

TUBERCULOSIS E ICTERICIA. IMPORTANCIA DE SU ASOCIACION

J.A. PILHEU, M.C. DE SALVO, J.A. BARCAT y O.R. KOCH

Hospital E. Tornú y Primera Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Buenos Aires.

Entre enero de 1979 y julio de 1984 se estudiaron 86 pacientes con tuberculosis pulmonar y síndrome icterico, los que fueron divididos en dos grupos. *Grupo I.* Constituido por 49 pacientes que no poseían antecedentes previos de hepatopatías, iniciaron el tratamiento anti-tuberculoso con pruebas funcionales hepáticas normales y en quienes apareció la ictericia en el transcurso de la quimioterapia. *Grupo II.* Conformado por 37 pacientes que ingresaron al hospital con ictericia y a quienes posteriormente se les diagnosticó una tuberculosis pulmonar. Todos los pacientes, con excepción de dos, recibieron un esquema terapéutico con isoniacida y rifampicina, a las que se agregó pirazinamida, ethambutol o estreptomycina durante las primeras semanas. El hígado fue estudiado con exámenes funcionales y/o necropsia. En el grupo I fallecieron dos por hepatitis fulminante, uno por cirrosis y cuatro por tuberculosis pulmonar; los otros 42 evolucionaron favorablemente. En 33 casos se continuó el tratamiento con isoniacida y rifampicina hasta su curación, sin inconvenientes; sólo en un caso reapareció la ictericia (enfermedad de Hodgkin asociada). En el grupo II fallecieron 19 de los 37 pacientes. De los 18 casos que evolucionaron bien, todos curaron su tuberculosis. En base a los resultados obtenidos se sugiere la siguiente conducta: Grupo I: ante la aparición de ictericia, suspender todas las drogas, efectuar un balance completo del estado hepático y reiniciar las mismas drogas en cuanto los tests funcionales tiendan a normalizarse. Grupo II: será necesario llegar rápidamente al diagnóstico de la enfermedad hepática e iniciar de inmediato un tratamiento intensivo de la tuberculosis, con isoniacida, rifampicina y pirazinamida, en dosis adecuadas al peso, edad y estado hepático del paciente.

Arch Bronconeumol 1986; 22:1-5

Tuberculosis and jaundice: the relevance of the association

Between January 1979 and July 1984 a study was made of 86 patients who were suffering from pulmonary tuberculosis and jaundice. They were divided into two groups: the first group was formed by 49 patients with no previous case history of liver disease and they began their antituberculosis treatment with normal liver function

tests; it was during these treatments that they became jaundiced. The second group consisted of 37 patients who had entered hospital as jaundice cases and who had pulmonary tuberculosis diagnosed at a later stage. All the patients, except one, received a therapeutic treatment with isoniazid and rifampicin, to which pyrazinamide, ethambutol or streptomycin were added during the first 8 weeks. From the hepatic point of view they underwent the usual laboratory tests, and the histology was revealed through liver biopsies and/or necropsy. The histology of 37 patients showed the following: cirrhosis 3, acute hepatitis 9, reactive hepatitis 3, chronic active hepatitis 1, tuberculosis 3, cholestasis 2, colestasis + focal necrosis 2, cholestasis + fibrosis 1, cholestasis + steatosis + focal necrosis 1, focal necrosis 1, Dubin Johnson 1, minimal lesions 4, massive hepatic necrosis 2, normal 4; 12 patients did not undergo biopsy. Seven patients died: 2 because of fulminant hepatitis, 4 because of tuberculosis and 1 because of cirrhosis. The results were favorable in the other 42, although 7 patients had other adverse side effects after the jaundice and in 3 of these cases rifampicin was stopped. In 33 cases the treatment with isoniazid and rifampicin was continued and only in one case (Hodgkin disease associated) did jaundice reappear; the others completed their treatment and cured their tuberculosis. When jaundice appears during antituberculosis chemotherapy a complete examination of the liver has to take place, all administration of drugs has to be temporarily suspended and only in exceptional cases must isoniazid, rifampicin or pyrazinamide be completely stopped.

