



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS: ¿QUÉ FACTORES SE VEN IMPLICADOS EN SU DESARROLLO?

Br. Ferreiro Fernández María Macarena

Br. García Santana Florencia Santana

Br. Maresca Moreira Lucía

Br. Reyes Alvarez María Valentina

Orientador: Dra. Perendones Mercedes

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II
2020 GRUPO 38

Índice

Resumen	3
Introducción	4
Objetivos	6
Materiales y métodos	6
Resultados	6
Sexo	7
Edad	8
Malnutrición	9
VIH	9
Hepatitis	10
NAT 2	11
CYP 2E1 (p450)	13
GSTM1 y GSTT1	15
Discusión	16
Sexo como factor de riesgo	16
Edad como factor de riesgo	16
Malnutrición como factor de riesgo	17
VIH como factor de riesgo	18
VHC y VHB como factor de riesgo	18
Polimorfismos genéticos como factor de riesgo	19
Polimorfismo de NAT2	19
Polimorfismo P450	20
Polimorfismo de enzimas GST	23
Conclusiones	24
Bibliografía	26
Agradecimientos	30

Abstract

Introduction: Tuberculosis is considered a public health problem whose treatment consists of the combination of four antibiotics: rifampicin, pyrazinamide, isoniazid and ethambutol. The hepatotoxicity is recognized as one of the main complications of it, which contributes to failure and non-adherence to treatment, favoring the appearance of drug resistance. **Objective:** To know the factors that favor the development of hepatotoxicity induced by antituberculous drugs. **Methodology:** A bibliographic search was carried out of articles published since 2010, using the PUBMED database, Portal Timbó and Scielo mainly. **Results:** 963 articles were found, of which 238 were selected and 44 were included in this review. The risk factors that were taken into account were: sex, age, malnutrition, hepatitis B and C virus infection, HIV, and genetic polymorphism. The latter is the one that appears as the most promising factor when determining the development of hepatotoxicity for these patients under treatment. **Conclusions:** The findings could help to adjust the dose of anti-tuberculosis drugs for each patient according to the risk factors present, thus avoiding the development of adverse effects at the hepatic

Resumen

Introducción: La tuberculosis se considera un problema de salud pública cuyo tratamiento consta de la combinación de cuatro antibióticos: rifampicina, pirazinamida, isoniacida y etambutol. La hepatotoxicidad es reconocida como una de las principales complicaciones del mismo, lo que contribuye al fracaso y no adherencia al tratamiento, favoreciendo la aparición de farmacoresistencia. **Objetivo:** Conocer los factores que favorecen el desarrollo de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos. **Metodología:** Se realiza una búsqueda bibliográfica de artículos publicados a partir del 2010, utilizando la bases de datos PUBMED, Portal Timbó y Scielo principalmente. **Resultados:** Se hallaron 963 artículos, de los cuales se seleccionaron 238 y 44 fueron incluidos en esta revisión. Los factores de riesgo que se tomaron en cuenta fueron: sexo, edad, malnutrición, infección por virus de hepatitis B y C, VIH, y polimorfismo genético. Este último es el que aparece como el factor más prometedor al momento de determinar el desarrollo de hepatotoxicidad para estos pacientes bajo tratamiento. **Conclusiones:** Los hallazgos podrían contribuir a lograr ajustar la dosis de los fármacos antituberculosos para cada paciente de acuerdo a los factores de riesgo que presente, evitando así el desarrollo de efectos adversos a nivel hepático.

Términos MESH: Tuberculosis, HIV, hepatitis, malnutrition, polymorphism, chemical and drug induced liver injury.

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad bacteriana causada por el germen *Mycobacterium tuberculosis*. Se denomina caso de tuberculosis (TB) confirmado cuando la muestra biológica es positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (por ejemplo, GenXpert MTB/RIF), y caso de TB clínicamente diagnosticado cuando no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado como TB activa por un médico ⁽¹⁾.

La tuberculosis pulmonar (TBP) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB, que implica el parénquima pulmonar o el árbol traqueobronquial. La tuberculosis extrapulmonar (TBE) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que involucra otros órganos que no sean los pulmones, por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges ⁽¹⁾.

La TB representa una enfermedad marcadora de pobreza y es un importante problema de salud pública, el 95% de los casos se producen en países en vías de desarrollo ⁽²⁾.

Según el informe mundial sobre la TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2017 contrajeron la enfermedad aproximadamente 10 millones de personas y se registró una mortalidad de 1,6 millones ⁽³⁾.

En Uruguay, la TB es una enfermedad de notificación obligatoria, y según los datos de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa, en el año 2018 se notificaron 1043 casos incluyendo casos nuevos y recaídas. Se constata un aumento con respecto a la incidencia del año 2017 manteniéndose la tendencia al ascenso desde el año 2006. De los casos registrados, el 88,4% fueron de localización pulmonar y el 11,6% extra-pulmonar ⁽⁴⁾.

El tratamiento de la TB es prolongado, combinado, continuado y supervisado. Actualmente un 86% de los nuevos casos diagnosticados son tratados exitosamente, en un plan farmacológico constituido por una fase inicial de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol de 2 meses, seguido de una fase de mantenimiento de isoniacida y rifampicina por 4 meses ⁽⁴⁾.

Las reacciones adversas se definen como la aparición de efectos deletéreos no intencionales que se producen con dosis farmacológicas utilizadas con fines profilácticos y terapéuticos. Los mismos

pueden variar desde leves y autolimitados como son la presencia de rash, prurito, intolerancia digestiva, hasta casos severos como la presencia de hepatotoxicidad en grados letales ⁽⁵⁾.

La mayoría de los casos de lesiones hepáticas inducidas por drogas (DILI) son debidos a respuestas metabólicas idiosincráticas o reacciones inesperadas a la medicación, el diagnóstico se apoya en el modelo CIOMS.

En el tratamiento antituberculoso el desarrollo de hepatotoxicidad se considera un efecto adverso grave, y su definición debe incluir al menos una de las siguientes alteraciones:

- Aumento de alanino aminotransferasa (ALT) superior a 3 veces el valor normal acompañado de clínica compatible (hepatitis).
- Aumento de alanino aminotransferasa (ALT) superior a 5 veces el valor normal sin presentación de síntomas.
- Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina total (BT) por encima de los valores normales, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el valor normal ⁽⁶⁾.

Según las características que se presentan en el hepatograma se establece que la hepatotoxicidad es de carácter hepatocelular o lesional cuando el aumento es de las enzimas hepáticas ALT y AST; de carácter colestásico cuando el aumento es de la FA y BT; y mixto cuando aumentan ambos componentes ^(2,4).

Según los datos del sistema INTOX/IPCS recibidos en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT Uruguay) entre los años 2015 y 2020, los casos registrados por hepatotoxicidad corresponden a 23 por Isoniacida, 13 por Rifampicina y 6 de Pirazinamida.

