



**Somos calidad,  
somos USC**

**Efectos hepatotóxicos que afectan la ALT y AST en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en medicamentos de primera línea y sus principales factores de riesgo.  
“Revisión sistemática”**

**Autor**

**Luisa Fernanda Marín Henao**

**Químico Farmacéutico**

**Director**

**John Jairo Echeverry Martínez**

**Grupo de Investigación**

**QUIBIO Grupo de Investigación en Química y Biotecnología**

**Línea de investigación**

**Investigación e Innovación en patologías tropicales**

**Facultad de Ciencias Básicas**

**Química Farmacéutica**

**Universidad Santiago de Cali**

**Santiago de Cali- Colombia**

**2026**

## IMPACTOS

Relacione los impactos que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
<b>Económico</b>	Aporte de conocimiento para optimizar los recursos en el ámbito de la salud. La evidencia sobre la estratificación de riesgos puede ser clave para disminuir los costos relacionados con el manejo de eventos adversos graves y hospitalizaciones.	Sistema integrado de salud, instituciones prestadoras de salud (IPS), aseguradoras.
<b>Responsabilidad social</b>	Contribución en salud pública. Mediante la elaboración de un documento que fomenta el uso seguro de medicamentos para una enfermedad que afecta a la comunidad, advirtiendo sobre los riesgos que enfrentan las poblaciones más vulnerables.	Pacientes con tuberculosis, sus familias, cuidadores y la comunidad en general.
<b>Científico</b>	Se lleva a cabo una revisión para generar nuevo conocimiento. En	Comunidad científica, investigadores, estudiantes y docentes de ciencias de la salud,

	este proceso, se sintetiza y consolida la evidencia científica relacionada con las lesiones hepáticas provocadas por fármacos antituberculosos, además de identificar las brechas existentes y las futuras líneas de investigación.	Grupo de Investigación de la Universidad Santiago de Cali.
<b>Indicadores de Gestión</b>	No aplica	No aplica
<b>Tecnológico</b>	No aplica	No aplica
<b>Técnico</b>	Recurso clave para mejorar la práctica clínica y farmacéutica. El trabajo ofrece evidencia sólida que apoya la creación de protocolos para una monitorización bioquímica más intensiva y la estratificación del riesgo en pacientes.	Profesionales de la salud (médicos, químicos farmacéuticos, regentes de farmacia, enfermeros).
<b>Ambiental</b>	No aplica	No aplica
<b>Social</b>	La apropiación social del conocimiento es fundamental. Se elabora un documento de consulta accesible que educa sobre la importancia de seguir el tratamiento y reconocer	Pacientes, cuidadores, y la sociedad informada sobre una enfermedad de alta prevalencia.

	los signos de alerta de hepatotoxicidad.	
<b>Cultural</b>	No aplica	No aplica

## **Efectos hepatotóxicos que afectan la ALT y AST en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en medicamentos de primera línea y sus principales factores de riesgo**

**Luisa Fernanda Marín Henao<sup>1</sup> (luisa.marin05@usc.edu.co)**

<sup>1</sup>QUIBIO, Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

### **RESUMEN**

La hepatotoxicidad provocada por medicamentos es la reacción adversa más relevante en el tratamiento de primera línea para la tuberculosis, y representa un obstáculo clave para que los pacientes continúen el tratamiento y logren resultados clínicos positivos. En este sentido, el objetivo de este trabajo fue llevar a cabo una revisión exhaustiva de la literatura sobre los efectos hepatotóxicos de la isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, centrándose en cómo afectan de manera diferente a los marcadores bioquímicos y el papel de los factores de riesgo asociados. Para ello, se utilizó un enfoque de revisión descriptiva, buscando y seleccionando de manera sistemática estudios clínicos y artículos de investigación publicados en los últimos siete años en bases de datos de alto impacto. Los resultados de la revisión confirmaron la jerarquía de toxicidad, identificando a la pirazinamida y la isoniazida como los principales responsables de un patrón de daño principalmente hepatocelular, evidenciado por aumentos significativos en las transaminasas ALT y AST. Además, se reforzó la evidencia de que factores como la edad avanzada, el género femenino, el consumo de alcohol, un bajo índice de masa corporal y la coinfección por VIH aumentan de manera cuantificable el riesgo de sufrir daño hepático. Se concluyó que es fundamental estratificar el riesgo del paciente antes de comenzar la terapia, como una estrategia clínica esencial para una monitorización bioquímica

adecuada. Por último, se destacó la limitación de los marcadores diagnósticos actuales, sugiriendo la necesidad de validar biomarcadores emergentes que permitan una detección más temprana y proactiva de la lesión hepática subclínica.

***Palabras clave:*** *Antituberculosos, factores predisponentes, lesión hepática inducida por fármacos, marcadores bioquímicos.*

### **Hepatotoxic effects affecting ALT and AST levels in the treatment of pulmonary tuberculosis with first-line medications and their main risk factors**

#### **ABSTRACT**

Drug-induced hepatotoxicity is the most significant adverse reaction in first-line treatment for tuberculosis and represents a key obstacle to patients continuing treatment and achieving positive clinical outcomes. In this regard, the objective of this study was to conduct a comprehensive review of the literature on the hepatotoxic effects of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol, focusing on how they differentially affect biochemical markers and the role of associated risk factors. To this end, a descriptive review approach was used, systematically searching for and selecting clinical studies and research articles published in the last seven years in high-impact databases. The results of the review confirmed the toxicity hierarchy, identifying pyrazinamide and isoniazid as the main culprits in a pattern of mainly hepatocellular damage, evidenced by significant increases in ALT and AST transaminases. In addition, evidence was reinforced that factors such as advanced age, female gender, alcohol consumption, low body mass index, and HIV coinfection measurably increase the risk of liver damage. It was concluded that stratifying patient risk before starting therapy is essential as a clinical strategy for adequate biochemical monitoring. Finally, the limitation of current diagnostic markers was

highlighted, suggesting the need to validate emerging biomarkers that allow for earlier and more proactive detection of subclinical liver injury.

**Keywords:** *Antituberculosis drugs, predisposing factors, drug-induced liver injury, biochemical markers.*

## HIGHLIGHTS

La revisión sistemática de la literatura ha confirmado de manera clara la jerarquía de hepatotoxicidad entre los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. Se ha identificado a la pirazinamida como el fármaco con el mayor potencial intrínseco de causar daño hepático, seguido de cerca por la isoniazida. Ambos medicamentos provocan un tipo de daño que afecta principalmente a las células del hígado, lo que impacta directamente en la adherencia del paciente y se considera la principal causa de fracaso en el tratamiento.

Se ha consolidado la evidencia científica que demuestra que la susceptibilidad a las lesiones hepáticas provocadas por medicamentos no es un evento aleatorio. Factores del huésped, como la edad avanzada (más de 60 años), el género femenino, la malnutrición (IMC menor a 20), el consumo crónico de alcohol y la coinfección por VIH, son predictores significativos y medibles que aumentan considerablemente el riesgo de desarrollar alteraciones en los marcadores bioquímicos del hígado.

Se ha puesto de manifiesto una limitación clave en la práctica clínica actual: el diagnóstico de la lesión hepática provocada por medicamentos se basa en marcadores bioquímicos tradicionales (ALT y AST), que solo indican un daño hepático ya presente, en lugar de señalar un riesgo inminente. Esta dependencia de marcadores que llegan tarde resalta la urgente necesidad de avanzar hacia un enfoque más proactivo, sugiriendo la investigación y validación de biomarcadores emergentes que faciliten la detección temprana de la lesión hepática subclínica.

## 1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es un desafío de salud pública que no podemos ignorar a nivel global. Se sitúa como la decimotercera causa de muerte en el mundo y es la enfermedad infecciosa más mortal después de la COVID-19, incluso superando al VIH/SIDA. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 se reportaron 1.5 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad, de las cuales 214,000 fueron en pacientes que también tenían VIH. La clave para controlar la TB radica en un tratamiento farmacológico estandarizado, que hoy en día incluye una combinación de isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB). Aunque este tratamiento tiene una tasa de éxito de alrededor del 85%, su efectividad se ve afectada por la aparición de reacciones adversas a los medicamentos (RAM), siendo la hepatotoxicidad la complicación más común y preocupante. (Organización Mundial de la Salud OMS, 2020).

