen recomendaciones específicas respecto a la prevención y el tratamiento del DHIFAT en la edad pediátrica. Comunicamos un caso de DHIFAT en una niña de 3 años de edad diagnosticada de meningitis tuberculosa y, mediante una revisión no sistemática de la literatura, hemos pretendido acercar a los profesionales de la pediatría general unas recomendaciones básicas sobre detección precoz del DHIFAT y su manejo una vez aparecido.

Caso clínico

Niña de 3 años de edad, de origen marroquí, que ingresa por fiebre, vómitos y dolor abdominal de 5 días de evolución. Había permanecido en Marruecos durante 3 semanas recientemente. En la exploración se registró un peso de 18 kg (p75%), una talla de 95 cm (p25%) y una temperatura de 38 °C; el resto de las constantes eran normales. Presentaba un aspecto general regular y una deshidratación leve-moderada. El abdomen era doloroso de forma difusa, sin megalias ni signos de irritación peritoneal. El resto de la exploración resultó normal.

En la analítica se registraron los siguientes parámetros: hemoglobina 12,8 g/dL, leucocitos 10.100/mm³ (N 72,6%; L 22,6%; Mo 4,7%), plaquetas 335.000/mm³, proteína C reactiva 1,5 mg/dL y sodio en plasma (Na⁺_p) 132 mEq/L. La radiografía de tórax y abdomen y la ecografía abdominal resultaron normales.

A los 6 días de ingreso la paciente empeoró, asociando irritabilidad, hiporexia y decaimiento. Durante el ingreso, a pesar de una fluidoterapia isonatrémica de mantenimiento, presentó un Na⁺_p en rango de hiponatremia, el más alto de 133 mEq/L y el más bajo de

TABLA 2

Evolución analítica de la función hepática y otros estudios complementarios realizados a la paciente

	A las 48 h de iniciado el tratamiento	A los 6 días de iniciado el tratamiento	A los 11 días de iniciado el tratamiento, éste se suspende	A la semana de suspendido el tratamiento	A los 10 días de suspendido el tratamiento, se reinicia	A los 10 días de reiniciado el tratamiento	A los 20 días de reiniciado el tratamiento	A los 35 días del reinicio, ya con PZA	Al mes y medio de reiniciado el tratamiento
GOT (55 U/L)	23	57	101	–	27	22	28	33	40
GPT (45 U/L)	20	92	276	70	44	30	29	24	24
GGT (50 U/L)	32	54	157	147	119	57	42	30	21
FA (300 U/L)	–	–	208	175	173	143	142	223	273
BT (1 mg/dL)	–	–	0,21	–	–	0,27	0,23	–	0,12
Serologías		Estudio de micobacterias			Otros estudios				
Toxoplasma	Negativo	Cultivo de LCR × 3		Negativos		Hemocultivos × 2		Negativos	
CMV	Negativo	Tinción de Ziehl-Neelsen		No se observan BAAR		Cultivo de LCR		Negativo	
VEB	Negativo	Cultivo de aspirado gástrico × 3		Negativos					
<i>Mycoplasma pneumoniae:</i>		Tinción de Ziehl-Neelsen		No se observan BAAR		VHA IgM		Negativa	
• IgM	Positivo					HbsAg		Negativo	
• IgG	Positivo					Anticuerpos VHC		Negativos	
<i>Chlamydomphila pneumoniae:</i>						Anticuerpos VIH		Negativos	
• IgM	Positivo					Interferón gamma (Quantiferon-TB)		>4 UI/mL	
• IgG	Positivo					(positivo si >0,35 UI/mL)			

Entre paréntesis se expresa el límite superior de normalidad (LSN) para cada parámetro hepático. BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes; BT: bilirrubina total; CMV: citomegalovirus; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica; FA: fosfatasa alcalina; LCR: líquido cefalorraquídeo; VEB: virus de Epstein-Barr.

126 mEq/L, con valores de sodio en orina (Na⁺) de 164 y 116 mEq/L, y osmolaridades en sangre y orina de 279 y 411 mOsm/L, respectivamente. Al octavo día de ingreso se observó en la paciente una marcha atáxica y un estrabismo convergente en el ojo derecho, que sugería una paresia del VI par. Se interpretó como un síndrome febril sin foco aparente con un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética e hipertensión intracraneal.

La tomografía computarizada cerebral resultó normal, así como la punción lumbar con líquido claro a presión normal; se obtuvieron cifras de glucosa de 26 mg/dL, proteínas de 59 g/dL y leucocitos de 90/mm³ (mononucleares 82%, polimorfonucleares 18%). Ante la posibilidad de tratarse de una meningitis tuberculosa, se solicitó un test de Mantoux, con resultado de <5 mm de induración, y se inició tratamiento con isoniazida (INH) 14 mg/kg/día, rifampicina (RIF) 16,5 mg/kg/día, pirazinamida (PZA) 28 mg/kg/día y dexametasona 0,15 mg/kg/6 h por vía oral, y amikacina 18 mg/kg/día por vía intravenosa. La fiebre y el resto de la sintomatología mejoraron paulatinamente. Otros estudios diagnósticos realizados a la paciente se encuentran resumidos en la tabla 2.