Se reconocen como factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad farmacológica ⁽⁷⁻¹³⁾:

- a) Edad y sexo
- b) Malnutrición
- c) Presencia de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
- d) Presencia de hepatitis virales activas a virus hepatitis B (VHB) y virus hepatitis C (VHC)
- e) Consumo de alcohol
- f) Polimorfismos genéticos

Objetivos

- Analizar si la malnutrición, sexo, edad, y alcoholismo constituyen factores de riesgo para el desarrollo de la hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos.
- Determinar si la coinfección por VHB, VHC y/o VIH son un factor de riesgo para el desarrollo de la hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos.
- Valorar la asociación entre determinados polimorfismo genéticos y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes bajo tratamiento antituberculoso.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica internacional de los artículos publicados en las bases de datos: Pubmed, Cochrane, Medline, Portal Timbó, Google académico, Scielo y Biblioteca Virtual en Salud, aplicando un límite temporal de 10 años (2010-2020).

La selección de los artículos se realizó en función de los siguientes criterios: trabajos originales, con metodología cuantitativa e información perteneciente a asociaciones profesionales.

Se excluyeron los estudios con metodología cualitativa, casos clínicos únicos, monografías, tesis doctorales y revisiones bibliográficas.

En cuanto a los criterios de inclusión para la selección de artículos se utilizaron: lengua hispana e inglesa, que involucren personas adultas mayores de 16 años (teniendo en cuenta el criterio internacional y no solo el local, en términos de edad), y que utilizaran para el diagnóstico de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos los criterios del Consenso Internacional ⁽⁶⁾.

Los criterios de exclusión son aquellos que no cumplen los criterios anteriormente mencionados.

Las palabras clave utilizadas fueron escogidas según la terminología MeSH: Tuberculosis, HIV, hepatitis, malnutrition, polymorphism, chemical and drug induced liver injury.

Resultados

Se hallaron 963 artículos, de los cuales se seleccionaron 238 y 44 fueron incluidos en esta revisión. Del número inicial se excluyeron 725 por diferentes motivos, entre ellos: por ser estudios realizados previos al 2010, trabajos que involucran población pediátrica, monografías, tesis y casos clínicos únicos. De los 238 artículos seleccionados, se descartaron 194 debido a que correspondían a trabajos con animales o estudios in vitro, fueron publicados en idiomas no considerados dentro de los criterios de inclusión, o no utilizaban el mismo criterio diagnóstico para hepatotoxicidad.

Sexo

Autor	Año	Título	Diseño	Muestra	Resultados
Wang J.Y Taiwan ⁽¹⁴⁾	2011	<i>Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load</i>	Estudio prospectivo	360	Asociación al sexo
Huiru A China ⁽¹⁵⁾	2013	<i>The clinical characteristics of anti-tuberculosis drug induced liver injury in 2457 hospitalized patients with tuberculosis in China. African journal of pharmacy and pharmacology</i>	Estudio retrospectivo	2457	Asociación al sexo
Vilariça A.S Portugal ⁽¹⁶⁾	2010	<i>Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors</i>	Estudio retrospectivo	1400	No asociación
Babalik A Turquía ⁽¹⁷⁾	2012	<i>Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment</i>	Estudio retrospectivo	1443	No asociación al sexo
Isa SE Nigeria ⁽¹⁸⁾	2016	<i>Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in jos, Nigeria</i>	Estudio de cohorte retrospectivo	110	No asociación al sexo
Abera W Etiopía ⁽¹⁹⁾	2016	<i>Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro zone, South Ethiopia: A cohort study. Int J of mycobacteriology.</i>	Estudio prospectivo	124	No asociación al sexo
Donoso G.F Chile ⁽²⁰⁾	2013	<i>Frecuencia y factores asociados a daño hepático inducido por medicamentos en tratamiento antituberculosis</i>	Estudio de cohorte retrospectivo	1249	No asociación al sexo

Edad

Autor	Año	Título	Diseño	Muestra	Resultado
Singla R India ⁽²¹⁾	2010	<i>Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity</i>	Estudio caso-control prospectivo	175	Asociación con edad
Babalik A Turquía ⁽¹⁷⁾	2012	<i>Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment.</i>	Estudio retrospectivo	1443	Asociación
Donoso G.F Chile ⁽²⁰⁾	2013	<i>Frecuencia y factores asociados a daño hepático inducido por medicamentos en tratamiento antituberculosis</i>	Estudio de cohorte retrospectivo	1249	No asociación
Huiru A China ⁽¹⁵⁾	2013	<i>The clinical characteristics of anti-tuberculosis drug induced liver injury in 2457 hospitalized patients with tuberculosis in China</i>	Estudio retrospectivo	2457	No asociación
Abera W Etiopía ⁽¹⁹⁾	2016	<i>Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro zone, South Ethiopia: A cohort study. Int J of mycobacteriology</i>	Estudio prospectivo	124	No asociación
El Bouazzi O Marruecos ⁽²²⁾	2016	<i>First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors. PanAfrican Medical Journal</i>	Estudio retrospectivo	142	No asociación
Isa SE Nigeria ⁽¹⁸⁾	2016	Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in jos, Nigeria.	Estudio de cohorte retrospectivo	110	No asociación

Malnutrición

Autor	Año	Título	Diseño	Muestra	Resultados
Han X.Q China ⁽²³⁾	2017	<i>Prevalence and risk factors associated with adverse drug reactions among previously treated tuberculosis patients in China</i>	Estudio retrospectivo	354	Asociación
Singla R India ⁽²¹⁾	2010	<i>Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity</i>	Estudio caso-control prospectivo	175	Asociación
Abera W Etiopía ⁽¹⁹⁾	2016	<i>Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro zone, South Ethiopia: A cohort study</i>	Estudio de cohorte prospectivo	124	No asociación
El Bouazzi O Marruecos ⁽²²⁾	2016	<i>First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors</i>	Estudio retrospectivo	142	No asociación

VIH

Autor	Año	Título	Diseño	Muestra	Resultado
Magalhaes N Brasil ⁽²⁴⁾	2010	<i>Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity</i>	Estudio caso control	162 (30 VIH +, 132 VIH-)	Asociación de VIH con hepatotoxicidad

Hepatitis

Autor	Año	Título	Diseño	Muestra	Resultado
Nader L.A Brasil ⁽²⁵⁾	2010	<i>Hepatotoxicity due to rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in patients with tuberculosis: is anti HCV a risk factor?</i>	Estudio de cohortes	534	Asociación de VHC
Vilariça A.S Portugal ⁽¹⁶⁾	2010	<i>Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: severity and risk factors</i>	Estudio retrospectivo	1400	Asociación de VHC y VHB
Lomtadze N Estados Unidos ⁽²⁶⁾	2013	<i>Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis</i>	Estudio de cohortes	326	Asociación de VHC
Mo P China, Estado Unidos ⁽²⁷⁾	2014	<i>Prevalence, drug induced hepatotoxicity, and mortality among patients multi infected with HIV, tuberculosis and hepatitis virus</i>	Estudio de casos y controles	1415	No asociación VHC, asociación VHB
Kim WS Corea del Sur ⁽²⁸⁾	2016	<i>Hepatitis C and not hepatitis B virus is a risk factor for anti tuberculosis drug induced liver injury</i>	Estudio retrospectivo	379	Asociación VHC, no asociación VHB
Costi C Brasil ⁽¹¹⁾	2016	<i>Prevalence of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus in a group of patients newly diagnosed with active tuberculosis in Porto Alegre, Southern Brazil</i>	Estudio transversal	669	Asociación VHC