In the second group 19 of the 37 patients died; 17 in the first two months because of progression of their tuberculosis. The hepatic injuries found in the patients were the following: cirrhosis in 6, alcoholic hepatitis in 2, tuberculosis in 2, cholestasis in 1, fibrosis in 2; the histology of 6 cases was not known. Of the 18 cases which responded well, the hepatic function tests normalized in 16 of them between 20 and 30 days of treatment, while in 2 cases the total bilirubin remained high while chemotherapy lasted. The hepatic injuries found were the following: cirrhosis in 4, reactive hepatitis in 2, alcoholic hepatitis in 2, chronic active hepatitis in 2, cholestasis in 1, steatosis in 1, normal in 2; in 4 cases the histology was not known. They were all cured of tuberculosis. In this type of case an intensive antituberculosis treatment is compulsory, with the most efficient drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide). The prognosis is serious but a 50 % of these patients can be cured of their tuberculosis.

Recibido el 12-7-1984 y aceptado el 8-3-1985.

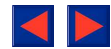


TABLA I
Características de los 86 pacientes estudiados

	Grupo I	Grupo II
Número	49	37
Edad	44 (18-80)	50 (20-70)
Alcoholismo	24	33
Quimioterapia	INH + RAMP + (PZ, EMB, SM) 48	INH + RAMP + (PZ, EMB, SM) 36
	RAMP + PZ + EMB 1	RAMP + EMB + SM 1
Dosis de INH y RAMP	Óptimas 30	27
	Elevadas 19	6
	Reducidas —	3
Dosis de PZ	Óptimas 19	14
	Reducidas —	2
HBsAg +	5	—

Introducción

La asociación de tuberculosis pulmonar (TP) e ictericia plantea una serie de situaciones en las que intervienen varios factores: 1) la tuberculosis puede ser la única enfermedad y, al localizarse en el hígado, producir ictericia; 2) de las drogas anti-tuberculosas más usadas, la isoniacida (INH), la rifampicina (RAMP) y la pirazinamida (PZ) son capaces de producir alteraciones hepáticas e ictericia; 3) un paciente con TP puede tener, durante el tratamiento, una hepatitis viral; 4) un paciente con una enfermedad hepática ictericia puede adquirir una tuberculosis. Estas situaciones diferentes obligan al médico a elegir, en cada una de ellas, cual es la conducta terapéutica adecuada. Hemos asistido a un grupo de pacientes que presentaron esta asociación y en ellos hemos estudiado los dos procesos, el pulmonar y el hepático, tratando de establecer las relaciones entre los mismos, así como de obtener conclusiones con respecto a la conducta terapéutica.

Material y métodos

Entre enero de 1979 y julio de 1984 estudiamos 86 enfermos con TP e ictericia. Todos estaban hospitalizados, eran de ambos sexos y mayores de 15 años de edad. En ellos se estudió el hígado con los siguientes tests: bilirrubina total (BT) y conjugada (BC), fosfatasa alcalina (FA), transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y glutámico pirúvica (GPT), tiempo de protrombina y antígeno Australia (HBsAg). Se consideraron normales los siguientes valores: BT hasta 1,10 mg/100 ml, BC hasta 0,20 mg/100 ml, FA hasta 48 UI, GOT hasta 12 UI, GTP hasta 12 UI. Los tests funcionales se repitieron una vez por mes. La histología se estudió con biopsias hepáticas (BH), realizadas con la técnica de Menghini o en las necropsias. La mayoría de los pacientes recibió un tratamiento antituberculoso con INH y RAMP, a lo que se agregó PZ, estreptomycin (SM) o etambutol (EMB) las primeras 8 semanas. Se admitieron como dosis óptimas las siguientes: INH 5 mg/kg/día, RAMP 10 mg/kg/día, PZ 30 mg/kg/día, EMB 25 mg/kg/día, SM 1 g/día. Se consideraron alcohólicos aquellos enfermos que ingerían, como mínimo, 80 g de alcohol diarios durante un lapso no menor de 10 años; la mayoría eran bebedores de vino. De acuerdo al momento en que apareció la ictericia con relación a la quimioterapia antituberculosa se los agrupó de la siguiente manera: *Grupo I*. Constituido por 49 pacientes (42 varones) que no tenían