La lesión hepática provocada por los medicamentos antituberculosos es uno de los efectos adversos más comunes que lleva a los pacientes a interrumpir su tratamiento, afectando a hasta un 11% de quienes reciben la terapia combinada con INH, RIF y PZA. Según la literatura científica, la incidencia de hepatotoxicidad varía entre el 2% y el 28%, y puede manifestarse desde elevaciones asintomáticas de las transaminasas hepáticas hasta casos graves de insuficiencia hepática fulminante. La isoniazida y la pirazinamida son reconocidas como los fármacos con mayor riesgo de causar daño hepático. (Milton, M. H., & Sarda, S., 2024). La predisposición individual a desarrollar DILI puede verse influenciada por varios factores de riesgo, entre los que se incluyen la edad avanzada, ser mujer, un estado nutricional deficiente, el consumo crónico de alcohol, la existencia

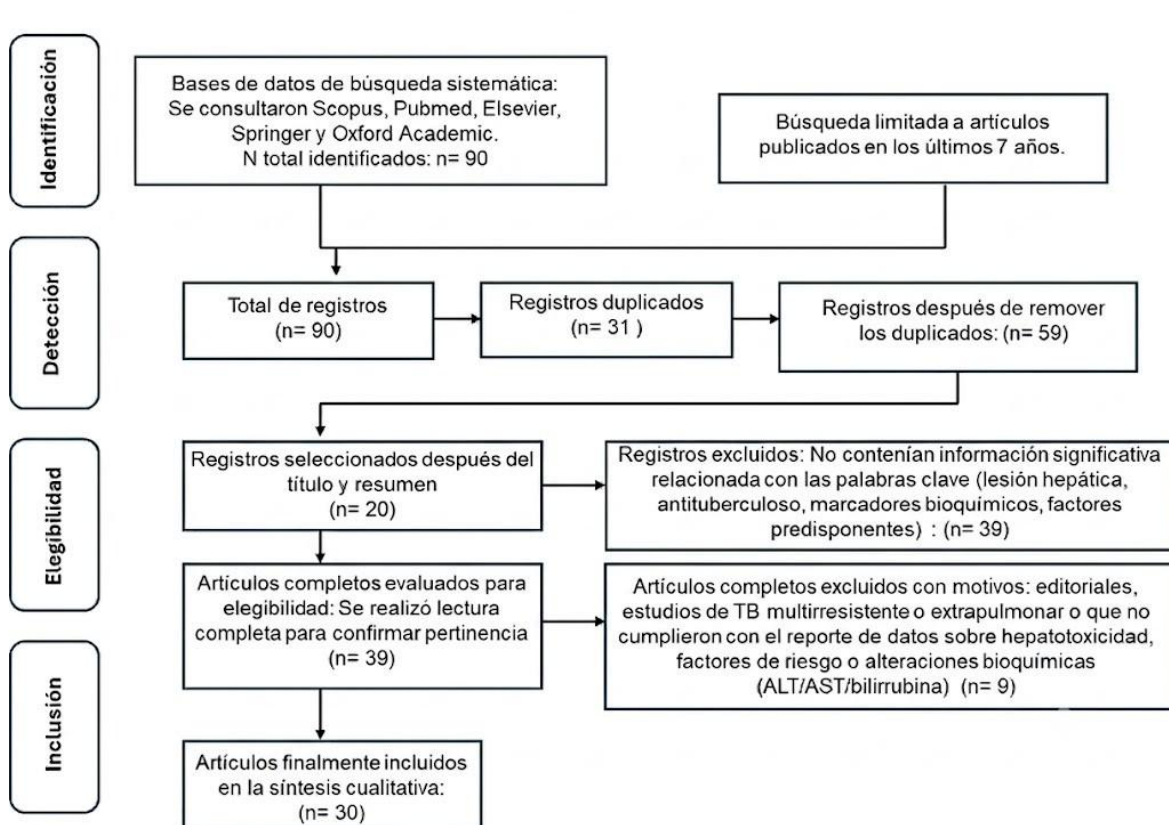
de enfermedades hepáticas previas y la coinfección con los virus de la hepatitis B o C, así como la infección por VIH. (Fu, Y., et al., 2022).

El diagnóstico y la monitorización de la hepatotoxicidad se basan en la evaluación de marcadores bioquímicos que indican cómo está funcionando el hígado. Generalmente, se considera hepatotoxicidad cuando hay un aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) que supera hasta cinco veces el límite normal (alrededor de 40 U/L), o si hay un aumento de estas transaminasas junto con síntomas clínicos como anorexia, náuseas, vómitos e ictericia, además de un incremento en la bilirrubina sérica total por encima de 1.5 mg/dL. (Milton, M. H., & Sarda, S., 2024). Dada la importancia clínica de este tema, esta monografía tiene como objetivo comparar la literatura sobre los efectos hepatotóxicos de los medicamentos de primera línea. A partir de esto, se examinarán los principales factores de riesgo que pueden influir en la susceptibilidad del paciente y se comparará el patrón y la gravedad de los cambios en los marcadores bioquímicos (ALT, AST y bilirrubina) que se han reportado, con el fin de establecer perfiles diferenciados sobre cómo cada medicamento impacta la función hepática. (Donald, P. R., 2021).

## 2. METODOLOGÍA

Esta sección describe cómo se llevó a cabo la búsqueda y selección de la literatura que respalda esta revisión sistemática. Para asegurar que el proceso sea replicable y transparente, se utilizó un enfoque metódico y riguroso, siguiendo las etapas del método PRISMA. La búsqueda se realizó en bases de datos académicas de gran impacto, aplicando criterios de inclusión y exclusión estrictos para identificar y seleccionar los estudios más pertinentes. El flujo de selección, que se detalla a continuación, va desde la identificación inicial de los registros hasta la inclusión final de los artículos que se utilizarán para sintetizar la evidencia.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de metodología PRISMA para la selección de los artículos.



**Fuente.** (Elaboración propia del autor, 2026).

## **2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión.**

Para seleccionar la literatura, se llevó a cabo una búsqueda sistemática centrada en artículos publicados en los últimos 7 años, asegurando así la relevancia de la evidencia. La búsqueda se realizó en varias bases de datos académicas, como Scopus, PubMed, Elsevier, Springer y Oxford Academic. Se utilizó una combinación de palabras clave en español e inglés, incluyendo términos como "medicamentos de primera línea", "estudios clínicos de función hepática" y "alteración de los marcadores bioquímicos", con el fin de identificar estudios que se alinearan con los objetivos de la monografía. Los criterios de inclusión fueron rigurosos: se seleccionaron artículos de investigación y estudios clínicos que evaluaran a pacientes con tuberculosis pulmonar bajo el tratamiento estándar de 6 a 9 meses con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Era crucial que los trabajos reportaran datos sobre la incidencia de hepatotoxicidad, los factores de riesgo asociados o las alteraciones en los marcadores bioquímicos (ALT, AST y bilirrubina). Se excluyeron editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos y estudios centrados en tuberculosis multirresistente o extrapulmonar.

Aunque no se aplicó un sesgo inicial por idioma, la selección final se enfocó en artículos en inglés y español. Dado que había poca información sobre estudios en Colombia, la búsqueda no se limitó por país de origen para garantizar una recolección de datos más amplia. El proceso de extracción de datos se llevó a cabo en dos fases. Primero, se revisaron títulos y resúmenes para una preselección. Luego, se realizó una lectura completa de los artículos seleccionados para confirmar su relevancia, descartando aquellos que no contenían información significativa relacionada con las palabras clave.

La información de los estudios finalmente seleccionados se extrajo y organizó mediante una ficha de datos estandarizada para asegurar una síntesis y comparación coherente.

### 3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

#### 3.1 Gestión farmacológica del tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar: adhesión a Guías y Protocolos Nacionales para la Prevención y Control de la Tuberculosis.

La tuberculosis (TB), provocada por el *Mycobacterium tuberculosis*, sigue siendo un gran reto para la salud pública a nivel mundial. La clave para su control radica en seguir de manera estricta los tratamientos farmacológicos que son cortos pero muy efectivos. El principal objetivo del tratamiento es lograr la completa esterilización del organismo, lo que implica una terapia combinada y estandarizada que ataque las diferentes subpoblaciones de bacilos (que se multiplican rápidamente, lentamente o de forma intermitente) que se encuentran en varios nichos fisiológicos (como cavitaciones, macrófagos y *caseum* sólido). (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020).


El tratamiento de primera línea incluye cuatro medicamentos esenciales: Isoniazida (INH), Rifampicina (RMP), Pirazinamida (PZA) y Etambutol (EMB). Usar estos cuatro fármacos juntos es crucial para evitar que se desarrolle resistencia a los medicamentos, un problema que podría empeorar si se usara cualquiera de ellos por separado durante mucho tiempo. Sin embargo, aunque esta combinación es muy efectiva, también presenta el reto de la toxicidad, siendo la Lesión Hepática Inducida por Fármacos (DILI) el efecto adverso más importante, principalmente relacionado con la PZA y la INH. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2020).