NAT 2

Autor	Año	Título	Diseño	Muestra	Resultados
Lee S.W Taiwán ⁽³¹⁾	2010	<i>NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to first-line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis</i>	Estudio prospectivo	140	Asociación de NAT 2
Sistanizad M Irán ⁽³⁷⁾	2011	<i>Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Iranian Tuberculosis Patients: Role of Isoniazid Metabolic Polymorphism</i>	Estudio transversal prospectivo	50	Asociación de NAT 2
Teixeira RL Brasil ⁽³⁷⁾	2011	<i>Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients</i>	Estudio caso control prospectivo	167	Asociación de NAT 2
Sotsuka T Japón ⁽³⁹⁾	2011	<i>Association of isoniazid- metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients</i>		144	Asociación NAT 2
Santos N Brasil ⁽⁴⁰⁾	2013	<i>N-acetyl transferase 2 and cytochrome P450 2E1 genes and isoniazid-induced hepatotoxicity in Brazilian patients</i>	Estudio prospectivo	270	Asociación NAT 2
Rana S.V India ⁽⁴¹⁾	2014	<i>N-acetyltransferase 2, cytochrome P4502E1 and glutathione S-transferase genotypes in antitubercular treatment-induced hepatotoxicity in North Indians</i>	Estudio prospectivo	300	Asociación NAT 2
Xiang Y China ⁽⁴²⁾	2014	<i>The incidence of liver injury in Uyghur patients treated for TB in Xinjiang Uyghur autonomous region, China, and its association with hepatic enzyme polymorphisms nat2, cyp2e1, gstm1 and gstt1</i>	Estudio transversal	2244	Asociación NAT 2

Brito TC Brasil ⁽³⁰⁾	2014	<i>Polymorphisms in CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity</i>	Estudio prospectivo	245	Asociación NAT 2
Feng FM China ⁽³²⁾	2014	<i>Genetic polymorphisms in metabolic enzymes and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatic injury</i>	Estudio caso-control prospectivo	173	Asociación NAT 2
Mushiroda T Japón ⁽³³⁾	2016	<i>Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients</i>	Estudio caso-control prospectivo	366	Asociación NAT 2
Perwitasari D Indonesia ⁽³⁴⁾	2016	<i>Genotype polymorphisms of nat2 and cyp2e1 genes associated with drug induced liver injury (dili) in Indonesian tuberculosis patients</i>	Estudio de cohorte prospectivo	57	Asociación NAT 2
Perwitasari D Indonesia ⁽³⁵⁾	2018	<i>Polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST, and HLA related to drug-induced liver injury in Indonesian tuberculosis patients</i>	Estudio de cohortes prospectivo	207	Asociación NAT 2
Kar P India ⁽³⁶⁾	2019	<i>Clinical and molecular risk factors of anti-tubercular therapy induced hepatitis</i>	Estudio caso-control	100	Asociación NAT 2

CYP 2E1 (p450)

Autor	Año	Título	Diseño	Muestra	Resultados
Lee S.W Taiwán ⁽³¹⁾	2010	<i>NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to first-line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis</i>	Estudio prospectivo	140	Asociación de CYP2E1
Wang T China ⁽²⁹⁾	2010	<i>Genetic polymorphisms of cytochrome P450 and glutathione S-transferase associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese tuberculosis patients.</i>	Estudio caso-control	309	Asociación de CYP 2E1
Teixeira RL Brasil ⁽³⁸⁾	2011	<i>Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients</i>	Estudio caso-control, retrospectivo	167	No asociación de CYP 2E1
Tang S China ⁽⁴⁷⁾	2013	<i>Cytochrome P450 2E1 Gene Polymorphisms/Haplotypes and Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatitis in a Chinese Cohort</i>	Estudio prospectivo	4488	No asociación CYP 2E1
Santos N Brasil ⁽⁴⁰⁾	2013	<i>N-acetyl transferase 2 and cytochrome P450 2E1 genes and isoniazid-induced hepatotoxicity in Brazilian patients</i>	Estudio prospectivos	270	Asociación de CYP 2E1
Sharma S.K India ⁽⁴⁶⁾	2014	<i>Genetic polymorphisms of CYP 2E1 and GSTM1 loci and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity</i>	Estudio prospectivo	113	No asociación de CYP 2E1

Rana S.V India ⁽⁴¹⁾	2014	<i>N-acetyltransferase 2, cytochrome P4502E1 and glutathione S-transferase genotypes in antitubercular treatment-induced hepatotoxicity in North Indians</i>	Estudio prospectivo	300	No asociación de CYP 2E1
Brito T.C Brasil ⁽³⁰⁾	2014	<i>Polymorphisms in CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity</i>	Estudio prospectivo	245	No Asociación de CYP2E1
Feng F China ⁽³²⁾	2014	<i>Genetic polymorphisms in metabolic enzymes and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatic injury</i>	Estudio caso-control prospectivo	173	Asociación de CYP2E1
Perwitasari D Indonesia ⁽³⁴⁾	2016	<i>Genotype polymorphisms of nat2 and cyp2e1 genes associated with drug induced liver injury (dili) in indonesian tuberculosis patients</i>	Estudio de cohorte prospectivo	57	Asociación de CYP 2E1
Gogtay N.J India, Fiji ⁽⁴⁵⁾	2016	<i>Evaluation of cytochrome P4502E1 polymorphisms in healthy adult Western Indians and patients with antituberculous drug-induced hepatotoxicity</i>	Estudio caso-control	153	No asociación de CYP2E1
Perwitasari D Indonesia ⁽³⁵⁾	2018	<i>Polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST, and HLA related to drug-induced liver injury in Indonesian tuberculosis patients</i>	Estudio de cohortes prospectivo	207	No asociación de CYP2E1
Santos E.A Brasil ⁽⁴⁴⁾	2019	<i>Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST</i>	Estudio de cohortes prospectivo	49	Asociación de CYP2E1

GSTM1 y GSTT1

Autor	Año	Título	Diseño	Muestra	Resultados
Wang T China ⁽²⁹⁾	2010	<i>Genetic polymorphisms of cytochrome P450 and glutathione S-transferase associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese tuberculosis patients</i>	Estudio caso control prospectivo	215	No asociación GSTM1
Monteiro T.P Brasil ⁽⁴⁹⁾	2012	<i>The roles of GSTM1 and GSTT1 null genotypes and other predictors in anti-tuberculosis drug-induced liver injury</i>	Estudio de cohortes prospectivo	177	No asociación GSTM1 y no asociación GSTT1
Gupta V.H India ⁽⁴⁸⁾	2013	<i>Association of GST null genotypes with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity in Western Indian population</i>	Estudio caso control prospectivo	296	Asociación GSTM1 y GSTT1 están significativamente asociados con una mayor susceptibilidad a la hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos
Feng F China ⁽³²⁾	2014	<i>Genetic polymorphisms in metabolic enzymes and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatic injury</i>	Estudio caso-control prospectivo	173	Asociación GSTM1 y no asociación GSTT1
Santos E.A Brasil ⁽⁴⁴⁾	2019	<i>Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST</i>	Estudio de cohortes prospectivo	49	Asociación GSTT1
Kar P India ⁽³⁶⁾	2019	<i>Clinical and molecular risk factors of anti-tubercular therapy induced hepatitis</i>	Estudio caso-control	100	Asociación GSTM1 y asociación GSTT1
Teixeira RL Brasil ⁽³⁸⁾	2011	<i>Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients</i>	Estudio caso-control, retrospectivo	167	No asociación de GSTM1 y GSTT1

Discusión

1- Sexo como factor de riesgo

Se plantea que en las mujeres la toxicidad es mayor, vinculado a la mayor actividad enzimática de la citocromo P450 quien es responsable de la metabolización de los fármacos a nivel hepático, esto determina variaciones farmacocinéticas, como es un estado de acetilación más lenta que explica la hepatotoxicidad aumentada ^(7, 14).