La resonancia magnética cerebral y de la columna dorsolumbar puso de manifiesto una adenopatía paratraqueal derecha de 1 cm de diámetro menor, con centro hiperintenso (probable necrosis central), otra hiliar derecha de 0,5 cm y una lesión de 1 cm en el lóbulo superior derecho (probable infiltrado) (figura 1).

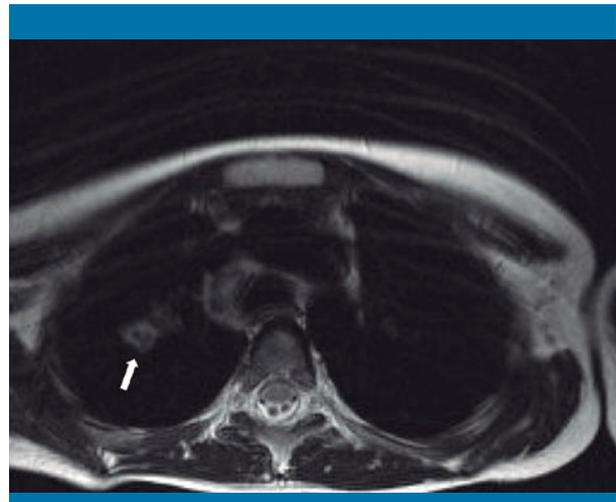


Figura 1. Resonancia magnética. Se observa una imagen hiperintensa en el hemitórax derecho correspondiente a un infiltrado pulmonar lobulado

TABLA 3

Recomendaciones sobre la prevención, manejo y reintroducción de los fármacos antituberculosos ante un caso de DHIFAT

	<i>Prevención: evaluación analítica basal y periódica durante el tratamiento</i>	<i>Una vez detectado: no obliga a suspender y puede continuar</i>	<i>Una vez detectado: obliga a suspender todos los fármacos hepatotóxicos</i>	<i>Cuándo y cómo reiniciar el tratamiento</i>
British Thoracic Society, 1998 ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Función hepática basal en todos los casos • Determinaciones periódicas si: <ol style="list-style-type: none"> a) enfermedad hepática crónica b) ↑ transaminasas <2 veces el LSN en la determinación basal c) Tratamiento con otros fármacos hepatotóxicos 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ modestas de transaminasas (no específica) • ↑ transaminasas <2 veces el LSN: obliga a monitorizar hasta su normalización 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ↑ transaminasas >5 veces el LSN 2. Clínica compatible 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando se hayan normalizado las transaminasas • Orden de reintroducción: primero INH, luego RIF y, finalmente, PZA • Secuencia temporal: 2-3 días entre la introducción de cada una de ellas, sin que se registren nuevas alteraciones • Reintroducción en dosis crecientes • Control clínico y analítico diario
MMWR, 2003 ¹³	<ul style="list-style-type: none"> • Función hepática basal en todos los adultos • Determinaciones periódicas si: <ol style="list-style-type: none"> a) Analítica basal alterada b) Infección hepática por el VHB o el VHC c) Abuso en el consumo de alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ leve-moderada (no específica). Seguimiento clínico-analítico a partir de ese momento 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ↑ transaminasas >5 veces el LSN ± clínica compatible 2. ↑ transaminasas >3 veces el LSN + clínica compatible 3. ↑ significativa BT y/o FA 	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con alteraciones analíticas basales, cuando las transaminasas alcancen valores prácticamente normales • En pacientes sin alteraciones en la analítica basal, cuando las transaminasas alcancen niveles <2 veces el LSN • Orden de reintroducción: primero RIF, luego INH y, finalmente, PZA • Secuencia temporal: 1 semana entre la introducción de cada una de ellas sin registrarse nuevas alteraciones • No se menciona la recomendación de dosis crecientes • Control analítico semanal
American Thoracic Society, 2006 ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Función hepática basal en todos los adultos • Determinaciones periódicas si: <ol style="list-style-type: none"> a) Analítica basal alterada b) Alcoholismo crónico c) Tratamiento con otros fármacos hepatotóxicos d) Antecedentes de enfermedad hepática e) Hepatitis por virus hepatotropos f) Infección por el VIH g) Antecedentes de DHIF 	<ul style="list-style-type: none"> • Molestias gastrointestinales leves (no concreta nada más) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ↑ transaminasas >5 veces el LSN ± clínica compatible 2. ↑ transaminasas >3 veces el LSN + clínica compatible 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando las transaminasas alcancen niveles <2 veces el LSN • Orden de reintroducción: primero RIF con o sin ETB, luego INH y, finalmente, PZA* • Secuencia temporal: 3-7 días entre la introducción de cada una de ellas sin registrarse nuevas alteraciones • No se menciona la recomendación de dosis crecientes • Se precisa un control analítico semanal
GPC SNS, 2010 ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Función hepática basal en todos los casos • Determinaciones periódicas: <ol style="list-style-type: none"> a) Cada 2 meses, a todos los pacientes b) Mensual/cada 2 semanas si hay alteraciones analíticas previas o en la analítica basal 	<ul style="list-style-type: none"> • No específica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ↑ transaminasas >5 veces el LSN 2. ↑ transaminasas >3 veces el LSN + clínica compatible 	<ul style="list-style-type: none"> • No hace un planteamiento específico como el resto de guías citadas. Únicamente cita que ante un DHIFAT, en función de la gravedad, del fármaco/s sospechoso/s y de la sensibilidad, existen diferentes pautas alternativas