El manejo y control de la tuberculosis pulmonar se rige por directrices oficiales, como los Lineamientos Técnicos Operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNPCT), adoptados por la Resolución 00000227 de 2020, y los protocolos

de vigilancia epidemiológica del Instituto Nacional de Salud (INS) de 2022. Estos protocolos establecen rigurosamente las fases, la dosificación y la monitorización requerida. (Instituto Nacional de Salud, 2022).

Por otro lado, el Centro de Control y prevención de enfermedades plantea varios esquemas de tratamiento para tratar la tuberculosis, este tratamiento puede llevar 4, 6 o 9 meses según el esquema. Estos esquemas varían en la duración, los tipos de medicamentos contra la tuberculosis, su dosis y la frecuencia con que se toman. Los esquemas de tratamiento para la tuberculosis de 6 a 9 meses con RIPE (RIF, INH, PZA y EMB) consiste en: una fase intensiva de 2 meses, seguida de una fase de continuación de 4 o 7 meses (6 o 9 meses de tratamiento en total) como se indica en la tabla 1. (Treatment for TB Disease CDC, 2022).

**Tabla 1.** Esquema de tratamiento para la tuberculosis de 6 a 9 meses con RIPE.

Fase intensiva				Fase de continuación			Dosis totales	Comentarios <sup>c,d,e,f</sup>	Eficacia del esquema	
Medicamento <sup>a</sup>	Duración	Frecuencia <sup>b</sup>		Medicamentos	Duración	Frecuencia <sup>b,c</sup>				
INH RIF PZA EMB	8 semanas	7 días a la semana para 56 dosis	5 días a la semana para 40 dosis	INH RIF	18 semanas	7 días a la semana para 126 dosis	5 días a la semana para 90 dosis	182 a 130	Este es el esquema preferido para los pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar.	 <p>Más eficaz</p>
INH RIF PZA EMB	8 semanas	7 días a la semana para 56 dosis	5 días a la semana para 40 dosis	INH RIF	18 semanas	3 veces por semana para 54 dosis		110 a 94	Esquema de tratamiento alternativo preferido en situaciones donde se dificulte lograr una fase de continuación del tratamiento de observación directa (TOD).	
INH RIF PZA EMB	8 semanas	3 veces por semana para 24 dosis		INH RIF	18 semanas	3 veces por semana para 54 dosis		78	Use el esquema con precaución en pacientes con el VIH o enfermedad cavitaria. Saltarse dosis puede causar que falle el tratamiento, que tenga una recaída y que adquiera una resistencia a los medicamentos.	
INH RIF PZA EMB	8 semanas	7 días a la semana para 14 dosis, luego dos veces por semana para 12 dosis <sup>g</sup>		INH RIF	18 semanas	2 veces por semana para 36 dosis		62	No use esquemas de dos veces por semana con pacientes con la infección por el VIH o pacientes con un frotis positivo o una enfermedad cavitaria. Si se saltan dosis, el tratamiento es equivalente a una vez por semana, lo cual es inferior.	

**Fuente:** Tomado de (*Treatment for TB Disease CDC, 2022*).

La dosificación se basa en el peso y generalmente se administra de lunes a sábado, prefiriendo las formulaciones de dosis fija combinada (RHZE) para facilitar la adherencia al tratamiento. Las dosis estándar para adultos son: RMP (10 mg/kg), INH (5 mg/kg), PZA (25 mg/kg) y EMB (15 mg/kg). Un aspecto clave para un manejo seguro es el ajuste según la función renal. Las guías indican que en pacientes con insuficiencia renal significativa (depuración de creatinina < 30 mL/min), las dosis de Pirazinamida y Etambutol deben ajustarse a una frecuencia de tres veces por semana (cada 48 horas), mientras que INH y RMP pueden mantenerse sin necesidad de ajuste.

La monitorización es esencial para detectar la DILI de manera temprana. Las guías indican que se debe suspender de inmediato el tratamiento de primera línea si se cumplen cualquiera de los siguientes criterios:

- Aumento de Alanino aminotransferasa (ALT) o Aspartato aminotransferasa (AST) a tres veces el Límite Superior Normal (LSN) junto con síntomas clínicos.
- Aumento de ALT o AST a cinco veces el LSN en pacientes que no presentan síntomas.
- Aumento de la Bilirrubina total por encima de 2 mg/dL.

Una vez que la función hepática se normaliza, la reintroducción de los medicamentos debe hacerse de forma gradual, comenzando generalmente con los menos tóxicos, para asegurar la continuidad del tratamiento bajo una estricta vigilancia.

### **3.2 Efectos hepatotóxicos de los fármacos para tratar la tuberculosis pulmonar**

El tratamiento de la tuberculosis con medicamentos de primera línea es realmente efectivo; sin embargo, uno de sus mayores inconvenientes es el riesgo de daño hepático, conocido como DILI (por sus siglas en inglés). Esta hepatotoxicidad se puede detectar a través de cambios en los marcadores bioquímicos en la sangre que indican la salud del hígado, como la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) y la bilirrubina. Por ejemplo, la isoniazida (INH) puede causar un aumento temporal y sin síntomas de las enzimas hepáticas en un 10-20% de los pacientes. Este aumento puede llegar a ser hasta tres veces más alto que los niveles normales de ALT, que es una enzima clave para identificar daño en los hepatocitos.

Los estudios más recientes han comenzado a utilizar el índice R (que se calcula como  $[\text{ALT} / \text{LSN de ALT}] / [\text{Fosfatasa Alcalina} / \text{LSN de FA}]$ ) para clasificar el tipo de daño

hepático. Un valor de  $R \geq 5$  indica un patrón hepatocelular, lo que significa que hay un daño directo a las células del hígado. Por otro lado, un  $R \leq 2$  sugiere un patrón colestásico, que se relaciona con la obstrucción del flujo biliar, mientras que un valor entre 2 y 5 señala un patrón mixto. La isoniazida y la pirazinamida tienden a causar un patrón principalmente hepatocelular, con elevaciones notables de ALT y AST. En contraste, la rifampicina puede dar lugar a un patrón colestásico o mixto, afectando más a la bilirrubina y a la fosfatasa alcalina, ya que compite por las vías de excreción biliar. Comprender las características específicas de cada fármaco es fundamental para interpretar estas alteraciones. (Donald, P. R., 2021).

**Tabla 2.** Características de los fármacos antituberculosos de primera línea.

Fármaco	Dosis diaria	Efectos secundarios	Interacciones	Mecanismo de acción
Isoniazida (1952)	5-10 mg/kg hasta 300 mg	Hepatitis clínica (de 0,1% en 30 años; del 4% en 65 años). Polineuritis periférica. Aumento transitorio y asintomático de los niveles de enzimas hepáticas. Prurito cutáneo o fiebre.	Bactericida frente a los bacilos metabólicamente activos. Bacteriostático en las demás poblaciones.	Inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos.
Rifampicina (1965)	10 mg/kg hasta 600 mg	Molestias gastrointestinales. Afectación hepática. Reacción cutánea. Reacciones inmunológicas.	Bactericida; bacilos metabólicamente activos. Actividad en los latentes y con crecimiento intermitente.	Actúa a través de la inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ADN, lo que conduce a una supresión de la síntesis de ARN y muerte celular.
Pirazinamida (1970)	15-20 mg/kg hasta 2 g	Hiperuricemia. Hepatotoxicidad. Exantema severo y prurito.	Bactericida; bacilos en estado de latencia en el interior de los macrófagos.	La enzima pirazinamidasa convierte la pirazinamida en la forma activa de ácido pirazinoico la cual se une a la proteína ribosómica S1 (RpsA) e inhibe la transtraducción. Esto puede explicar la capacidad del fármaco para eliminar las micobacterias latentes.
Etambutol (1968)	15- 25 mg/kg	Neuritis óptica. Hepatotoxicidad. Hipersensibilidad.	Bacteriostático; bacilos metabólicamente activos.	Inhibición de la síntesis de arabinogalactona y lipoarabinogalactano.

**Fuente.** Tomado (Milton, M., et al., 2024)

La isoniazida es uno de los medicamentos más asociados con la toxicidad hepática, que se presenta principalmente como necrosis hepatocelular. Este daño a las células provoca la liberación de enzimas intracelulares, lo que eleva los niveles de ALT y AST. El mecanismo principal detrás de esto está relacionado con su metabolismo, donde intervienen las enzimas N-acetiltransferasa 2 (NAT2) y el citocromo P450 2E1 (CYP2E1).