Si bien todos los trabajos analizados refieren en sus antecedentes que el sexo femenino está asociado con el desarrollo de hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos, únicamente los estudios de Wang J.Y ⁽¹⁴⁾ y Hui A ⁽¹⁵⁾ lo demuestran. En el primero de ellos se plantea que el riesgo de hepatotoxicidad puede deberse a que, en las mujeres, la actividad de CYP3A (enzima más abundante de la familia P450) es 24% más frecuente que en los hombres, ocasionando en su función mayor cantidad de intermediarios tóxicos. El segundo trabajo destaca que los resultados encontrados pueden estar asociados con la selección de casos y número de muestras, más que con la relación entre género y hepatotoxicidad.

Si bien, estos trabajos recogen un número importante de pacientes (2817), debemos destacar que ambos proceden de Asia; pudiendo ser éste un factor a considerar al momento de analizar los resultados encontrados por los mismos.

En contraposición, los restantes trabajos, también con un importante número de pacientes (4326), pero provenientes de Europa como son los de Vilarica A.S ⁽¹⁶⁾, Babalik A ⁽¹⁷⁾, de África los de Isa S.E ⁽¹⁸⁾ y Abera W ⁽¹⁹⁾ y de América del Sur – Chile por Donoso G.F ⁽²⁰⁾ no encuentran esta relación.

2- Edad como factor de riesgo

Se ha mencionado mucho sobre la influencia de la edad avanzada como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad. Los cambios fisiológicos del hígado tras el paso de los años (menor masa hepática total, disminución en el flujo sanguíneo hepático, etc.) pueden ser importantes para incrementar la susceptibilidad hepática a los fármacos. Esto ocasiona menor actividad y cantidad de enzimas microsomaes hepáticas, que ocasiona menor biotransformación del fármaco, en este grupo de pacientes. Asimismo, hay menor síntesis de los factores protectores de la hepatotoxicidad como son las vitaminas antioxidantes y glutatión ^(7,14).

En líneas generales y mayoritariamente, los trabajos analizados muestran que no existe asociación entre la presencia de hepatotoxicidad y la edad; sin embargo, existen importantes diferencias en la definición de esta variable, por lo que detallaremos los hallazgos de éstos.

Dos trabajos encontraron asociación entre la edad y la presencia de hepatotoxicidad. El artículo de Singla R ⁽²¹⁾, mostró que el daño hepático inducido por el tratamiento antituberculoso fue más frecuente en pacientes de edad avanzada; sin embargo, el rango etario en que se encontró tal asociación significativa era de 35 a 65 años en comparación con adultos más jóvenes. En el trabajo de Bablik A ⁽¹⁷⁾ se encuentra que la hepatotoxicidad es más común en pacientes mayores de 40 años. El trabajo aclara que en el análisis de regresión logística el único factor de riesgo asociado significativamente con el desarrollo de hepatotoxicidad fue la presencia de comorbilidades y plantea que la mayor incidencia de ésta en la edad avanzada puede ser secundario a la mayor prevalencia de trastornos comórbidos, así como el uso de medicamentos adicionales en este grupo de edad.

Los siguientes trabajos no encontraron asociación entre la edad y la presencia de hepatotoxicidad. El trabajo de Donoso G.F ⁽²⁰⁾ con una edad de corte de 50 años utiliza un valor de p marginal. Huirí An ⁽¹⁵⁾ diferencia dos grupos de pacientes, con un punto de corte de 60 años, y si bien no encuentra diferencias entre ambos grupos, plantea que en el grupo de edad avanzada se habían tomado “medidas protectoras” como la disminución de la dosis de los fármacos antituberculosas y la aplicación de drogas hepatoprotectoras. El Bouazzi O ⁽²²⁾ utiliza como edad media del estudio $48,1 \pm 19$ años y en el de Isa S.E ⁽¹⁸⁾ el punto de corte son los 40 años, mientras que el trabajo de Abera W ⁽¹⁹⁾ plantea en la discusión que en los artículos donde sí hubo asociación podría explicarse por el hecho de que las edades utilizadas para categorizar los grupos de pacientes jóvenes y mayores fue diferente.

3- Malnutrición como factor de riesgo

La deprivación de proteínas disminuye la cantidad y actividad de los citocromos P450. Asimismo, hay una disminución de las reservas de glutatión a nivel hepático lo que hace a las células más vulnerables a las lesiones oxidativas ⁽⁷⁾.

El peso corporal de los pacientes con TB es uno de los elementos que se consideran al momento de determinar la dosis de fármacos antituberculosos que recibirán, vinculado esto a la toxicidad que los mismos ocasionan.

Los trabajos de El Bouazzi O ⁽²²⁾ y de Abera W ⁽¹⁹⁾ no encuentran asociación entre la malnutrición y la presencia de hepatotoxicidad, aunque este último aclara que la mayoría de los pacientes incluidos en su estudio no estaban desnutridos.

Hay dos trabajos que sí confirman tal asociación, el artículo de Singla R ⁽²¹⁾ concluyó que la malnutrición definida como un $IMC < 20 \text{ kg/cm}^2$ y la hipoalbuminemia basal son predictores independientes de hepatotoxicidad; y el trabajo de Han X.Q ⁽²³⁾ es concordante con estos hallazgos

encontrando que pacientes con bajo peso corporal logran concentraciones sanguíneas de fármacos más elevadas y mayores efectos adversos vs pacientes con peso mayor a 50 Kg.

4- VIH como factor de riesgo

Sólo un trabajo se encontró respecto a este ítem, que demuestra la asociación entre hepatotoxicidad por el tratamiento antituberculoso y la presencia de VIH. Se estudian 162 pacientes con tuberculosis. En 23/30 pacientes con VIH se constató la presencia de hepatotoxicidad vs 60/132 pacientes sin VIH ⁽²⁴⁾.

No se incluyeron en esta revisión 10 artículos que analizaban la presencia de hepatotoxicidad en pacientes coinfectada VIH/TB dado que no eran tipo caso-control. Pero vale mencionar que, en los mismos, se encontraba una fuerte asociación en la presencia de hepatotoxicidad, pero sin determinar si la misma es debida a la combinación de fármacos antituberculosos con la terapia antirretroviral (TARV) o a las propias comorbilidades del VIH.

5- VHC y VHB como factor de riesgo

En general, la presencia de enfermedad hepática subyacente no parece ser un factor de riesgo de hepatotoxicidad, excepto para determinadas situaciones específicas como el tratamiento antituberculoso en pacientes con VIH, coinfectados con VHB y/o VHC. La presencia de un caso de hepatotoxicidad será de mayor gravedad en un paciente con enfermedad hepática de base, fundamentalmente cuando existe una disminución de la reserva funcional hepática ^(7,14).