↑: elevación/elevaciones; BT: bilirrubina total; DHIF: daño hepático inducido por fármacos; ETB: etambutol; FA: fosfatasa alcalina; GPC: guía de práctica clínica; INH: isoniazida; LSN: límite superior de la normalidad; PZA: pirazinamida; RIF: rifampicina; SNS: Sistema Nacional de Salud. Se entiende analítica de función hepática basal la determinación de transaminasas, BT y FA en el momento de iniciar el tratamiento con los fármacos antituberculosos y potencialmente productores de DHIF. Se considera clínica compatible cuando aparece clínica sugerente de hepatitis y/o colestasis: fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia o deterioro del estado general sin causa aparente. *Existen dudas en el beneficio/riesgo de la reintroducción de la PZA (en casos de hepatotoxicidad leve, puede reintroducirse; en casos de hepatotoxicidad más grave o prolongada, se prefiere no reintroducirla y prolongar la RIF y la INH durante 9 meses si éstas han sido toleradas)¹.

En el estudio cerebral se constató una ventriculomegalia con hiperintensidad periventricular, y un realce leptomeníngeo de las cisternas perimesencefálicas, prepontina y en la columna lumbar tras la administración de gadolinio intravenoso. A los 11 días de iniciado el tratamiento, se suspendieron los antituberculosos de primera línea por la aparición de hepatotoxicidad y cifras de GPT más de 5 veces el LSN, sin clínica de hepatitis (tabla 2), por lo que se mantuvo el tratamiento con amikacina, corticoides y etambutol en dosis de 15 mg/kg/día. Se produjo una normalización de las transaminasas a los 10 días de la suspensión del tratamiento (tabla 2), reiniciándose éste de forma secuencial (primero RIF, seguida de INH y, finalmente, PZA) con dosis iniciales 10 veces inferiores a la mínima recomendada, y un ascenso progresivo en los siguientes 10 días. Finalmente, la paciente recibió un tratamiento total y de forma continuada con los siguientes fármacos: etambutol 40 días, amikacina 6 semanas, dexametasona 3 semanas, con pauta descendente 3 semanas más, y tanto RIF, INH y PZA 2 meses como RIF e INH hasta completar 10 meses tras la reintroducción. Tres años después de finalizado el tratamiento la paciente se encuentra en perfecto estado de salud.