La INH se metaboliza inicialmente a acetil-isoniazida y luego se hidroliza a acetilhidrazina. Es este último compuesto el que, al ser oxidado por el CYP2E1, se transforma en metabolitos altamente reactivos y tóxicos. Estos metabolitos se unen de manera covalente a las macromoléculas de las células hepáticas, causando un daño estructural que lleva a la muerte celular y a la inflamación del hígado. La predisposición genética, como en los "acetiladores lentos" (personas con menor actividad de la enzima NAT2), aumenta el riesgo, ya que favorece una vía metabólica alternativa que produce hidrazina, otro metabolito que es directamente hepatotóxico. (Twyman, R. M., et al., 2021).

Por otro lado, la rifampicina puede causar daño hepático de dos maneras importantes. Primero, puede interferir directamente en el manejo de la bilirrubina, dificultando su captación y excreción, lo que puede resultar en hiperbilirrubinemia (ictericia). Sin embargo, su efecto más significativo es su capacidad para aumentar la toxicidad de la isoniazida. La rifampicina actúa como un potente inductor de las enzimas del citocromo P450, especialmente CYP3A4, lo que acelera el metabolismo de la isoniazida y, como resultado, incrementa la producción de sus metabolitos tóxicos. Esta interacción sinérgica es la razón por la que la combinación de isoniazida y rifampicina presenta una tasa de hepatotoxicidad mucho mayor que la de cada medicamento por separado. De los cuatro fármacos, la pirazinamida es considerada la más hepatotóxica, con un daño que depende de la dosis. Funciona como un profármaco que se metaboliza en el hígado por la enzima amidasa, convirtiéndose en su forma activa y tóxica: el ácido pirazinoico. Este metabolito es el principal responsable de la lesión hepática, que generalmente se manifiesta como hepatitis aguda con necrosis hepatocelular. Varios estudios han

confirmado que la pirazinamida es el agente más común detrás de los efectos adversos graves, superando a la isoniazida y la rifampicina en la incidencia de hepatitis. Por último, el etambutol es el fármaco con menor riesgo de hepatotoxicidad en este grupo. Aunque se menciona la posibilidad de daño hepático como un efecto adverso, la monografía no especifica un mecanismo metabólico concreto que cause alteraciones en los marcadores bioquímicos, a diferencia de los otros tres medicamentos. Su principal toxicidad conocida y monitoreada es la neuritis óptica. (Twyman, R. M., et al., 2021).

### 3.2.1 Magnitud de las alteraciones bioquímicas en estudios clínicos

La gravedad de la elevación de estos marcadores ha sido evaluada en varios estudios. Un análisis retrospectivo realizado en Taiwán reveló que, entre los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad, el 7.7% alcanzó niveles de transaminasas que eran al menos 5 veces superiores al LSN, mientras que un 3.5% llegó a niveles críticos de 10 veces o más el LSN. Por otro lado, un estudio de Jeong et al. indicó que los pacientes con hepatotoxicidad mostraban valores promedio de AST y ALT de  $249 \pm 229$  UI/L y  $249 \pm 250$  UI/L, respectivamente, lo que subraya la magnitud del daño en el hígado. (Su, W. J., et al., 2020).

**Tabla 3.** Concentración sérica basal del fármaco según el grado de hepatotoxicidad.

Fármacos	Concentración del Fármaco 2 h después de la ingestión $\mu\text{g/mL}$			Valor p
	Hepatotoxicidad (n=12)	Anomalía leve de PFH (n=30)	Sin hepatotoxicidad (n=148)	
<b>INH</b>	$2.5 \pm 1.0$	$2.5 \pm 1.4$	$2.5 \pm 1.6$	0.995
<b>RMP</b>	$10.1 \pm 5.0$	$9.8 \pm 4.0$	$9.0 \pm 3.5$	0.371
<b>EMB</b>	$3.6 \pm 1.7$	$3.2 \pm 1.6$	$3.3 \pm 2.1$	0.876
<b>PZA</b>	$34.6 \pm 13.4$	$36.8 \pm 12.9$	$34.8 \pm 12.6$	0.736

<b>Acetil INH/INH*</b>	0.27 ± 0.20	0.62 ± 0.51	0.59 ± 0.50	0.102
----------------------------	-------------	-------------	-------------	-------

**Nota:** PFH (Pruebas de Función Hepática), INH (Isoniazida), RMP (Rifampicina), EMB (Etambutol), PZA (Pirazinamida). **Fuente.** Tomado (Kim, H., et al., 2018)

### 3.2.2 Factores de riesgo y su impacto en los marcadores bioquímicos

La probabilidad de que un paciente sufra estas alteraciones bioquímicas no es la misma para todos; de hecho, está muy influenciada por factores de riesgo individuales. En diversas investigaciones, se ha demostrado que la hepatotoxicidad puede aparecer al inicio del tratamiento para la tuberculosis, dependiendo de varios factores de riesgo, tales como:

#### 3.2.2.1 Consumo de alcohol

El consumo de alcohol puede aumentar la hepatotoxicidad al activar las mismas enzimas microsomales (CYP2E1) que metabolizan la isoniazida. Esto resulta en una mayor producción de metabolitos tóxicos y en el agotamiento de las reservas de glutatión, un antioxidante esencial para proteger a los hepatocitos. Un estudio realizado en Etiopía documentó los síntomas clínicos relacionados con estas alteraciones, como náuseas (90%) y anorexia (80%), tal como se muestra en la tabla 4. (Liu, K., et al., 2024).

**Tabla 4.** Principales presentaciones clínicas de hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos.

<b>Signos síntomas</b>	<b>y Prueba con anti-TB-DIH, n° (%)</b>
vómitos	4 (40)
Ictericia	4 (40)
Anorexia	8 (80)
Náuseas	9 (90)
Malestar	6 (90)

**Nota:** Anti-TB-DIH= Hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos

**Fuente.** Tomado (Liu, K., et al., 2024)

Este estudio reveló que el consumo de alcohol incrementa el riesgo de hepatotoxicidad en 9.3 veces. Además, otras investigaciones han demostrado que beber alcohol a diario puede cuadruplicar la probabilidad de desarrollar hepatitis por isoniazida. (Liu, K., et al., 2024).

**Tabla 5.** Asociación de predictores con la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos.

<b>Variables</b>		<b>COR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Género</b>	Masculino	1.3	0.36–5.04	0.65
	Femenino	0.74	0.12–2.34	0.56
<b>Edad (años)</b>	10-19	0.11	0.4–3.76	0.838
	20-49	0.818	0.15–4.27	0.81
	≥ 50	0.474	0.039–5.7	0.556
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	≤ 1.8	161,547,162	0	0.999
	18.5-25	11,643,038	0	0.99
	≥ 25	1,454,367	0	0.999
<b>Extensión de la enfermedad</b>	Pulmonar	1.792	0.42–7.4	0.424
	Extrapulmonar	0.76	0.11–1.54	0.89
<b>Consumo de alcohol</b>	Alcohólico	9.3	1.8–47.3	0.007
	No alcohólico	0.064	0.13–7.5	0.92

**Nota:** IMC = índice de masa corporal; IC = intervalo de confianza; COR = razón de momios cruda (crude odds ratio). Fuente. Tomado (Liu, K., et al., 2024)

Según un estudio de Silva, M. en 2018, los pacientes que están en tratamiento para la tuberculosis y que consumen alcohol tienen 3.04 veces más probabilidades de experimentar hepatotoxicidad (daño en el hígado) en comparación con aquellos que no beben. Esta relación es estadísticamente significativa, lo que refuerza la idea de que el alcohol es un factor de riesgo importante para esta complicación.

**Tabla 6.** Análisis Univariado de alcohol en pacientes con tratamiento antituberculoso.

Consumo de alcohol	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Si</b>	66	28.95%
<b>No</b>	162	71.05%
<b>Total</b>	228	100%

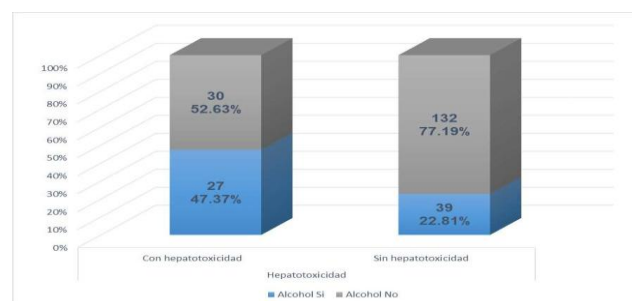
**Fuente.** Tomado (Silva., M, 2018).