Todos los trabajos analizados demuestran la asociación entre la presencia de hepatotoxicidad y la existencia de VHC y/o VHB.

El trabajo de Nader L.A ⁽²⁵⁾ estudió 534 pacientes, de los cuales 33.3% tenían VHC. Se encontró la presencia de hepatotoxicidad en el 8.8%. La diferencia fue significativa entre ambos grupos de pacientes (14% de los pacientes con VHC vs 6.2% sin VHC). El estudio realizado por Lomtadze N ⁽²⁶⁾ encuentra una prevalencia de hepatotoxicidad del 18.8% en el grupo de pacientes con VHC.

En concordancia, el trabajo de Mo P ⁽²⁷⁾ encuentra que la hepatotoxicidad es más común en el grupo de pacientes con VHB y VHC, teniendo mayor probabilidad de desarrollar la misma los pacientes con elevada carga viral. Recomendando el screening de estas patologías al momento de diagnóstico de la TB.

Hallazgos similares son publicados por Vilariça A.S ⁽¹⁶⁾ y Costi C ⁽¹¹⁾ encontrando mayor prevalencia de hepatotoxicidad en los pacientes con VHC tratados con fármacos antituberculosos.

En el artículo de Kim W.S ⁽²⁸⁾ la incidencia de hepatotoxicidad fue significativamente mayor en los pacientes con VHC pero no en los pacientes con VHB, en comparación con el grupo de pacientes

sin coinfecciones virales. El artículo concluye que la presencia de VHB y VHC son factores de riesgo independientes para la presencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos.

6- Polimorfismos genéticos como factor de riesgo

La resistencia y efectos adversos/tóxicos de los fármacos antituberculosos son un factor importante que influye en la supervivencia de los pacientes con tuberculosis y en la eficacia terapéutica. Aunque se desconoce el mecanismo final de la hepatotoxicidad, se cree que la misma está estrechamente asociado con las enzimas metabolizadoras de fármacos ⁽²⁹⁾.

La hepatitis tóxica inducida por los fármacos antituberculosos se ha relacionado con el polimorfismo en genes que codifican enzimas metabolizadoras de estos fármacos. N- acetiltransferasa 2 (NAT2), citocromo P450 2E1 (CYP2E1) acetiltransferasa 2 y glutatión- transferasa (loci GSTM1 y GSTT1) están involucrados en el metabolismo de la isoniacida, el fármaco más tóxico para el tratamiento de la TB ⁽³⁰⁾.

6.1- Polimorfismo de NAT2

Se presentan los resultados de 13 artículos, todos de tipo prospectivos, sobre un total de 4463 pacientes realizados en pacientes provenientes de Asia y Brasil. Todos ellos concluyen que el acetilador lento de NAT2 es un factor de riesgo para la hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos.

El artículo de Lee S.W ⁽³¹⁾ concluye que NAT2 exhibe un polimorfismo hereditario, que los fenotipos individuales se clasifican en rápidos, intermedios o lentos según su actividad de acetilación. Siendo este último el responsable de la hepatotoxicidad vinculado al uso de isoniacida.

Igual hallazgo se constatan en los trabajos de Feng ⁽³²⁾, Brito T.C ⁽³⁰⁾, Mushiroda T ⁽³³⁾, ambos artículos de Perwitasari D en 2016 ⁽³⁴⁾ - 2018 ⁽³⁵⁾ y Kar P ⁽³⁶⁾ donde el perfil de acetilador lento NAT2 es un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos.

Los artículos de Sistanizad M ⁽³⁷⁾ realizado en Irán y Teixeira RL ⁽³⁸⁾ realizado en Brasil destacan que la incidencia de niveles elevados de transaminasas es significativamente mayor en los pacientes con acetilación lenta, encontrando que el NAT2 acetilador lento es un factor de riesgo, no solo por acetilar más lentamente la isoniacida, sino también la acetilhidrazina (precursor inmediato de tóxicos intermediarios diacetilhidrazina), siendo la concentración sérica de hidrazina significativamente mayor en los acetiladores lentos.

El artículo de Sotsuka T ⁽³⁹⁾ encuentra resultados similares con respecto a las concentraciones séricas de isoniacida y sus metabolitos en suero entre los distintos fenotipos de NAT2. Las concentraciones de isoniacida en orden de frecuencia fueron acetiladores lentos > intermedio > rápido.

Se pudo vincular a la concentración de isoniacida en suero y el valor de las transaminasas, siendo ambos mayores en los pacientes con fenotipo acetilador lento de NAT2.

La evidencia presentada en este estudio sugiere que una dosis segura de isoniacida para pacientes con fenotipos de acetilador lento deben ser menores que la dosis que generalmente se recomiendan.

El artículo de Santos N ⁽⁴⁰⁾ publicado en el 2013, da un paso más al encontrar que las alteraciones fenotípicas están vinculadas al alelo *5. Además, se indica que el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fue significativamente mayor en individuos que portaban dos alelos de acetilación lenta.

El estudio de Rana S ⁽⁴¹⁾ observó que los alelos NAT2 4/4, 4/5 y 4/7 (acetiladores rápidos) no fueron significativamente diferentes en los pacientes con hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos en comparación con el grupo de no hepatotoxicidad, mientras que NAT2 5/7 y 6/7 (acetiladores lentos) fueron significativamente más altos en pacientes con hepatotoxicidad en comparación con el grupo que no tuvo hepatotoxicidad. Esto indica que los acetiladores lentos son más propensos a desarrollar hepatotoxicidad que los acetiladores rápidos.

Xiang Y ⁽⁴²⁾ llega a la misma conclusión en su estudio, donde afirma que el polimorfismo de NAT2*5 son los alelos predominantes con actividad acetiladora lenta.

6.2- Polimorfismo P450

La mayoría de los agentes farmacológicos sufren a nivel hepático biotransformación y/o detoxificación. Aunque el metabolismo de los fármacos generalmente resulta en productos inactivos, la detoxificación usando el sistema de la citocromo P450 puede dar lugar a metabolitos activos y potencialmente tóxicos ⁽⁴³⁾.

Tal es el caso de la isoniacida, que es inicialmente metabolizada a acetyl-isoniacida a través de la N-acetiltransferasa, seguida se hidroliza a acetylhidrazina, que es posteriormente oxidada en intermediarios hepatotóxicos por la citocromo P450. Hay 27 familias de genes responsables de las enzimas citocromo P450. La subfamilia CYP2E1 está involucrada en el metabolismo de la isoniacida, el fármaco más tóxico en el tratamiento de la TB ⁽³⁰⁾.

Se han propuesto que la gran variabilidad genética de la subfamilia CYP2E1 es la responsable de la presencia de hepatotoxicidad a la isoniacida, son numerosos los estudios que en los últimos años se han desarrollado con el propósito de dar luz sobre este tema. Sin embargo, los resultados de éstos son controvertidos.

En la presente revisión se analizaron 13 artículos, 6 de ellos encuentran una asociación entre la presencia de hepatotoxicidad en el tratamiento por TB y la presencia de polimorfismo genético de citocromo P450. Se trata de artículos prospectivos, con un total de 728 pacientes, provenientes de dos zonas geográficas muy definidas: oriente asiático y Brasil. En oposición, 7 artículos sobre un total de 5673 pacientes, de igual zona geográfica y también de carácter prospectivo no demuestran tal asociación.