historia de hepatopatías previas, que iniciaron el tratamiento antituberculoso con los tests funcionales hepáticos normales y en quienes apareció la ictericia durante el tratamiento. Tenían una edad media de 44 años (rango 18-86), 24 eran alcohólicos y cuatro diabéticos. Todos, con excepción de uno, recibieron INH y RAMP, además de PZ, EMB o SM, según los casos; 1 enfermo recibió RAMP, PZ y EMB. Las dosis fueron óptimas en 30, elevadas en INH y RAMP en 10 (un aumento entre el 50 y el 80 %), elevadas sólo en INH en siete, elevadas sólo en RAMP en dos, en 19 pacientes la tercera droga fue PZ, en dosis óptimas. *Grupo II*. Eran 37 pacientes, todos varones, con una edad media de 50 años (rango 20-70), que ingresaron al hospital con ictericia y a quienes se les diagnosticó posteriormente una TP. Había 33 alcohólicos y dos diabéticos. En ningún caso la ictericia era provocada por una obstrucción extrahepática de las vías biliares. Al ingresar, los valores de BT estaban entre 1,3 y 14,8 mg/100 ml, la FA era normal en 18 casos y estaba aumentada entre 2 y 8 veces en 18, la GOT era normal en 15 casos y aumentada entre 2 y 7 veces en 21, la GPT era normal en 19 casos y aumentada entre 2 y 6 veces en 18. El tiempo de protrombina era inferior al 60 % en 3 casos y el HBsAg fue negativo en los 37 pacientes. Todos, menos uno, recibieron desde el ingreso un esquema con INH y RAMP, además de PZ, EMB o SM las primeras semanas; el otro paciente recibió RAMP, EMB y SM. Las dosis de INH y RAMP fueron óptimas en 27 pacientes, elevadas de INH o RAMP en 6, reducidas al 50 % en 3, debido a su edad avanzada; la PZ fue la tercera droga en 16 casos, 14 en dosis óptimas y 2, en dosis reducidas (tabla I).

Resultados

Grupo I. La ictericia apareció 5 a 7 días después de iniciado el tratamiento en 11 casos, entre 8 y 15 días en 15, entre 16 y 30 días en ocho, entre 31 y 60 días en siete, entre 61 y 110 días en dos; no hubo datos seguros en un caso. En cinco pacientes con hepatitis viral y HBsAg positivo la ictericia apareció a los 80, 90, 110, 115 y 180 días de tratamiento. Los valores más elevados de BT estuvieron entre 1,5 y 17,2 mg/100 ml, los valores de FA eran normales en 26 casos y estaban aumentados entre 2 y 7 veces en 22, la GOT era normal en 16 casos y estaba aumentada entre 2 y 10 veces en 32, la GPT era normal en 18 casos y estaba aumentada entre 2 y 12 veces en 30. El tiempo de protrombina estaba por debajo del 60 % en cuatro casos. El HBsAg fue positivo en cinco y negativo en 37. La histología hepática se conoció en 30 de los 42 pacientes que evolucionaron bien y los resultados fueron: cirrosis

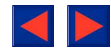


TABLA II
Histología hepática en los pacientes de ambos grupos

Histología hepática	Grupo I		Grupo II		Total
	Evoluc. favorable	Fallecidos	Evoluc. favorable	Fallecidos	
Cirrosis	2	1	4	6	13
Hepatitis aguda	9	—	—	—	9
» reactiva	3	—	2	—	5
» alcohólica	—	—	2	2	4
» crónica activa	1	—	2	—	3
Tuberculosis	3	—	—	2	5
Colestasis	2	—	1	1	4
» + necrosis focal	2	—	—	—	2
» + fibrosis	1	—	—	—	1
» + esteatosis + necrosis focal	1	—	—	—	1
Necrosis focal	1	—	—	—	1
Esteatosis	—	—	1	—	1
Dubin-Johnson	1	—	—	—	1
Lesiones mínimas	—	4	—	—	4
Necrosis hepática masiva	—	2	—	—	2
Fibrosis	—	—	—	2	2
Normal	4	—	2	—	6
Sin histología	12	—	4	6	22
Total	42	7	18	19	86