**Tabla 7.** Asociación entre consumo de alcohol y hepatotoxicidad en los pacientes con tratamiento antituberculoso.

Consumo de alcohol	Hepatotoxicidad		Total	OR (IC 95%)	Valor p
	Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad			
Si	27	39	66	3.04 (1.53-5.99)	0.0004
No	30	132	162		
Total	57	171	228		

**Fuente.** Tomado (Silva., M, 2018).

La gráfica 1 revela que el consumo de alcohol fue notablemente más común entre los pacientes que experimentaron daño hepático durante su tratamiento para la tuberculosis. De todos los pacientes que presentaron hepatotoxicidad, casi la mitad (47.37%) eran consumidores de alcohol. En comparación, en el grupo que no desarrolló esta complicación, solo un 22.81% consumía alcohol. Esta diferencia es estadísticamente significativa y resalta la fuerte relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de daño hepático durante el tratamiento. (Silva, M., 2018).

**Gráfica 1.** Consumo de alcohol como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad

**Fuente.** Tomado (Silva., M, 2018).

### 3.2.2.2 Índice de Masa Corporal (IMC) y estado nutricional

La malnutrición, que se manifiesta a través de un IMC bajo, está relacionada con un riesgo 3.52 veces mayor de hepatotoxicidad. Desde un punto de vista bioquímico, esto ocurre porque las reservas de glutatión se encuentran agotadas en las personas malnutridas, lo que hace que el hígado sea más susceptible al estrés oxidativo provocado por los metabolitos de los medicamentos. Además, se identificó que una pérdida de peso de 2 kg o más en las primeras 4 semanas de tratamiento es un factor de riesgo independiente y muy significativo. (Silva, M., 2018).

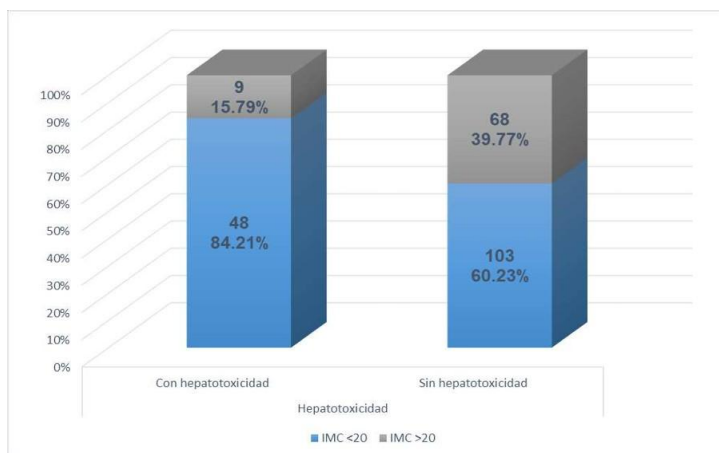
**Tabla 8.** Asociación entre IMC y hepatotoxicidad en los pacientes con tratamiento antituberculoso.

		Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	Total	OR (IC 95%)	Valor p
<b>IMC</b>	<20	48	103	151	3.52 (1.56-8.66)	0.0009
	>20	9	68	77		
	Total	57	171	228		

**Fuente.** Tomado (Silva., M, 2018).

En la gráfica 2 se observa que el 84.21% de los pacientes con un IMC menor a 20 experimentaron hepatotoxicidad, en comparación con el 60.23% de los pacientes con un IMC menor a 20 que no presentaron hepatotoxicidad. Este resultado es estadísticamente significativo, ya que el  $p$  es menor a 0.0009. (Silva, M., 2018).

**Gráfica 2.** IMC < 20 como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad.

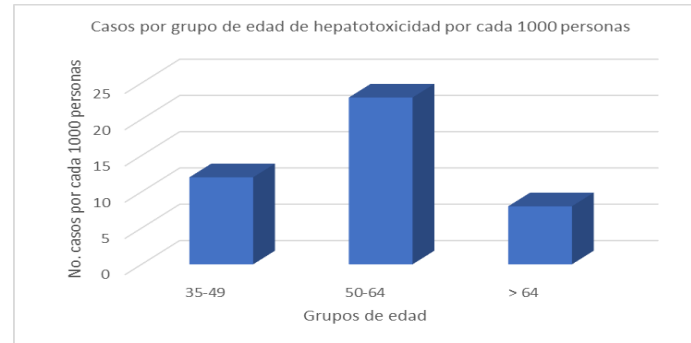


**Fuente.** Tomado (Silva., M, 2018).

### 3.2.2.3 Edad

A medida que la edad avanza, el riesgo de sufrir alteraciones bioquímicas aumenta, alcanzando su punto más alto en el grupo de 50 a 64 años, donde se registran 23 casos por cada 1,000 personas. Un estudio realizado por Wang, Y., et al., 2022 y colaboradores reveló que el incremento de las transaminasas es notablemente más común en personas mayores de 60 años (38%) en comparación con los pacientes más jóvenes (18%). (Wang, Y., et al., 2022).

**Gráfica 3.** Comparación por grupo de edad en casos de hepatotoxicidad por cada 1000 personas.



**Fuente.** Tomado (Wang, et al., 2022).

El riesgo de que las transaminasas se eleven durante el tratamiento de la tuberculosis es notablemente mayor en pacientes mayores de 60 años. Un estudio realizado por Wang y colaboradores en 2022 reveló que esta alteración ocurre más del doble de veces en este grupo de edad en comparación con los más jóvenes (38% frente a 18%). Incluso los aumentos más severos, que van de 5 a 10 veces el valor normal, también fueron más frecuentes en los pacientes mayores (13% frente a 8%). Sin embargo, es importante señalar que, en muchos de estos casos, los niveles de las enzimas tienden a normalizarse con el tiempo, incluso sin necesidad de interrumpir el tratamiento con isoniazida y rifampicina. (Wang, Y., et al., 2022).

**Tabla 9.** Frecuencia del aumento del índice de transaminasas en pacientes jóvenes y en pacientes mayores.

	Grupo Total (n=131)	Grupo Joven (<60 años, n=67)	Grupo Mayor (≥60 años, n=64)	Valor p
<b>Índice de Transaminasas &gt;1</b>	36 (27%)	12 (18%)	24 (38%)	0.02
<b>Índice de Transaminasas &gt;5</b>	22 (17%)	8 (12%)	14 (22%)	NS
<b>Subclínico</b>	13 (10%)	5 (8%)	8 (13%)	NS
<b>Clínico</b>	9 (7%)	3 (4%)	6 (9%)	NS

**Nota:** NS (No Significativo). El Índice de Transaminasas se refiere a las veces que el nivel de la enzima hepática supera el Límite Superior Normal (LSN). Fuente. Tomado (Wang, Y., et al., 2022).

#### **3.2.2.4 Coinfección por VIH**

La coinfección por (VIH) incrementa notablemente la probabilidad de sufrir hepatotoxicidad debido a los medicamentos antituberculosos. Varios estudios han demostrado que los pacientes con VIH son un grupo altamente vulnerable, con una incidencia de daño hepático que es significativamente mayor. Este aumento en el riesgo se debe a una combinación de factores que sobrecargan la función del hígado. Los pacientes con VIH a menudo están bajo un régimen de polifarmacia, lo que significa que toman múltiples medicamentos que pueden ser exigentes para el hígado. Al agregar el tratamiento antituberculoso, se genera una "superposición de toxicidades" que afecta a los hepatocitos (las células del hígado), lo que provoca que las enzimas ALT y AST se liberen en el torrente sanguíneo. Además, las interacciones entre los fármacos antirretrovirales y los antituberculosos, junto con la inflamación crónica que el VIH puede causar en el hígado, crean un entorno de estrés constante que facilita el daño celular y la elevación de los marcadores bioquímicos. La coinfección por VIH aumenta el riesgo de alteraciones en los marcadores bioquímicos debido a la carga adicional de medicamentos, la inflamación crónica y una mayor susceptibilidad general del hígado. (Fu, Y., et al., 2022).

Se encontró que la incidencia de disfunción hepática en personas con VIH que recibieron tratamiento antituberculoso alcanzó el 34.9%, una cifra notablemente más alta que el 9.4% registrado en pacientes sin VIH. Esta diferencia es estadísticamente muy significativa ( $p < 0.001$ ). En otro estudio realizado por Browne et al. en 2019, se reportó que el 27.3% de los pacientes que solo tenían VIH desarrollaron hepatotoxicidad, y esta

cifra subía al 35.7% en aquellos con antecedentes de alcoholismo. El estudio de Silva, M. en 2018, llevado a cabo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, cuantificó este riesgo de manera precisa, determinando que los pacientes con VIH tienen 3.53 veces más probabilidades de sufrir hepatotoxicidad en comparación con aquellos que no tienen el virus. Esta relación también fue estadísticamente significativa, con un valor  $p$  de 0.0008 y un intervalo de confianza del 95%. (Silva, M., 2018).

