

PREMIO AL MEJOR TRABAJO EN INFECTOLOGÍA SADI 2017 presentado en el XVII Congreso Argentino de Infectología – **SADI 2017**, del 15 AL 17 de Junio de 2017, Mar del Plata, Argentina. **Farmacogenética de la Tuberculosis: Nuevo modelo de predicción de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosis.** Julián G. Chamorro, Jorge P. Castagnino, Omar Aidar, Rosa M. Musella, Ana Frías, Mabel Visca, Mabel Noguerras, Lucas Costa, Alessandro Perez, Fabio Caradonna, Silvia Perés y Gabriela F. de Larrañaga.



Estimado Colega,

Tenemos el agrado de informarle que su trabajo titulado:
FARMACOGENETICA DE LA TUBERCULOSIS: NUEVO MODELO DE PREDICCIÓN DE HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR FARMACOS ANTITUBERCULOSIS, ha sido galardonado con el PREMIO SADI 2017, en base a la selección realizada por un jurado independiente.

Al menos uno de los autores deberá estar presente para recibir el premio en la **SESIÓN BECAS Y PREMIOS** a realizarse el 15 de junio en Salón **ATLÁNTICO B** de 10:45 a 12:15 en el **NH Gran Hotel Provincial** de la ciudad de Mar del Plata.

Agradecemos enormemente su contribución al congreso y lo felicitamos por este logro.

Atentamente,

Dr. Pablo Bonvehi
Secretario
Comité Científico

Dra. Carla Vizzotti
Presidente
Comité Científico

Farmacogenética de la Tuberculosis:

Nuevo modelo de predicción de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosis

Julián G. Chamorro^a, Jorge P. Castagnino^b, Omar Aidar^b, Rosa M. Musella^b, Ana Frías^b,
Mabel Visca^b, Mabel Nogueras^c, Lucas Costa^d, Alessandro Perez^e, Fabio Caradonna^e,
Silvia Perés^a y Gabriela F. de Larrañaga^a

^aHemostasis and Thrombosis Laboratory, ^bPneumotisiology Division, ^cIntensive Care Department of Critical Infected Patient (D.A.I.P.I.C.); Hospital of Infectious Diseases 'F. J. Muñiz', Buenos Aires, Argentina.

^dBiostatistics Unit, Faculty of Medical Sciences, National University of Litoral, Entre Rios, Argentina.

^eDepartment of Biological, Chemical and pharmaceutical Sciences and Technologies (STEBICEF), Section of Cellular Biology, University of Palermo, I-90128 Palermo, Italy.

Introducción: La hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosis (HIFA) es una reacción adversa grave y potencialmente fatal del tratamiento de la tuberculosis (TB). Tres de los cuatro fármacos utilizados como terapia de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida), han sido asociados a HIFA. Estudios sobre farmacogenética de la TB han asociado el desarrollo de HIFA con variaciones en genes de enzimas que metabolizan estos fármacos.

Objetivos: Debido a que en Argentina la TB es una enfermedad re-emergente y a la elevada prevalencia de HIFA encontrada en pacientes internados, nos propusimos evaluar la posible asociación de factores ambientales y variantes genéticas en enzimas que metabolizan fármacos anti-TB con el desarrollo de HIFA. También, investigar las posibles interacciones gen-gen y gen-ambiente y

su asociación con el desarrollo de HIFA, en una población de pacientes con TB hospitalizados de la Ciudad de Buenos Aires.

Métodos: Se estudiaron 345 pacientes con TB tratados con fármacos anti-TB (96 con HIFA). Se analizaron variables clínicas y demográficas tomadas en fichas de datos. Las variaciones genéticas en las enzimas *N*-acetiltransferasa 2 (NAT2), citocromo P450 2E1 (CYP2E1), glutathione S-transferasa theta 1 (GSTT1) y glutathione S-transferasa mu 1 fueron detectadas por reacción en cadena de polimerasa (PCR), secuenciación o PCR-RFLP. Para comparar las posibles variables predictoras entre pacientes con y sin HIFA se utilizó un análisis de regresión logística binaria. Para estudiar las interacciones genéticas y ambientales en asociación con HIFA se utilizó el método de reducción de la dimensionalidad multifactorial (MDR).

Resultados: Este estudio muestra que ser acetilador lento (AL) de NAT-2 [OR (IC95%) = 3,02 (1,82-5,00); $p < 0,001$], ser portador de la variante c2 [OR (IC95%) = 2,16 (1,33-3,51); $p = 0,002$] o ser portador de la variante A4 de CYP2E1 [OR (IC95%) = 2,13 (1,06-4,29); $p = 0,049$], y ser mujer [OR (IC95%) = 1,94 (1,20 - 3,14); $p = 0,006$] resultaron variables predictoras independientes para HIFA. Aquellos pacientes AL que además eran portadores de la variante c2 de CYP2E1 tienen un riesgo mayor [OR (IC95%) = 7.07 (3.34-14.95); $p < 0,001$].

Por primera vez, se identificó una interacción sinérgica (epistasis) entre GSTT1 y CYP2E1 con mayor riesgo de HIFA. A su vez, 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]. Es decir que el mejor modelo de predicción (67,5%) de HIFA contempla las variables NAT2, CYP2E1 y sexo.

Conclusiones: HIFA es una reacción adversa potencialmente fatal y prevalente (11% de los pacientes tratados) que conduce a la interrupción del fármaco. En nuestro estudio, 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 y una historia clínica completa podrían ser útiles para reconocer a los pacientes con alto riesgo de sufrir hepatotoxicidad. Estos representan datos nacionales e internacionales inéditos relacionados a HIFA.