en dos, hepatitis aguda en nueve (cinco hepatitis virales), hepatitis reactiva en tres, tuberculosis en tres, colestasis en dos, colestasis + necrosis focal en dos, colestasis + fibrosis en uno, colestasis + esteatosis + necrosis centrolobulillar en uno, hepatitis crónica activa en uno, necrosis focal en uno, Dubin-Johnson en uno, normal en cuatro (tabla II). Siete pacientes fallecieron: dos por hepatitis fulminante a los 15 y 60 días de recibir RAMP + PZ en un caso y INH + RAMP + PZ + EMB en el otro, uno por cirrosis hepática y cuatro por progresión de su TP. En los dos pacientes con hepatitis fulminante se halló una necrosis hepática masiva, y en los cuatro que fallecieron por su TP las alteraciones hepáticas eran mínimas. La evolución fue favorable en los otros 42 pacientes; las cifras de BT se normalizaron entre 5 y 30 días en 22 casos, entre 31 y 60 días en 17, entre 70 y 90 días en 3. Siete pacientes tuvieron, después de la ictericia, otras reacciones adversas a las drogas: anemia hemolítica (dos casos), púrpura (un caso), intolerancia gástrica (un caso), todas producidas por RAMP; además, eosinofilia (un caso), leucopenia (un caso). En los pacientes con anemia hemolítica y púrpura se suspendió definitivamente la RAMP. De los 42 con evolución favorable, 33 continuaron su tratamiento con INH y RAMP y solamente en un caso reapareció la ictericia (enfermedad de Hodgkin asociada); los demás, incluidos los 5 con hepatitis viral, toleraron bien las drogas y completaron el tratamiento hasta curar su TP (tabla III).

Grupo II. De los 37 pacientes, 19 murieron y 18 evolucionaron bien. Los que fallecieron eran todos alcohólicos, con una edad media de 55 años (rango

33-70); 18 murieron en los dos primeros meses de tratamiento, y el restante, a los 5 meses. Las lesiones hepáticas halladas en ellos fueron: cirrosis en seis, tuberculosis en dos, hepatitis alcohólica en dos, fibrosis portal en dos, colestasis en uno; no se conoció la histología en seis (tabla II). En los 18 que evolucionaron bien la edad media era de 47 años (rango 20-70), 14 eran alcohólicos y todos recibieron INH y RAMP en dosis óptimas. En 14 casos los tests funcionales hepáticos se normalizaron entre 20 y 90 días de tratamiento y en dos enfermos la BT continuó elevada durante toda la quimioterapia. Las lesiones hepáticas eran las siguientes: cirrosis en cuatro, hepatitis reactiva en dos, hepatitis crónica en dos, hepatitis alcohólica en dos, colestasis en uno, esteatosis en uno, normal en dos; en cuatro no se efectuó BH (tabla II). Los 18 enfermos completaron la quimioterapia y curaron su TP (tabla III). La BH no produjo complicaciones en ningún caso.

Discusión

De los 49 pacientes del Grupo I, cinco tuvieron una hepatitis viral durante el tratamiento, en tres se comprobó una tuberculosis hepática que puede explicar la ictericia, y en los 41 restantes se debe admitir que fueron las drogas las responsables del cuadro icterico. Hay una extensa bibliografía sobre las reacciones adversas hepáticas que pueden producir la INH, la RAMP y la PZ, así como también acerca de la acción potenciadora que podrían tener la INH y la RAMP asociadas¹⁻¹⁵. Son conocidos los aumentos transitorios, sin repercusión



TABLA III
Evolución final de los 86 pacientes

	Grupo I	Grupo II	Total
Evolución favorable	42	18	60
Fallecidos	7	19	26
Total	49	37	86

clínica, de las transaminasas séricas en 10 a 20 % de los pacientes que reciben INH y RAMP^{6,7,9,15,16}, mientras que los aumentos de bilirrubina serían menos frecuentes. También el fenotipo acetilador de la INH ha sido incriminado como responsable de las reacciones adversas hepáticas¹⁷; los acetiladores rápidos presentarían más reacciones adversas, hallazgos no confirmados en otros estudios^{18,19}. El momento de la aparición de la ictericia en un tuberculoso en tratamiento orienta hacia cuál de las drogas es la responsable: la RAMP puede producir colestasis intrahepática en las primeras semanas del tratamiento por un mecanismo competitivo con la bilirrubina^{1,5,12,14}, mientras que la INH produciría hepatitis agudas o lesiones celulares de aparición más tardía, alrededor del segundo mes del tratamiento^{1,20}. La PZ, a la dosis de 30 mg/kg/día, y usada durante pocas semanas, produce rara vez alteraciones hepáticas³.

Todos los pacientes del Grupo I, con excepción de uno, recibían INH y RAMP, y 19 de ellos, PZ; las dosis de INH y RAMP fueron óptimas en el 60 % de los casos y elevadas en el resto, mientras que la PZ fue dada siempre en dosis óptimas. Como el 50 % de los pacientes eran alcohólicos, consideramos que ni las dosis de las drogas ni el alcoholismo han sido un factor preponderante en la aparición de la ictericia. En 34 casos (76 %), la ictericia apareció durante el primer mes de quimioterapia, lo que sugiere que la RAMP fue la droga responsable; en 10 casos la INH pudo ser la causante ya que la ictericia apareció más tardíamente. En un paciente se presentó a los 110 días de ser tratado, con un cuadro histológico de hepatitis aguda y HBsAg negativo, a pesar de lo cual no se descartó un origen viral.