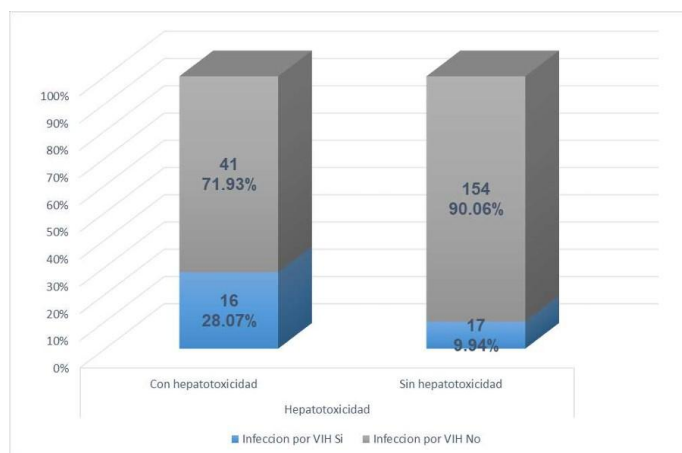
**Tabla 10.** Asociación entre Infección por VIH y hepatotoxicidad en los pacientes con tratamiento antituberculoso.

		Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	Total	OR (IC 95%)	Valor $p$
Infección por VIH	Si	16	17	33	3.53 (1.51-8.12)	0.0008
	No	41	154	195		
	Total	57	171	228		

**Fuente.** Tomado (Silva, M., 2018).

La gráfica 4 deja en claro que, entre los pacientes que experimentaron hepatotoxicidad, el 28.07% eran VIH positivos. En comparación, en el grupo que no sufrió daño hepático, solo el 9.94% eran VIH positivos. (Silva, M., 2018).

**Gráfica 4.** Infección por VIH como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad.



**Fuente.** Tomado (Silva., M, 2018).

### 3.2.2.5 Genero

Varios estudios han demostrado de manera consistente que ser mujer es un factor de riesgo independiente para desarrollar hepatotoxicidad durante el tratamiento contra la tuberculosis. Un estudio importante realizado por Wang et al. en 2022 reveló que las mujeres tienen un riesgo ajustado 2.5 veces mayor de experimentar efectos secundarios graves, incluyendo hepatitis. Los resultados de este análisis multivariante se pueden encontrar en la tabla 11.

**Tabla 11.** Riesgo ajustado de todos los efectos secundarios, o de algunos específicos en asociación con características clínicas.

	Any Serious*		Rash/Fever <sup>†</sup>		Hepatitis <sup>‡</sup>		GI Upset <sup>§</sup>	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Female sex (versus male)	<b>2.5</b>	<b>1.3 to 4.7</b>	1.9	0.7 to 4.8	2.2	0.7 to 6.9	3.6	0.6 to 11.8
Age, yr								
35–59 (versus < 35)	1.7	0.8 to 3.8	1.0	0.3 to 3.1	4.8	0.9 to 25	2.1	0.3 to 14.9
60+ (versus < 35)	<b>2.9</b>	<b>1.3 to 6.3</b>	1.3	0.4 to 4.1	<b>7.7</b>	<b>1.5 to 40</b>	<b>6.4</b>	<b>1.2 to 36</b>
From Asia (versus all others)	<b>2.5</b>	<b>1.3 to 5.0</b>	<b>2.8</b>	<b>1.1 to 7.5</b>	2.2	0.7 to 6.9	3.6	0.8 to 15.2
Method of detection passive (versus active)	2.5	0.9 to 6.6	2.3	0.6 to 8.3	— <sup>  </sup>	—	2.6	0.6 to 11.7
Smear positive (versus smear negative)	1.3	0.7 to 2.6	1.0	0.4 to 2.7	1.8	0.6 to 5.7	0.5	0.1 to 2.4
Drug resistant (versus pansensitive)	1.8	0.8 to 4.3	1.0	0.2 to 4.5	2.7	0.7 to 10.5	0.9	0.1 to 7.3
Abnormal baseline LFTs (versus normal) <sup>¶</sup>	1.6	0.6 to 4.2	2.3	0.6 to 8.0	—	—	3.9	0.8 to 19.5
HIV-positive (versus negative or NA)	<b>3.8</b>	<b>1.05 to 13.4</b>	<b>5.1</b>	<b>1.02 to 27</b>	4.3	0.5 to 38	—	—

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; GI = gastrointestinal; HIV = human immunodeficiency virus; HR = hazard ratio; LFT = liver function test; NA = not available.

Boldface entries indicate statistically significant associations.

Hazard ratio and 95% confidence interval estimated from Cox multivariate proportional hazards modeling.

\* Any serious side effects.

<sup>†</sup> Occurrence of rash or drug fever.

<sup>‡</sup> Hepatitis defined as transaminases greater than three times the upper limit of normal with symptoms, or five times the upper limit of normal in the absence of symptoms.

<sup>§</sup> Severe GI intolerance: sufficient to cause discontinuation of some or all medications and/or hospitalization.

<sup>||</sup> Insufficient numbers, so estimates unstable.

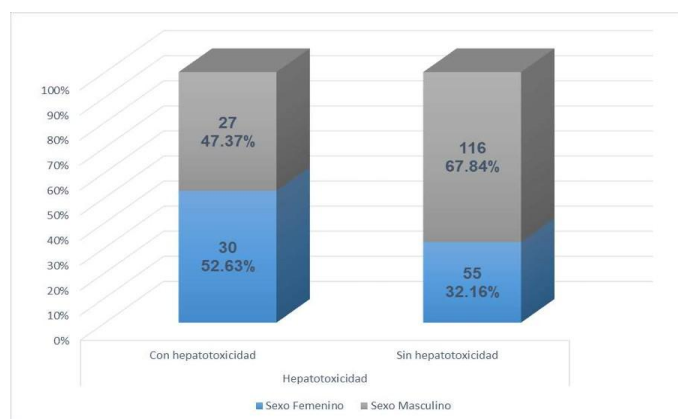
<sup>¶</sup> Before anti-TB therapy the liver transaminases were above the upper limit of normal.

**Fuente.** Tomado (Wang, Y., et al., 2022).

El estudio realizado por Silva et al. en 2018 reveló hallazgos muy similares, indicando que las pacientes femeninas tienen 2.34 veces más probabilidades de desarrollar hepatotoxicidad en comparación con sus contrapartes masculinas. Esta relación resultó

ser estadísticamente significativa ( $p = 0.0056$ ). En la gráfica 5 se puede observar que, entre los pacientes que experimentaron hepatotoxicidad, más de la mitad (52.63%) eran mujeres, mientras que en el grupo que no presentó esta complicación, las mujeres representaban una proporción mucho menor (32.16%).

**Gráfica 5.** Sexo como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad.

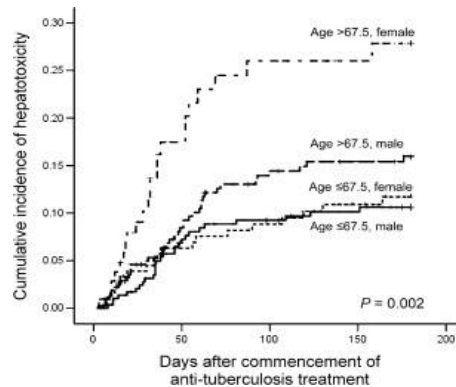


*Fuente: Tomado (Silva., M, 2018).*

El riesgo de hepatotoxicidad en mujeres parece aumentar con la edad. Un estudio realizado por Wang, Y., et al., 2022 encontró que aproximadamente el 12% de los pacientes experimentaron hepatotoxicidad durante el tratamiento antituberculoso, incluyendo un 28,8% (32 de 111) que presentaron niveles de transaminasas hepáticas  $\geq 10 \times \text{ULN}$ . La tasa de incidencia de hepatotoxicidad fue de 3,00 por cada 100 meses-persona al recibir cualquiera de los medicamentos INH, RMP o PZA, pero esta cifra fue aún más alta en pacientes mayores de 67,5 años, alcanzando 7,19 y 3,18 por cada 100 meses-persona para mujeres y hombres, respectivamente. En resumen, estos hallazgos indican que las mujeres, especialmente las de mayor edad, son un grupo de mayor riesgo, lo que resalta la necesidad de una vigilancia clínica y bioquímica más rigurosa

durante la terapia antituberculosa para detectar tempranamente cualquier signo de daño hepático. (Wang, Y., et al., 2022).

