

NUEVOS ENFOQUES EN FARMACOGENÓMICA DE LA TUBERCULOSIS

Becario: Chamorro JG, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
juliangch@gmail.com

Dirección: de Larrañaga G, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Colaboración: Castagnino J, Musella R, Nogueras M, Caradonna F, Aidar O, Frías A, Visca M.

RESUMEN

Introducción

La isoniacida (INH) es un fármaco de primera línea contra la tuberculosis (TB) y está considerada como la principal responsable de inducir hepatotoxicidad por fármacos anti-TB (HIFA). Ciertas mutaciones en las enzimas que metabolizan INH (NAT-2 y CYP2E1) pueden estar directamente asociadas con susceptibilidad a HIFA.

Objetivos

Analizar el nivel de concordancia entre el tagSNP (rs1495741) de NAT-2 y el fenotipo de acetilador lento (AL) en la predicción de HIFA. Investigar por primera vez si la región del número variable de repeticiones en tándem (VNTR) del promotor del gen CYP2E1 está asociado con HIFA.

Métodos

Se estudió a 304 pacientes con TB tratados con INH. Se analizaron las variables clínicas y demográficas tomadas en fichas de datos. La genotipificación del tagSNP de NAT2 y el VNTR de CYP2E1 se determinaron por PCR-RFLP. Los 7 SNP de NAT-2, por secuenciación del gen completo. El análisis de concordancia se realizó mediante el coeficiente de Kendall (w) y el grado, de acuerdo con el coeficiente Kappa de Cohen (k). Se obtuvieron las curvas ROC para medir especificidad y sensibilidad del método. Se realizó una regresión logística binaria para buscar variables asociadas al desarrollo de HIFA. Un $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Se encontró una destacable concordancia: $w=0,947$ ($p < 0,0001$), entre el tagSNP y el perfil acetilador predicho. El tagSNP arrojó una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% en predecir el fenotipo AL por NAT-2. El estudio mostró por primera vez que el genotipo A2/A4 del VNTR de CYP2E1 ($OR=3,086$; $IC=1,163-8,190$, $p=0,024$) es una variable involucrada en la predicción de HIFA.

Conclusiones

Dado el aumento en los casos de TB, se sugiere realizar un frecuente monitoreo clínico y bioquímico de la función hepática para hallar precozmente HIFA en los pacientes acetiladores lentos y con presencia de la variante alélica A4 del VNTR de CYP2E1. Esto evitaría la prolongación del tratamiento y ahorraría costos al sistema de salud.

Palabras clave

Tuberculosis; Toxicidad de Medicamentos; Isoniacida; Citocromo P450 2E1; N-Acetiltransferasa 2