Hubo cinco ictericias por hepatitis viral; esta enfermedad puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, y según algunos autores¹⁴ sería más frecuente en los tuberculosos hospitalizados que en la población sana.

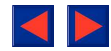
La tuberculosis hepática fue comprobada en tres enfermos y puede explicar la ictericia en ellos; esta localización no es rara, especialmente en las formas hematógenas²¹ y su sintomatología es variada, desde los cuadros asintomáticos hasta las ictericias francas^{22,23}.

Un alto porcentaje de pacientes (44 %) se mantuvieron asintomáticos durante la ictericia, y los demás, tuvieron síntomas y signos variados; los

aumentos de FA, GOT y GPT no fueron significativos. De los siete pacientes que fallecieron, dos fueron por hepatitis fulminante; esto se explicaría por un mecanismo de idiosincrasia a una u otra droga, no previsible y excepcional²⁰. De los 42 que evolucionaron bien se pudo continuar con INH y RAMP en 33 y todos ellos completaron la quimioterapia sin presentar posteriores alteraciones hepáticas. Estos hechos demuestran que las manifestaciones hepáticas aparecidas durante el tratamiento no son debidas a una verdadera acción tóxica de las drogas, ya que de ser así el fenómeno se hubiera reproducido al reiniciar el tratamiento; la explicación de este comportamiento hepático no se conoce pero puede deberse a mecanismos funcionales de adaptación.

De los 37 pacientes del Grupo II la mayoría presentaba formas graves de TP, había un número elevado de alcohólicos (89 %) y el estudio del hígado mostró en muchos de ellos lesiones severas. En los pacientes mayores de 60 años y en aquellos que presentan una enfermedad hepática crónica, independientemente de su edad, aconsejamos dosis más bajas que las corrientes de las drogas antituberculosas, por analogía con la tendencia adoptada con otras drogas²⁴⁻²⁶. La INH, la RAMP y la PZ se metabolizan principalmente en el hígado y por lo tanto un anormal funcionamiento hepático puede traducirse en un aumento de la concentración plasmática de la droga, con los inconvenientes que ello puede acarrear. La reducción del flujo sanguíneo a nivel del hígado en la edad avanzada actuaría en el mismo sentido con relación a estos fármacos^{24,25}. La relación entre la enfermedad hepática crónica y la TP es difícil de establecer; el alcoholismo es un factor común a ambas y es muy frecuente pero no explica por sí sólo esa relación. Las alteraciones inmunológicas, tanto humorales como celulares, pueden modificar la susceptibilidad de los enfermos hepáticos a las infecciones bacterianas^{23,27}. El elevado índice de mortalidad en este grupo (51 %) se explica por incluir muchos pacientes con enfermedades hepáticas graves en quienes la tuberculosis fue una complicación del período final; es así que 17 enfermos murieron en los dos primeros meses de tratamiento. Los 18 que evolucionaron bien tenían lesiones hepáticas análogas a las de los fallecidos (tabla II) y la TP era grave; a pesar de ello curaron la tuberculosis.

En resumen, sugerimos que ante la aparición de ictericia durante la quimioterapia antituberculosa se suspendan transitoriamente todas las drogas, se efectúe un estudio completo del funcionamiento hepático (eventualmente, una BH) y una vez aclarado el diagnóstico de la ictericia se reinicie el tratamiento cuando los tests funcionales hepáticos tiendan a normalizarse. Por excepción será necesario suspender definitivamente la INH, la RAMP o la PZ, y la mayoría de los pacientes pueden completar su tratamiento con estas drogas sin pre-



sentar ulteriores trastornos. Si por el contrario, se diagnostica una TP en un paciente que padecía previamente una enfermedad hepática con ictericia, será necesario llegar a un diagnóstico lo más exacto posible de la enfermedad hepática pero habrá que iniciar con urgencia un tratamiento anti-tuberculoso intensivo, con INH, RAMP y PZ, adecuando las dosis al peso, a la edad y al estado del hígado; se prescindirá de la INH cuando las transaminasas estén muy elevadas o se comprueben lesiones hepatocelulares graves. El pronóstico de estos enfermos es muy grave, pero un 50 % pueden curar su TP.

