

Las disciplinas ómicas y la tuberculosis en el Perú: impacto, diagnóstico y tratamiento

Guio, Heinner

Heinner Guio

INBIOMEDIC Research Center, Perú

Revista Peruana de Ciencias de la Salud

Universidad de Huánuco, Perú

ISSN: 2707-6954

ISSN-e: 2707-6946

Periodicidad: Trimestral

vol. 4, núm. 4, 2022

revpercienciasdelasalud@udh.edu.pe

Recepción: 23 Noviembre 2022

Aprobación: 02 Diciembre 2022

Publicación: 12 Diciembre 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/652/6524668001/>

DOI: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2022.4.4.381>

Después de la publicación de los datos del genoma humano ⁽¹⁾ se han generado diferentes líneas de investigación en los campos de la biología, la biotecnología, el desarrollo de fármacos e incluso implicancias históricas para entender los mecanismos de evolución y migración de los seres humanos en el planeta.

La tuberculosis, causada por el agente patógeno *Mycobacterium tuberculosis*, es considerada una de las primeras enfermedades humanas de las que se tiene evidencia con una antigüedad aproximada entre 10 000 y 15 000 años. En nuestro país, los determinantes sociales dificultan su diagnóstico oportuno, contribuyendo a una demora de su diagnóstico de hasta casi 2 meses después del inicio de los síntomas; tiempo durante el cual también se contribuye a su difusión comunitaria y poblacional ⁽²⁾. Hace algunos años el diagnóstico confirmatorio de tuberculosis era basado en el cultivo de esputo que demoraba entre 6 a 8 semanas, después del cual se indicaba y se asumía que era una cepa sensible a los medicamentos usados para el tratamiento de tuberculosis. Sin embargo, semanas después se producían efectos adversos o una desmejora clínica en el paciente, decidiendo cambiar de esquema mientras se realizaba el estudio de sensibilidad en el laboratorio, el cual tomaba otras 6 semanas adicionales. Gracias al secuenciamiento completo de genomas de *M. tuberculosis* con diferentes grados de resistencia a las drogas de primera ⁽³⁾ y segunda línea

⁽⁴⁾ hemos podido discriminar mejor sus fenotipos ⁽⁵⁾ y encontrar nuevos SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) que podrían conferir resistencia bacteriana. Estos nuevos SNPs debieran ser considerados en los nuevos métodos moleculares que ingresan a nuestro país para una caracterización más precisa basada en el perfil genético de las cepas circulantes.

Los avances en el área de farmacogenética han permitido la personalización de las terapias basándose en el polimorfismo genético asociado al metabolismo de fármacos y sus efectos adversos, sobre todo en enfermedades crónicas e infectocontagiosas de alta prevalencia como la tuberculosis. En un estudio de 500 personas con diagnóstico de tuberculosis en Lima (Perú) se encontró que el 50 % de los pacientes presentaban un metabolismo lento a isoniazida y el 80 % de ellos un metabolismo rápido a rifampicina. Esto implicaría que la isoniazida sería una de las drogas hepatotóxicas y su concentración debería disminuirse en aquellos pacientes que presenten el polimorfismo de acetilador lento; de otro lado, la dosis de rifampicina debería incrementarse para disminuir el riesgo de monoresistencia ⁽⁶⁾. La asociación entre el genotipo y el desarrollo de hepatotoxicidad ha sido reportado ⁽⁷⁾. Después de la infección por *M. tuberculosis* no todos desarrollamos la enfermedad y una de las causas estaría relacionada con el cromosoma 3q23 ⁽⁸⁾. También se ha identificado polimorfismos asociados a la sensibilidad y al curso de la infección por tuberculosis. La presencia del polimorfismo (MCP-1)-1 2G/2G -1607 en pacientes con tuberculosis está relacionado a que la infección sea 13 veces más severa, casi 7 veces más probable de desarrollar lesiones permanentes en TB pulmonar, y se incrementa en casi 4 veces el retraso en la respuesta al tratamiento con drogas de primera línea ⁽⁹⁾.