El artículo de Lee S.W ⁽³¹⁾ con 140 pacientes concluye que los individuos homocigotos CYP2E1 c1/c1 son propensos a desarrollar hepatotoxicidad más grave que otros genotipos heterocigotos c1/c2 y homocigotos c2/c2. Los resultados mostraron que 45/140 pacientes desarrollaron hepatotoxicidad, siendo los pacientes homocigotos c1/c1 quienes tenían un nivel de AST sérica media más alta y mayor probabilidad de tener niveles de AST sérica mayor a tres veces el valor superior normal que los pacientes heterocigotos c1/c2 o los homocigotos c2/c2 durante los primeros dos meses de tratamiento antituberculoso, con mayor probabilidad de desarrollar formas graves.

El trabajo de Feng F ⁽³²⁾ con 173 pacientes afectados de TB, plantea que, bajo la acción inhibitoria de la isoniacida, la actividad enzimática del CYP2E1 “wild type” es más alta que la correspondiente a la tipo mutante, generando este aumento del metabolismo una mayor hepatotoxicidad. Sin embargo, los autores destacan que no ha habido unanimidad en dicha conclusión al analizar estudios nacionales e internacionales, debido a las aparentes diferencias raciales.

Wang T ⁽²⁹⁾ en un trabajo de 309 pacientes concluye que el CYP2E1 y los polimorfismos genéticos pueden ser un factor de riesgo independiente para hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos (ADIH) y pueden usarse para evaluar la susceptibilidad a ADIH; aunque aclara que se requieren estudios con muestras de mayor tamaño.

Perwitasari D ⁽³⁴⁾ publicó en 2016 un estudio de 56 pacientes cuyos resultados respaldan la evidencia de que ciertos genotipos del CYP2E1 podrían causar daño hepático inducido por drogas; sin embargo, un estudio posterior del mismo autor no demuestra tal asociación.

En 2013 Santos N ⁽⁴⁰⁾ estudia 270 pacientes procedentes de la Amazonia brasileña, cuya población se distingue por ser altamente mixta, compuesta por europeos (principalmente portugueses), africanos y nativos brasileños, encontrando que la prevalencia de hepatotoxicidad fue del 6.5%. Como responsable de la misma reportan la acetilación lenta y que la misma está vinculada con la presencia del haplotipo salvaje CYP2E1, siendo estos hallazgos estadísticamente significativos.

También de origen brasilero es el trabajo de Santos E.A ⁽⁴⁴⁾ publicado en 2019 que encuentra una asociación significativa entre la presencia del alelo variante c a la presencia de hepatotoxicidad.

En contraposición, como se hizo referencia previamente, Perwitasari D ⁽³⁵⁾ en 2018 y con 207 paciente encuentra que la prevalencia del genotipo homocigoto c1/c1 es del 70%, por debajo de la encontrada en la población europea o brasileña; justificando que esta es la razón por la que no encuentra asociación entre el daño hepático inducido por fármacos antituberculosos y el polimorfismo de CYP2E1. Iguales resultados concluye Gogtay N.J ⁽⁴⁵⁾ en población de la misma etnia.

El artículo de Brito T.C ⁽³⁰⁾ realizado en Brasil, encuentra que las frecuencias de polimorfismos enzimáticos CYP2E1 son similares a los encontrados en Europa y americanos de ascendencia europea, siendo superiores a los hallados en población asiática. Se reporta que las variantes más frecuentes fueron la salvaje 1a/1a en posición -1053 (85.7%) y la misma en posición -1293 (84.9%). Si bien las mismas están asociadas con mayor actividad enzimática y alta producción de hepatotoxinas, no se logró demostrar en esta población de pacientes la presencia de mayor prevalencia de hepatotoxicidad vs los pacientes con otras variantes genéticas.

Sharma S.K ⁽⁴⁶⁾ estudia en 113 pacientes la región reguladora RsaI de la transcripción de la CYP2E1 (genotipo c2/c2), no encontrando asociación entre alteraciones de la misma y la presencia de hepatotoxicidad farmacológica.

En igual sintonía está el trabajo de Rana S.V ⁽⁴¹⁾ sobre 300 pacientes que analiza los tres genotipos de CYP2E1 (c1/c1, c1/c2, c2/c2) utilizando RsaI como enzima de restricción que no encuentra asociación entre el genotipo y la presencia de hepatotoxicidad, sin embargo, en este estudio el genotipo más frecuente en pacientes que si la desarrollaron fue el c1/c2 y c2/c2 aunque tal diferencia no fue de significación estadística.

Tang S ⁽⁴⁷⁾ en el trabajo más numeroso con 4488 pacientes chinos, tampoco pudo confirmar una asociación positiva de polimorfismos genéticos de CYP2E1 RsaI y CYP2E1 DraI con hepatotoxicidad inducida por fármacos en pacientes chinos con TB.

Texeira RL ⁽³⁸⁾ en 2011 publicó un estudio realizado en Brasil a cerca de CYP2E1, que muestra la relación entre la variación del genotipo y el riesgo de desarrollar efectos adversos a los fármacos. En dicho estudio, se encontró un solo individuo con genotipo CYP2E1 mutante entre los 167 pacientes incluidos en este estudio sin asociación entre los genotipos CYP2E1 y aparición de efectos secundarios hepáticos. La discrepancia entre estos resultados puede deberse a las diferencias en las frecuencias de alelos naturales CYP2E1 *1A y mutantes CYP2E1 *5 entre individuos brasileños. Por lo tanto, se requieren más estudios con número mayor de pacientes para lograr evaluar mejor la relación entre los genotipos CYP2E1 y las reacciones adversas durante el tratamiento de la tuberculosis.

6.3- Polimorfismo de enzimas GST

GST es una superfamilia de enzimas metabólicas de fármacos que incluye varios tipos de isoenzimas cuyas funciones principales son catalizar y desoxidar el glutatión y los compuestos electrofílicos de estructura química versátil mediante la conversión de compuestos electrofílicos polares en compuestos hidrofílicos no polares para su eliminación, teniendo un papel en la desintoxicación ⁽³²⁾. GSTM1 y GSTT1 son polimorfismos comunes, las frecuencias de los genotipos nulos de ambas entre diferentes razas y en regiones geográficas, oscilan entre 21 al 100% y entre 11 al 64.4% respectivamente ⁽³²⁾.

Cuando hay una mutación de delección en genes homocigotos de los mismos, la enzima correspondiente pierde actividad, lo que se postula aumenta la hepatotoxicidad inducida por los fármacos antituberculosos ⁽³²⁾.

El artículo publicado por Gupta V.H ⁽⁴⁸⁾ en el 2013, concluye que la GSTM1 y los genotipos nulos combinados de GSTM1 y GSTT1 están significativamente asociados con una mayor susceptibilidad a dicha hepatotoxicidad.

Feng F ⁽³²⁾ sobre 173 casos encontró vinculación entre la presencia de hepatotoxicidad con el genotipo nulo GSTM1, pero no encontró diferencia estadística en la distribución de los polimorfismos del locus del gen GSTT1 entre los grupos casos y control.