BIBLIOGRAFIA

1. Black M, Mitchell J, Zimmerman K, Epler G. Isoniazid associated hepatitis. *Gastroenterol* 1975; 69:289-292.
2. Blanchon P, Paillas J, Blanchon B, Groseille Y, Blanchon F. Les icters mortels des traitements antituberculeux comportant de la rifampicine. *Rev Fr Mal Resp* 1973; 1:1135-1138.
3. British Thoracic Association. A controlled trial of 6 month chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Br J Dis Chest* 1981; 75:141-143.
4. Decroix G et al. Etude comparative du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'association de rifampicine et isoniazide administrées cotidiennement et deux fois par semaine pendant une année. *Rev Tuberc Pneumol* 1971; 35:39-42.
5. Emerit J, Decroix G, Chomette G, Perie C, Pessayre D. Données nouvelles sur les hépatites observées au cours des traitements antituberculeux incluant la rifampicine. *Rev Fr Mal Resp* 1974; 2:565-566.
6. Girling D. Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. *J Antimicrob Chemother* 1977; 3:115-117.
7. Girling D. La hepatitis y otras reacciones secundarias de la quimioterapia antituberculosa. *Bol Un Intern Tuberc* 1980; 55:9-14.
8. Grassi C, Mainaldo L et al. Funzionalità epatica e farmaci antitubercolari. *Giorn Ital Chemot* 1973; 20:1-5.
9. Gronhagen-Riska C, Hellstrom P, Froseth B. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampicin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:461-461.
10. Kopanoff D, Snider D, Casas G. Isoniazid related hepatitis. A US Public Health Service Cooperative Surveillance Study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-994.
11. Lalevée G, Zein Y, Llorens A. La tolérance hépatodigestive des antibiotiques antituberculeux. *Rev Fr Mal Resp* 1979; 7:483-484.
12. Lesobre R, Ruffino J, Teyssier L, Achard F, Préfort G. Les icters au cours du traitement par la rifampicine. *Rev Tuberc Pneumol* 1969; 33:393-394.
13. Newman R et al. Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:216-219.
14. Porven G, Goldberg R, González R, Angelelli A, Koss L, Vilella J, Kohan S. Investigación del antígeno Australia en 357 enfermos tuberculosos bacteriológicamente confirmados. *Arch Arg Tisiol Neumon* 1981; 50:22-24.
15. Scheuer P, Summerfield J, Lal S, Sherlock S. Rifampin hepatitis. *Lancet* 1974; 1:421.
16. Baron D, Bell J. Serum enzyme changes in patients receiving antituberculosis therapy with rifampicin or PAS, plus isoniazid and streptomycin. *Tubercle* 1974; 55:115-118.
17. Mitchell J, Zimmerman H, Black M. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydrazine metabolites. *Clin Pharmac Ther* 1975; 18:26-28.
18. Ellard G, Mitchison D, Girling D, Nunn A, Fox W. The hepatotoxicity of isoniazid among rapid and slow acetylators of the drugs. *Amer Rev Respir Dis* 1978; 118:628-629.
19. Pilheu JA, De Salvo MC, Koch OR. Esquemas antituberculosos con pirazinamida. Su acción sobre el hígado. *Rev IBIT (Brasil)* 1980; 39:69-70.
20. Zimmerman H. Drug induced liver disease. *Drugs* 1978; 16:25-28.
21. De Salvo MC, Yunis AS, Basbus E. Tuberculosis hepática. *Rev Arg Tuberc Enf Pulm* 1979; 40:45-47.
22. Duncan CR, D'Auria JC, Sundblad A. Tuberculosis hepática. *Medicina (Buenos Aires)* 1973; 33:716-719.
23. Pérez V et al. Enfermedades del hígado. *El Ateneo, Buenos Aires*, 1982.
24. Greenblatt D, Sellers F, Shader R. Drug disposition in old age. *N Engl J Med* 1982; 306:1081-1083.
25. Ouslander J. Drug therapy in the elderly. *An Intern Med* 1982; 95:711-712.
26. Pilheu JA, Moro A, Vasini R, Wolff C, Cinto R. Concentración de rifampicina sérica en los tuberculosos de edad avanzada. XXV Conf Mund Tuberc Enf Pulm. Buenos Aires, 15-18/XII/1982 (en prensa).
27. Thomas H, Jewell D. *Clinical gastrointestinal immunology*. London, Blackwell Scientific Pub 1979; 49.