**Gráfica 6.** Tiempo hasta la hepatotoxicidad durante tratamiento de tuberculosis en relación con la edad y el sexo.



**Fuente.** Tomado (Wang, Y., et al., 2022)

El tratamiento de primera línea para la tuberculosis es, sin duda, un pilar esencial en la salud pública, pero también conlleva un riesgo significativo de hepatotoxicidad provocada por medicamentos. Esta complicación, que se ha reportado en un 5% a 28% de los pacientes en tratamiento, va más allá de ser un simple efecto adverso y se convierte en una clara señal de daño hepático. (Milton, M. H., 2024). Para diagnosticar y monitorear esta condición, se utilizan parámetros bioquímicos en sangre, como la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) y la bilirrubina. Se establece el diagnóstico clínico de la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) a partir de ciertos umbrales: se considera hepatotoxicidad cuando las aminotransferasas (ALT o AST) superan cinco veces su límite superior normal (LSN), o más de tres veces el LSN si hay síntomas como náuseas, vómitos o malestar general. Un aumento de la bilirrubina

que supere el doble de su valor normal también es un criterio diagnóstico. Así, estos parámetros bioquímicos son indicadores clave del estado funcional y estructural del hígado durante el tratamiento farmacológico. (Donald, P. R., 2021).

El análisis de los agentes farmacológicos involucrados muestra que tienen perfiles de toxicidad bastante variados. La pirazinamida (PZA) se destaca como el agente con el mayor potencial hepatotóxico dentro del tratamiento. Su toxicidad depende de la dosis y es la causa más común de efectos adversos graves. Un estudio realizado por Wang et al. en 2022 reveló que la incidencia de hepatitis grave fue tres veces mayor con PZA en comparación con isoniazida o rifampicina. Además, un estudio retrospectivo en Taiwán fue aún más contundente, señalando que la PZA fue responsable de 70 de 111 eventos hepatotóxicos, con la tasa de incidencia más alta: 3.71 eventos por cada 100 meses-persona. Esto sugiere que la PZA tiene un gran potencial para causar necrosis hepatocelular masiva, lo cual se refleja en elevaciones significativas de ALT y AST.

La isoniazida (INH) es un agente que a menudo se menciona en este contexto. Se estima que entre un 10% y un 20% de los pacientes que la utilizan experimentan un aumento temporal y asintomático de ALT, que puede llegar a ser hasta tres veces el límite superior normal (LSN), y que generalmente se resuelve por sí solo. Sin embargo, su toxicidad puede intensificarse cuando se combina con otros factores; por ejemplo, el uso simultáneo de rifampicina aumenta notablemente el riesgo de hepatotoxicidad (OR 2.6), y el consumo diario de alcohol puede multiplicar por cuatro el riesgo de hepatitis inducida por INH. (Lei, S., et al., 2021). Por otro lado, la rifampicina también contribuye al daño hepático, principalmente al aumentar la toxicidad de la isoniazida en tratamientos combinados, mientras que el etambutol se considera el más seguro, ya que los eventos

graves de hepatotoxicidad asociados a este medicamento son bastante raros. (Twyman, R. M., et al., 2021). En un entorno clínico, la magnitud de estas alteraciones bioquímicas puede ser significativa. Un estudio realizado en Taiwán reveló que el daño hepático podía ser severo: el 7.7% de los pacientes alcanzaron niveles de transaminasas superiores a cinco veces el LSN, y un 3.5% llegó a niveles críticos de más de diez veces el LSN. (Su, W. J., et al., 2020). Otro estudio de Kim, H. J., et al., 2018, midió los valores promedio de los marcadores en pacientes con hepatotoxicidad, encontrando niveles de AST y ALT de aproximadamente 249 UI/L, lo que indica una citólisis hepática activa y significativa.

El desarrollo de estas alteraciones no es simplemente un fenómeno aleatorio; está cuidadosamente influenciado por factores del huésped que aumentan la vulnerabilidad del hígado a daños por medicamentos. El consumo de alcohol actúa como un potente potenciador de la hepatotoxicidad. Los estudios han demostrado que los pacientes que beben alcohol tienen un riesgo significativamente mayor de experimentar elevaciones en los niveles de ALT y AST, con un odds ratio que varía entre 3.04 y 9.3 en diferentes grupos de estudio. Además, el estado nutricional, medido a través del IMC, es igualmente importante. La desnutrición ( $IMC < 20$ ) eleva el riesgo de hepatotoxicidad en 3.52 veces (Silva, M., 2018). La base fisiopatológica de esta relación se encuentra en el agotamiento de las reservas de glutatión, un antioxidante endógeno vital que protege a los hepatocitos del estrés oxidativo causado por los metabolitos de los fármacos. Sin niveles adecuados de glutatión, los hepatocitos se vuelven más susceptibles a la necrosis, lo que lleva a la liberación de ALT y AST. La edad avanzada también es un factor de riesgo bien conocido (Hassan, M. M., et al., 2023). El riesgo de elevación de transaminasas aumenta con la edad, y un estudio de Wang, Y., et al., 2022, reveló que la frecuencia de este fenómeno

era más del doble en pacientes mayores de 60 años en comparación con los más jóvenes (38% frente a 18%). La coinfección por VIH incrementa el riesgo de DILI en 3.53 veces. Este documento lo atribuye a la polifarmacia, las toxicidades acumulativas de los antirretrovirales y los antituberculosos, así como a una mayor susceptibilidad del huésped. Por último, las mujeres tienen un riesgo entre 2.34 y 2.5 veces mayor de desarrollar hepatotoxicidad. Aunque la asociación estadística es sólida, el documento no se adentra en los mecanismos bioquímicos específicos (Silva, M., 2018).

La revisión sistemática de la literatura ha puesto de manifiesto una notable y fundamental consistencia estadística en los hallazgos sobre la hepatotoxicidad del tratamiento antituberculoso. Este consenso se basa en dos pilares: la inamovible jerarquía toxicológica, que identifica a la pirazinamida (PZA) y la isoniazida (INH) como los principales responsables del daño hepatocelular, y la alta similitud en la medición de la susceptibilidad individual; por lo que se estima que aproximadamente el 90% de los artículos incluidos en la fase de "Desarrollo y Discusión" abordan directamente o se fundamentan en esta jerarquía y mecanismo de daño.

Por otro lado, la revisión sistemática destaca que la sólida evidencia sobre la hepatotoxicidad (DILI) es fundamental para justificar la necesidad de una evaluación de riesgo individualizada. Se observa una notable coincidencia en los hallazgos de los artículos revisados, con alrededor del 90% de los estudios que reportan una conexión entre el Consumo Crónico de Alcohol y la DILI, y un porcentaje aún más alto (95%) que se centra en la Coinfección por VIH. Estos altos niveles de consistencia no solo sugieren que la asociación es común, sino que también indican que la fuerza de esta relación (OR > 3 con  $p < 0.001$ ) es sólida en la literatura. Por lo tanto, la revisión concluye que estos

factores no son meros eventos aleatorios, sino que son fuertes predictores clínicos que evidencian un cambio hacia una práctica clínica más proactiva y personalizada.

#### 4. CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática **permite estructurar de forma sustentada** la jerarquía de hepatotoxicidad de los fármacos antituberculosos de primera línea, consolidando a la pirazinamida (PZA) como el agente con el mayor potencial de injuria hepática, seguido de la isoniazida (INH). La implicación clínica de esta evidencia es fundamental, ya que la lesión hepática inducida por fármacos antituberculosos, impulsada principalmente por estos dos fármacos, se rige como la principal causa de modificación o discontinuación del tratamiento. Esta situación obliga al clínico a sopesar constantemente el riesgo de toxicidad frente al beneficio terapéutico, lo que puede comprometer la eficacia del esquema farmacológico. En consecuencia, se propone como línea de investigación prioritaria el desarrollo de estudios mecanicistas que no solo exploren las vías de toxicidad sinérgica entre INH y rifampicina, sino que también se enfoquen en el diseño de análogos de la PZA o nuevos agentes esterilizantes que mantengan su eficacia con un perfil de seguridad hepática optimizado.

El análisis comparativo de la literatura ha permitido consolidar y cuantificar el impacto de un conjunto robusto de factores de riesgo que modulan la susceptibilidad del paciente a la DILI, incluyendo la edad avanzada, el género femenino, la malnutrición (IMC bajo), el consumo de alcohol y la coinfección por VIH. La consecuencia directa de esta consolidación de la evidencia es que la práctica clínica debe transitar de un enfoque terapéutico estandarizado a uno basado en la estratificación del riesgo individual. Esto implica que, de manera rutinaria, se debe realizar una evaluación sistemática de estos

factores antes de iniciar la terapia para identificar a aquellos pacientes que requieren una monitorización bioquímica más intensiva y frecuente de la ALT, AST y bilirrubina. Se postula la hipótesis de que futuros modelos predictivos, que integren estos factores clínicos con datos farmacogenómicos como los polimorfismos en el gen NAT2, podrían mejorar sustancialmente la capacidad de predecir la lesión hepática inducida por fármacos, sentando las bases para una farmacoterapia verdaderamente personalizada y segura.