El estudio brasilero de Santo E.A ⁽⁴⁴⁾, encuentra que en el grupo que presenta hepatotoxicidad, la incidencia de genotipo nulo GSTT1 es cuatro veces mayor, mientras que el grupo donde no hubo toxicidad prevalecía el genotipo nulo de GSTM1. Aunque la variación encontrada en la frecuencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos según los genes GST fue pequeña.

Kar P ⁽³⁶⁾ en 2019 concluye que existe asociación significativa de la combinación de mutación nula GSTM1 y GSTT1 vinculada a la hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos.

En contraposición a los artículos antes mencionados, el artículo de Wang T ⁽²⁹⁾ hace referencia a que la población con genotipo GSTM1 de mutación nula tiene mayor susceptibilidad a hepatotoxicidad, pero sin asociación significativa; lo mismo concluye el artículo de Monteiro T.P ⁽⁴⁹⁾ publicado en 2012 donde con una prevalencia de genotipo nulo del 31% para GSTM1 y del 22% para GSTT1, no se comprueba asociación con la presencia de éstos y hepatotoxicidad hepática en pacientes tratados por TB.

Conclusiones

Como principales conclusiones de esta revisión se destaca que el análisis de la variable sexo no demostró que las mujeres fuesen más susceptible a la presencia de hepatotoxicidad.

En cuanto a la variable edad, si bien no se demostró que los pacientes mayores tuvieran un riesgo aumentado de hepatotoxicidad, la gran variabilidad de los trabajos analizados en los puntos de corte utilizados para definir el “paciente joven” determina que no sea posible desterrar la premisa que marca el inicio de la revisión.

Con respecto a la malnutrición, tampoco se demostró en los artículos analizados que los pacientes desnutridos tuvieran mayor riesgo de hepatotoxicidad. Debemos indicar que tampoco existe en este caso uniformidad en la definición de la variable en los distintos trabajos ya que algunos utilizan el peso, otros el IMC y finalmente algunos la determinación de albúmina sanguínea.

En cuanto al VIH como factor de riesgo, no se encontraron suficientes artículos que pongan en contraposición la población VIH positiva y VIH negativa coinfectados con tuberculosis para valorar el desarrollo de hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos en cada grupo, por lo que no es posible sacar conclusiones sobre este punto.

Respecto a la coinfección de hepatitis y tuberculosis, es posible concluir que la infección del VHC y la coinfección VHB/VHC, son factores de riesgo independientes para la lesión hepática inducida por terapia antituberculosa. No existe suficiente evidencia para concluir si sucede lo mismo en los casos que sólo tengan VHB.

Si bien la prevalencia de hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis y VHC/VHB es mayor que en la población general, dicha coinfección no corresponde a una contraindicación para el tratamiento estándar de la enfermedad, sin embargo, si se justifica la realización de screening de estas patologías al momento del diagnóstico de TB sabiendo que tendrán un riesgo aumentado de efectos adversos.

El importante número de artículos encontrados analizando los distintos polimorfismos demuestra la importancia que esta variable está teniendo en el análisis de hepatotoxicidad farmacológica en general y en particular por antituberculosos.

Es así, que cuando se analiza el polimorfismos NAT2, se concluye que los pacientes acetiladores lentos son más susceptibles al desarrollo de hepatotoxicidad.

Este hallazgo fortalece la propuesta de ajustar la dosis de isoniacida basada en el estado acetilador, con una dosis más baja del fármaco en los pacientes acetiladores lentos, buscando reducir el riesgo de efectos adversos.

En relación al CYP2E1, el mismo no fue asociado significativamente a hepatotoxicidad en el tratamiento antituberculoso, aunque posiblemente falten estudios más exhaustivos para llegar a conclusiones certeras.

Por último, en cuanto al polimorfismo GSTM y GSTT los hallazgos de la revisión fueron controvertidos debido a que los artículos de investigación incluidos tuvieron conclusiones opuestas por lo cual será necesario continuar investigando en este campo.

No podemos dejar de mencionar que la gran mayoría de los trabajos realizados sobre polimorfismo provienen de pacientes de regiones asiáticas o de medio oriente, pudiendo estar los mismos influenciados por la etnia. Consideramos que sería interesante contar con trabajos que incluyan pacientes de otras razas.

Bibliografía

- 1) Comisión honoraria para la lucha antituberculosa y enfermedades prevalentes, Ministerio de Salud Pública. UdelaR- Facultad de Medicina. “Guía nacional para el manejo de la tuberculosis” 2016
- 2) Golemba A S, Ferreyra F G E, Martearena R E, Achinelli F R, Rovai G B. Hepatotoxicidad medicamentosa y tuberculosis en un hospital del noreste argentino: estudio transversal- *Medwakeup*. 2015 (4): e6135
- 3) *Global tuberculosis report 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 4) Montano A, Arrieta F, Contrera M. Informe tuberculosis 2018 Uruguay.
- 5) Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev. Clin Med Fam*. 2010; 3 (3): 177-191
- 6) Jeong, I., Park, J.-S., & Cho, Y.-J. (2015). Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels. *The Korean Academy of Medical Sciences*. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.2.167>
- 7) Encinas Sotillos A, Pullido Izquierdo L, Fernández Azuela M, Cano López JM. Factores asociados a la hepatotoxicidad por fármacos. *Medicina Integral*. 2001; 3 (9): 390-394
- 8) OMS. ¿Qué es la malnutrición?. Junio 2016. Disponible en <https://www.who.int/features/qa/malnutrition/es/>
- 9) OMS. VIH/sida. 6 de julio de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- 10) Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, Vashakidze S, Sharvadze L, et al. Hepatitis C Virus Co-Infection Increases the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity among Patients with Pulmonary Tuberculosis. *PLoS ONE* 2013 (8): e83892. doi:10.1371/journal.pone.0083892
- 11) Costi C, Grandi T, Halon ML, Nunez Silva M S, Dornelles da Silva C M, Shaffer G, Goncalvez L, Jarczewski C A, Niel C, Rosa Rossetti M L. Prevalence of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus in a group of patients newly diagnosed with active tuberculosis in Porto Alegre, Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 112 (4)
- 12) Tripathi N, Mousa OY. Hepatitis B. [Updated 2020 Jun 18]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555945/>
- 13) Maulén N P, Cifuentes L. (2018). Genetic polymorphisms associated with innate immunity and to genetic susceptibility to tuberculosis. Universidad de los Andes, escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Santiago, Chile. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482018000400226>
- 14) Wang J.Y. , C.H. Liu, F.C. Hu, et al, Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load, *J. Infect*. 62 (2011) 448–455.

