

OD010 FARMACOGENÉTICA DE LA TUBERCULOSIS NUEVO MODELO DE PREDICCIÓN DE HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS

J. Chamorro^a, J. Castagnino^a, O. Aidar^a, R. Musella^a, A. Frías^a, M. Visca^a, M. Nogueras^a, L. Costa^b, A. Perez^c, F. Caradonna^c, S. Perés^a y G. de Larrañaga^a

Hospital de Infecciosas “Dr. F.J. Muñoz”, C.A.B.A. Unidad Bioestadística, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina^b. Dep. de Ciencia y Tecnología, Biología, Química y Farmacia, Universidad de Palermo, Italia^c.

La hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosis (HIFA) es una reacción adversa grave del tratamiento para la tuberculosis (TB), potencialmente fatal y prevalente (11% de los pacientes tratados) que conduce a la interrupción del fármaco. Estudios sobre farmacogenética de la TB han asociado variaciones en los genes de enzimas que metabolizan isoniazida (INH) con el desarrollo de HIFA.

Materiales y Métodos

Se estudiaron **345 pacientes** con TB tratados con fármacos anti-TB (**250 controles** y **96 casos** con HIFA). Se analizaron variables clínicas y demográficas. Las variaciones genéticas en las enzimas NAT2, CYP2E1, GSTT1 y GSTM1 se detectaron por PCR, secuenciación o PCR-RFLP. Se buscó posibles variables predictoras de HIFA mediante regresión logística binaria (RLB). Para estudiar las interacciones genéticas y ambientales en asociación con HIFA se utilizó el método de reducción de la dimensionalidad multifactorial (MDR).

Resultados

Datos demográficos y clínicos: Edad: 29 (23-36) años; 128 (46,9%) mujeres; IMC medio: 20,8 (18,7-22,4) kg/m²; 24,2% de los pacientes eran fumadores; 34,6% consumían alcohol y 14,1% usuarios de drogas ilícitas.

Variables predictoras (RLB)

Mujeres: Odds Ratio (OR) (IC95%) = **1,94** (1,20-3,14); $p=0,006$

Acetilador lento: OR (IC95%) = **3,02** (1,82-5,00); $p<0,001$

Variante c2: OR (IC95%) = **2,16** (1,33-3,51); $p=0,002$

Variante A4: OR (IC95%) = **2,13** (1,06-4,29); $p=0,049$

Ser **acetilador lento** y tener la **variante c2:** OR (IC95%) = **7.07** (3.34-14.95); $p<0,001$

Interacciones genéticas y ambientales (MDR)

Se describe por primera vez una significativa interacción gen (NAT2 y CYP2E1) - ambiente (sexo) con riesgo aumentado de HIFA [TBA = 0,675, ($p=0,001$) y CVC = 10/10].

El mejor modelo de predicción (67,5%) de HIFA contempla las variables NAT2, CYP2E1 y sexo.

Conclusiones

Este estudio permite aclarar como los diferentes polimorfismos genéticos en enzimas involucradas en el metabolismo de INH y las interacciones entre ellos, así como también con la variable ambiental sexo, incrementa el riesgo a HIFA. Se obtuvo un modelo de predicción que clasifica adecuadamente al 67,5% de los pacientes con TB en su riesgo de desarrollar HIFA. Dado el número considerable de TB en nuestro país, las pruebas farmacogenéticas junto a una historia clínica completa permitirán detectar en forma temprana pacientes con alto riesgo de sufrir hepatotoxicidad. Estos representan datos inéditos relacionados a HIFA.