Discusión

Se conoce desde hace décadas que la población pediátrica no está exenta de sufrir un DHIFAT⁷, y aunque no está claramente establecido que a esta edad el riesgo sea mayor que el de la población general, los niños presentan un mayor riesgo cuanto más pequeños son⁸ si presentan una meningitis tuberculosa^{8,9} y si reciben dosis altas de PZA⁸. La toxicidad hepática es el efecto secundario más frecuentemente asociado al tratamiento antituberculoso y, dado el riesgo de fallo hepático grave, debe suspenderse de inmediato al detectarse la toxicidad. Lo que no se sabe con seguridad es cuándo y cómo modificar esta pauta terapéutica antituberculosa¹⁰. Algunas elevaciones de las enzimas hepáticas se resuelven sin interrumpir la terapia^{11,12}. Al revisar las guías publicadas al respecto, no existe consenso sobre la necesidad de realizar un estudio analítico basal a los niños con tuberculosis antes de iniciar el tratamiento. En concreto, en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDCP)¹³, y también por parte de la American Thoracic Society (ATS)¹, se recomienda realizar este estudio a todos los pacientes adultos, mientras que en el consenso de la British Thoracic Society (BTS)¹⁴ y la Guía de Práctica Clínica Española (GPCE)¹⁵ se recomienda realizarlo en todos los pacientes. Sobre cuándo se debe suspender el tratamiento antituberculoso si se detecta dicha toxicidad, algunas autoridades sanitarias recomiendan no interrumpirlo si se trata de elevaciones leves de las transaminasas, aunque asegurando unos controles analíticos a partir de ese momento, y suspenderlo en caso de elevaciones por encima de 5 veces el LSN, con o sin síntomas, superior a 3 veces con síntomas de hepatitis, o ante elevaciones significativas de la bilirrubina¹³. En estos casos se deben descartar otras causas de elevación de las transaminasas (procesos hepatobiliares de base, tratamiento con otros fármacos hepatotóxicos e infección por virus hepatotropos)^{13,14}. Otros autores recomiendan la suspensión únicamente de la INH cuando la elevación de las transaminasas supere en 3 veces el LSN, y de los 3 fármacos de primera línea en caso de descenso de la albúmina o un alargamiento del tiempo de protrombina¹⁶. Respecto a la reintroducción del tratamiento antituberculoso, existe también controversia. En un estudio prospectivo con pacientes adultos que habían sufrido hepatotoxicidad durante el tratamiento de una tuberculosis pulmonar se concluyó que la reintroducción secuencial y en dosis progresivas mediante una pauta sin PZA presentaba un riesgo menor que el de una pauta con dicho fármaco y en dosis plenas desde el inicio¹⁷. En otra investigación, también llevada a cabo en pacientes adultos, se realizó la reintroducción de tres formas diferentes: a) dosis plenas y los 3 fármacos a la vez; b) siguiendo las recomendaciones de la ATS, y c) según las recomendaciones de la BTS. Las diferencias entre los grupos al final del estudio no fueron clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas¹⁸. Las recomendaciones de los diferentes consensos se resumen en la tabla 3. Éstas no son homogéneas, y aunque un periodo corto sin tratamiento antituberculoso no afecta al pronóstico de la enfermedad, sí existe evidencia de que las interrupciones del tratamiento son un factor de riesgo asociado a una mayor mortalidad en los casos de meningitis tuberculosa¹⁹. A pesar de no existir ningún consenso para el abordaje del DHIFAT en la población pediátrica, tras la revisión de la literatura y los resultados de nuestro caso, podemos hacer las siguientes recomendaciones: a) valorar inicialmente la presencia de factores de riesgo para DHIFAT de los pacientes y, si están presentes, determinar las transaminasas al inicio y periódicamente durante el tratamiento; b) determinar inicial y mensualmente durante los 2 primeros meses las transaminasas en todo paciente pediátrico que reciba tratamiento con al menos triple terapia antituberculosa, especialmente en las formas extrapulmonares; c) ante la aparición de DHIFAT, valorar siempre otros posibles orígenes de hepatotoxicidad y suspender los antituberculosos de primera línea de inmediato; d) reintroducir la triple terapia antituberculosa cuando las transaminasas se hayan normalizado, por este orden, RIF, INH y PZA, y con dosis progresivas hasta alcanzar la dosis mínima recomendada, y e) durante la suspensión y la reintroducción de los antituberculosos de primera línea, administrar etambutol en dosis terapéuticas. ■

Bibliografía

1. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 935-952.
2. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury. *J Clin Exp Hepatol*. 2012; 2: 247-259.
3. Agal S, Baijal R, Pramanik S, Patel N, Gupta P, Kamani P, et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *J Hepatol*. 2005; 20: 1.745-1.752.

4. Devarbhavi H. Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective. *Trop Gastroenterol*. 2011; 32: 167-174.
5. Chen R, Wang J, Zhang Y, Tang S. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol*. 2015; 89: 883-897.
6. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, De Lange WCM, Van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: 192-202.
7. O'Brien RJ, Long MW, Cross FS, Lyle MA, Snider DE Jr. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics*. 1983; 72: 491-499.
8. Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, Kiuchi C, Takahashi S, Kondo S, et al. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72: 220-226.
9. Parthasarathy R, Sarma GR, Janardhanam B, Ramachandran P, Santha T, Sivasubramanian S, et al. Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle*. 1986; 67: 99-108.
10. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect*. 2009; 59: 167-187.
11. Frontera P, Unceta L, Tomas M, Calvo F, Pérez D. Hepatotoxicity of rifampicin and isoniazid in the treatment of tuberculous meningitis. *An Esp Pediatr*. 1981; 15: 549-552.
12. Corrigan D, Paton J. Hepatic enzyme abnormalities in children on triple therapy for tuberculosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 27: 37-42.
13. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52(RR-11): 1-77.
14. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of the tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*. 1998; 53: 536-548.
15. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Ministerio de Ciencia e Innovación, 2010; 1-201.
16. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1.384-1.388.
17. Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T, Tärün T, Yazicioğlu O, Horzum G, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5: 65-69.
18. Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 833-839.
19. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1.741-1.751.