

Título: INFLUENCIA DE LOS FACTORES GENÉTICOS EN LA HEPATOTOXICIDAD SECUNDARIA A FÁMACOS ANTITUBERCULOSOS

Nombre: Leiro Fernández, Virginia

Universidad: Universidad de Santiago de Compostela

Departamento: Medicina

Fecha de lectura: 18/12/2008

Programa de doctorado: Bases Científicas y Clínicas de la Investigación en Medicina

Dirección:

- > **Director:** JOSE ALBERTO FERNÁNDEZ VILLAR
- > **Director:** DIANA VALVERDE PEREZ
- > **Director:** ARTURO GONZÁLEZ QUINTELA

Tribunal:

- > **presidente:** MARÍA PAEZ DE LA CADENA
- > **secretario:** ALBERTO RUANO RAVIÑA
- > **vocal:** RAFAEL VIDAL PLA
- > **vocal:** BERNARDO SOPEÑA ARGÜELLES
- > **vocal:** MONTSERRAT BAIGET BASTÚS

Descriptores:

- > MEDICINA INTERNA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

- > 2008leiroinflu.pdf

Localización: BIBLIOTECA XERAL USC

Resumen: Ciertos polimorfismos genéticos de las principales enzimas encargadas de la degradación de la isoniacida se han relacionado con un mayor riesgo de hepatotoxicidad en poblaciones de origen asiático. El objetivo fue evaluar la influencia de los polimorfismos genéticos de las enzimas N-acetiltransferasa 2 (NAT2), CYP2E1 y Glutation S-transferasa (GST) en el riesgo de hepatotoxicidad secundaria a la combinación de isoniacida, rifampicina y pirazinamida en población caucásica. Se realizó un estudio de casos y controles en el que los casos fueron pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad y los controles pacientes que no desarrollaron dicha complicación. Se estudiaron los polimorfismos genéticos acetiladores lentos *5, *6 y *7 del NAT2, la delección homocigótica de los genes GSTM1 y GSTT1 y los alelos c1 y c2 del CYP2E1. Se incluyeron 35 casos y 60 controles. La frecuencia de los genotipos NAT2 lentos fue del 65,7% en los casos y del 60% en los controles. El genotipo GSTM1 nulo se encontró en el 34,3% de los casos y en el 41,7% de los controles. El GSTT1 nulo se encontró en el 48,6% de los casos y en el 26,7% de los controles (OR= 2,6; IC 95% 1,08-6,2; p= 0,03). De los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad grave el polimorfismo GSTT1 nulo se encontró en

el 83,3% ($p= 0,08$). El genotipo c1/c1 se observó en 32 (91,4%) casos frente a 49 (87,5%) controles. El genotipo c1/c2 fue más frecuente en los controles que en los casos (12,5% vs. 8,6%). Conclusiones:

1. La mutación nula GSTT1 se asoció de forma significativa e independiente con el riesgo de hepatotoxicidad secundaria a fármacos antituberculosos en población caucásica. Parece observarse una tendencia entre la mutación nula GSTT1 y las formas más graves de hepatotoxicidad. Sin embargo, no se encontró ninguna relación entre la mutación nula GSTM1 y el riesgo de hepatotoxicidad secundaria a fármacos antituberculosos.
2. No se ha encontrado asociación entre los polimorfismos genéticos acetiladores lentos del NAT2 y un mayor riesgo de hepatotoxicidad secundaria a fármacos antituberculosos.
3. No se ha encontrado asociación entre el polimorfismo c2 del CYP2E1 y un menor riesgo de hepatotoxicidad secundaria a fármacos antituberculosos en nuestra población en comparación con el alelo c1.

La frecuencia poblacional de los polimorfismos genéticos de las enzimas estudiadas es similar a la descrita en otros estudios.

5. El estudio de estos polimorfismos no permite definir las necesidades de controles clínicos y analíticos adecuados para el seguimiento de estos pacientes.