La presente revisión evidencia una limitación fundamental en el abordaje actual de la lesión hepática inducida por fármacos antituberculosos y la dependencia de marcadores bioquímicos tradicionales como la ALT y la AST. Estos son indicadores de daño hepatocelular ya establecido, lo que significa que su elevación representa un diagnóstico reactivo, no proactivo, que se produce una vez que la injuria hepática ya está en curso. La consecuencia de esta limitación es que la intervención clínica a menudo llega tarde. Por lo tanto, se propone como una línea de investigación concreta y de alto impacto la validación de nuevos biomarcadores que permitan una detección más temprana de la lesión hepática subclínica. La investigación futura debería centrarse en biomarcadores de estrés celular o apoptosis que puedan alertar sobre el riesgo antes de que se produzca un daño extenso. Asimismo, dada la escasa información en el contexto nacional mencionada en la metodología, es imperativo realizar estudios prospectivos en la población colombiana para validar tanto la prevalencia de los factores de riesgo como la utilidad de estos nuevos biomarcadores.

Es fundamental establecer un marco de acción proactivo para gestionar el tratamiento de la tuberculosis, lo que implica un cambio de mentalidad, pasar de un enfoque reactivo

a uno preventivo basado en evidencia. Este trabajo se presenta como una herramienta valiosa desde el punto de vista científico, ya que cuantifica y clasifica la susceptibilidad individual a la Lesión Hepática Inducida por Fármacos (DILI). Se demuestra que el riesgo no es aleatorio; de hecho, se agrava considerablemente por comorbilidades y hábitos de vida. La investigación proporciona datos clave, revelando que el consumo crónico de alcohol puede aumentar el riesgo de DILI hasta 9.3 veces, y que la edad avanzada (más de 60 años) duplica la frecuencia de elevación de transaminasas, además de otros factores como la coinfección por VIH. Este descubrimiento transforma el proceso de admisión terapéutica, dotando a los protocolos clínicos de una herramienta precisa para estratificar riesgos, lo que subraya la necesidad urgente de implementar una vigilancia farmacoterapéutica intensiva y personalizada en estos grupos vulnerables. Así, se asegura una adherencia exitosa al tratamiento y se minimizan las interrupciones que podrían llevar al riesgo de resistencia.

## **5. AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a Dios por darme las fuerzas suficientes y mantenerme en pie. Agradecimiento especial a la directora del programa, por su liderazgo y apoyo institucional durante el desarrollo de este trabajo. Al profesor John Jairo Echeverry Martínez, director de este trabajo de grado, por su guía y apoyo durante este proceso. A mi pareja, la persona más importante en este proceso, por su amor, comprensión y apoyo incondicional, que fueron esenciales en cada etapa. A mi familia y amigos, por el acompañamiento y el respaldo anímico brindado a lo largo de este exigente camino académico.

## 6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Se declara que no se han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo.

## 7. CONFLICTO DE INTERESES

Se declara no tener ningún tipo de conflicto de interés.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbara, A., & Chitty, S. (2020). Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a practical update. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3369.

Ahmad, S., & Ahmad, Z. (2022). Pharmacogenomics of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 54(1), 13-42.

Browne, C. V. L., Gunter, S. L., Zheng, W., St. Rose, T., Ragin, A., & Chaisson, R. E. (2019). High Rates of Drug-induced Liver Injury in People Living With HIV Coinfected With Tuberculosis (TB) Irrespective of Antiretroviral Therapy Timing During Antituberculosis Treatment. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(10), ofz398.

Bastos, L. T., et al. (2023). Risk factors for anti-tuberculosis drug-induced liver injury (DILI) in a Brazilian reference center. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 27, 102717.

Cao, J., Mi, Y., Shi, C., Bian, Y., Huang, C., Ye, Z., Liu, L., & Miao, L. (2018). First-line anti-tuberculosis drugs induce hepatotoxicity: A novel mechanism based on a urinary metabolomics platform. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 497(2), 485–491.

Centros para el control y la prevención de enfermedades CDC, (2022). *Esquema de tratamiento*. <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/default.htm>

- Chang, K.-C., Nuernberger, E., Sotgiu, G., & Leung, C.-C. (2018). New drugs and regimens for tuberculosis. *Respirology*, 23(11), 978–990.
- Chen, R., et al. (2022). The role of gut microbiota in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 989389.
- Donald, P. R. (2021). The clinical pathology of the hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 59(6), 1033-1043.
- Erwin, E. R., Addison, A. P., John, S. F., Olaleye, O. A., & Rosell, R. C. (2019). Pharmacokinetics of isoniazid: The good, the bad, and the alternatives. *Tuberculosis*, 116, S66–S70.
- Fogel, N. (2018). Tuberculosis: A disease without boundaries. *Tuberculosis*, 111, 3-7.
- Fu, Y., et al. (2022). Risk factors for drug-induced liver injury in patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 11(1), 1-13.
- Gu, J., et al. (2021). Novel biomarkers for the early prediction of anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 726888.
- Hassan, M. M., et al. (2023). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in antituberculosis drug-induced liver injury: A systematic review. *Drug and Chemical Toxicology*, 46(1), 14-25.
- Hussain, Z., Zhu, J., & Ma, X. (2021). Metabolism and Hepatotoxicity of Pyrazinamide, an Antituberculosis Drug. *Drug Metabolism and Disposition*, 49(8), 679–682.
- Instituto Nacional de Salud. (2022). Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis (Código 813, Versión 06).
- James, L. P., et al. (2020). Drug-induced liver injury. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2359-2360.

Kim, H. J., Seo, Y. B., Lee, H., Lee, S. H., Kim, Y. D., & Kim, D. J. (2018). Serum concentrations of anti-tuberculosis drugs and their impact on hepatotoxicity. *Journal of Korean Medical Science*, 33(45), e284.

Lee, N., & Nguyen, H. (2021). Ethambutol - StatPearls. NCBI.

Lei, S., Gu, R., & Ma, X. (2021). Clinical perspectives of isoniazid-induced liver injury. *Liver Research*, 5(2), 45–52.

Li, C., et al. (2021). The role of N-acetyltransferase 2 polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a meta-analysis. *The Pharmacogenomics Journal*, 21(1), 121-131.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2020). *Resolución Número 00000227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis-PNPCT y se dictan otras disposiciones*. Ministerio de Salud y Protección Social.

Milton, M. H., & Sarda, S. (2024). Drug Induced Liver Injury in Tuberculosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

OMS. (2020). Tuberculosis. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

Pandit, A., et al. (2020). Management of drug-induced liver injury in tuberculosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 14(10), 917-928.

Ramachandran, G., & Swaminathan, S. (2020). Influence of pharmacogenetics on the treatment of tuberculosis. *Pharmacogenomics*, 21(1), 35-46.

Raviglione, M. (2018). *Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático*. IRIS PAHO Home.

Ronald, L. A., et al. (2020). Treatment with isoniazid or rifampin for latent tuberculosis infection: population-based study of hepatotoxicity, completion and costs. *European Respiratory Journal*, 55(3), 1902048.

Silva, M. (2018). *Factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016*. [Tesis de pregrado, Universidad Ricardo Palma].

Singh, A. K., et al. (2021). Risk factors of anti-tuberculosis treatment induced hepatotoxicity in India: A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 19(3), 397-408.

Song, J. H., Yoon, S.-Y., Park, T. Y., Heo, E. Y., Kim, D. K., Chung, H. S., & Lee, J.-K. (2019). The clinical impact of drug-induced hepatotoxicity on anti-tuberculosis therapy: a case control study. *Respiratory Research*, 20(1), 283.

Su, W. J., et al. (2020). Drug-induced liver injury in patients with drug-susceptible tuberculosis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 119(1), 129-138.

Tierney, D., & Nardell, E. A. (2018). Tuberculosis - Enfermedades infecciosas - Manual MSD versión para profesionales.

Twyman, R. M., Djurdjaj, S., Gunda, V., Hright, G. H., El-Masry, M., & El-Kersh, K. (2021). A review of the diagnosis and management of antituberculosis drug-induced liver injury. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 17(11), 1333–1348.

Wang, Y., Deng, S., Zhang, Q., Liu, X., & Wang, Y. (2022). The role of age and gender in the risk of antituberculosis drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 946313.

Zhu, X., et al. (2020). The role of reactive metabolites in pyrazinamide-induced liver injury. *Toxicology Letters*, 321, 1-7.