- 15) Hui A, Xueqiong W, Zhongyuan W, Jing X, Shaohua Z, Kun Wang. *The clinical characteristics of anti-tuberculosis drugs induced liver injury in 2457 hospitalized patients with tuberculosis in China. African journal of pharmacy and pharmacology. 2013.*
- 16) Vilariça A. S, Diogo N, André M, Pina J. *Reações adversas aos antibióticos em doentes internados: Gravidade e fatores de risco. Revista Portuguesa de Pneumologia. Vol XVI N.º 3 Maio/Junho 2010, 431-451.*
- 17) Babalik A, Arda H, Bakirc Ni, Agca S, Oruc K, Kiziltas S, Çetintas G., Çalisir H.C. *Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. Tuberk Toraks 2012; 60(2): 136-144.*
- 18) Isa SE, Ebonyi AO, Shehu NY, Idoko P, Anejo-Okopi JA, Simji G, Odesanya RU, Abah IO, Jimoh HO. *Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in jos, Nigeria. International journal of mycobacteriology. 2016 Mar;5 (1):21-6.*
- 19) Abera W, Cheneke W, Abebe G. *Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro zone, South Ethiopia: A cohort study. Int J of mycobacteriology. 2016 Mar;5 (1): 14-20 Epub 2015 Oct 30.*
- 20) Donoso G F, Capella S D, Segovia M R, Pinto I A, Roblero C JP, Peña M C, Estela P R, Alonso T F. *Frecuencia y factores asociados a daño hepático inducido por medicamentos en tratamiento antituberculosis. Gastroenterol. latinoam 2013; Vol 24, No 2: 63-66.*
- 21) Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, et al. *Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. Indian J Med Res 2010; 132: 81-6.*
- 22) El Bouazzi O , Hammi S, Bourkadi J E, Tebaa A, Tanani DS, Soulaymani-Bencheikh R, Badrane N, Bengueddour R. *Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc, Rabat, Maroc, Faculté des Sciences, Universités Ibn Tofail, Kénitra, Maroc. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors. PanAfrican Medical Journal. 2016; 25:167.*
- 23) Han, X.Q. et al. *Prevalence and risk factors associated with adverse drug reactions among previously treated tuberculosis patients in China. Biomed. Environ. Sci. 30, 139–142 (2017).*
- 24) Coca NS, Oliveira MS, Voieta I, Antunes CM, Lambertucci JR. *Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(6):624-628. doi:10.1590/s0037-86822010000600004*
- 25) Nader, L. A., & Alves de Mattos, A. *Hepatotoxicity due to rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in patients with tuberculosis: is anti HCV a risk factor?. Fundación clínica Medica Sur, 2010 (9)*
- 26) Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, Vashakidze S, Sharvadze L, et al. *Hepatitis C Virus Co-Infection Increases the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity among Patients with Pulmonary Tuberculosis. PLoS ONE 2013 (8): e83892. doi:10.1371/journal.pone.0083892*

- 27) Mo, P., Zu, Q., & Teter, C. Prevalence, drug-induced hepatotoxicity, and mortality among patients multi-infected with HIV, tuberculosis, and hepatitis virus. *International Journal of Infectious Diseases*, 2014 (28).
- 28) Kim W.S, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, et al. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):50.
- 29) Wang T, Yu HT, Wang W, Pan YY, He LX, Wang ZY. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 and glutathione S-transferase associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese tuberculosis patients. *J Int Med Res*. 2010;38(3):977-986. doi:10.1177/147323001003800324
- 30) Brito T.C, Possuelo LG, Valim ARM, et al. Polymorphisms in CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *An Acad Bras Cienc*. 2014;86(2):855-865.
- 31) Lee S W, Chung L, Huang H, Chuang T, Liou Y, Wu L. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to first-line anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(5):622–6.
- 32) Feng F, Guo M, Chen Y, Li S, Zhang P, Sun S, et al. Genetic polymorphisms in metabolic enzymes and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatic injury. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):9463–71.
- 33) Mushiroda T, Yanai H, Yoshiyama T, Sasaki Y, Okumura M, Ogata H, et al. Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients. *Hum Genome Var* 2016; 3: PMC4917605.
- 34) Perwitasari D., Noverliyanti M, Dermawan E, Mulyani U.A, Atthobari J, Wilffert B. Genotype polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 genes associated with drug induced liver injury (DILI) in Indonesian tuberculosis patients
- 35) Perwitasari D, Darmawan E, Mulyani UllyAdhi, et al. Polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST, and HLA related to drug-induced liver injury in Indonesian tuberculosis patients. *Int J Mycobacteriol*. 2018;7:380-386
- 36) Kar P, Karna R, Ruttala R, Arora S, Chakravarty A, Kumar S. Clinical and molecular risk factors of anti-tubercular therapy induced hepatitis. *J Clin Experiment Hepatol* 2019;9(2): 200-6.
- 37) Sistanizad M, Azizi E, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Gholami K, et al. (2011) Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Iranian Tuberculosis Patients: Role of Isoniazid Metabolic Polymorphism. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 10: 633–639.
- 38) Teixeira RL, Morato RG, Cabello PH, Muniz LMK, Moreira ASR, Kritski AL, et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):716–24.
- 39) Sotsuka T, Sasaki Y, Hirai S, Yamagishi F, Ueno K. Association of isoniazid- metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. *In Vivo*. 2011;25(5):803–12.

- 40) Santos N, Callegari-Jacques S, Ribeiro dos Santos A, Silva C, Vallinoto A, Fernandes D, et al. *N-acetyl transferase 2 and cytochrome P450 2E1 genes and isoniazid-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):499–504.
- 41) Rana S, Sharma S, Ola R, Kamboj J, Malik A, Morya R, et al. *N-acetyltransferase 2, cytochrome P4502E1 and glutathione S-transferase genotypes in antitubercular treatment-induced hepatotoxicity in north Indians. J Clin Pharm Ther.* 2014;39(1):91–6.
- 42) Xiang Y, Ma L, Wu W, Liu W, Li Y, Zhu X, et al. *The incidence of liver injury in Uyghur patients treated for TB in Xinjiang Uyghur autonomous region, China, and its association with hepatic enzyme polymorphisms nat2, cyp2e1, gstm1 and gstt1. PLoS One.* 2014;9(1):e85905.
- 43) Nuñez H C. *El citocromo P450 y su rol en la hepatotoxicidad inducida por drogas. Enf del Aparato Digestivo.* 1999; 2 (2): 34- 37
- 44) Santos EA, Gonçalves JCS, Fleury MK, Kritski AL, Oliveira MM, Velasque LS, et al. *Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST.BrazJInfecDis* 2019; 23(6): 381-7
- 45) Gogtay NJ, Kapileshwar SR, Shah SU, Bendkhale SR, Ramakrishna S, Sridharan K, et al. *Evaluation of cytochrome P4502E1 polymorphisms in healthy adult Western Indians and patients with antituberculous drug- induced hepatotoxicity. Indian J Pharmacol.* 2016;48(1):42.
- 46) Sharma SK, Jha B, Sharma A, Sreenivas V, Upadhyay V, Jaisinghani C, et al. *Genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTM1 loci and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18(5):588–93.
- 47) Tang S, Lv X, Zhang Y, Wu S, Yang Z, Xia Y, et al. *Cytochrome P450 2E1 gene polymorphisms/haplotypes and anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in a Chinese cohort. PLoS One.* 2013a;8(2):e57526.
- 48) Gupta V.H, Singh M, Amarapurkar DN, Sasi P, et al. (2013). *Association of GST null genotypes with anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity in Western Indian population. Ann. Hepatol.* 12: 959-965
- 49) Monteiro T.P, El-Jaick KB, Jeovanio-Silva AL, et al. *The roles of GSTM1 and GSTT1 null genotypes and other predictors in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. J Clin Pharm Ther.* 2012;37(6):712-718. doi:10.1111/j.1365-2710.2012.01368.x

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa, por la información brindada para este trabajo. De la misma forma, agradecen al centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), en especial a la profesora adjunta Dra. María Noel Tortorella por su disposición para colaborar los datos correspondientes.