Se estima que la tercera parte de la población mundial está infectada con tuberculosis latente, donde la infección está contenida por el sistema inmunológico por un largo tiempo, incluyendo toda la vida del paciente. A la fecha solo existen métodos inmunológicos para identificar infección, pero no con la certeza de la tuberculosis activa. La transcriptómica, en términos de identificar micro ARN en tuberculosis activa, latente y controles sanos ha permitido identificar posibles nuevos biomarcadores de estos diagnósticos ^(10,11).

El proceso de aplicación de los hallazgos en ciencias básicas en las intervenciones clínicas cada vez está siendo más difundido por las instituciones académicas e institutos nacionales de investigación, debido al impacto que tendrán en el desarrollo de la medicina personalizada. Las ciencias básicas constituyen la base fundamental de los procesos de desarrollo científico y tecnológico, sin los cuales es impensable la inserción de nuestro país en las dinámicas globales de innovación en salud. La producción de métodos de diagnóstico de muy alta tecnología, el desarrollo de biomarcadores de seguimiento en enfermedades transmisibles y no transmisibles, debería ser elegida y evaluada adecuadamente para optar por nuevas intervenciones y guías de tratamiento médico. Por consiguiente, la enseñanza y actualización en ciencias básicas para el personal de salud debe considerarse prioritaria puesto que la dinámica de concepción en el tratamiento médico está cambiando desde la medicina curativa (diagnóstico y tratamiento) y la medicina preventiva (intervención para evitar o retrasar la aparición de la enfermedad) a la medicina predictiva (identificación del perfil genético para un tratamiento personalizado).

Los estudios mostrados en esta editorial han sido realizados en población peruana, y dichos avances deberían ser eventualmente implementados en los diferentes niveles de laboratorios. La siguiente tarea es disponer y preparar los recursos humanos y técnicos para llevar a cabo dicha implementación de las “OMICAS” y su escalamiento para que hoy en día, después de identificar a un paciente con sospecha de infección por tuberculosis, podamos realizar un primer análisis genómico del *M. tuberculosis* contenido en la muestra de esputo para identificar el género y especie, además de la sensibilidad a los medicamentos para elegir el tratamiento correcto. Así mismo, la identificación del tipo de metabolismo del paciente para los medicamentos elegidos nos ayudará determinar la concentración de las mismas para obtener menores efectos adversos durante el tratamiento, esto en el lapso de 48 horas frente a las 6 a 8 semanas que usualmente se tomaba.

REFERENCIAS

1. Craig J, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* [Internet]. 2001 Feb 16 [consultado 2022 Sep 25]; 291(5507): 1304–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181995/>
2. Bonadonna LV, Saunders MJ, Zegarra R, Evans C, Alegria-Flores K, Guio H. Why wait? The social determinants underlying tuberculosis diagnostic delay. Caylà JA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Sep 25 [consultado 2018 Mar 24]; 12(9): e0185018. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0185018>
3. Galarza M, Tarazona D, Borda V, Agapito JC, Guio H. Evidence of Clonal Expansion in the Genome of a Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolate from Peru. *Genome Announc* [Internet]. 2014 Feb 27 [consultado 2022 Sep 25]; 2(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578270/>
4. Guio H, Tarazona D, Galarza M, Borda V, Curitomay R. Genome analysis of 17 extensively drug-resistant strains reveals new potential mutations for resistance. *Genome Announc* [Internet]. 2014 [consultado 2022 Sep 25]; 2(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25081269/>
5. Tarazona D, Galarza M, Levano KS, Guio H. Comparative genomic analysis of peruvian strains of Mycobacterium tuberculosis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2016 Apr 1 [consultado 2022 Sep 25]; 33(2): 256–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27656924/>
6. Levano KS, Jaramillo-Valverde L, Tarazona DD, Sanchez C, Capristano S, Vásquez-Loarte T, et al. Allelic and genotypic frequencies of NAT2, CYP2E1, and AADAC genes in a cohort of Peruvian tuberculosis patients. *Mol Genet genomic Med* [Internet]. 2021 Oct 1 [consultado 2022 Sep 25]; 9(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34510815/>
7. Jaramillo-Valverde L, Levano KS, Tarazona DD, Vasquez-Dominguez A, Toledo-Nauto A, Capristano S, et al. GSTT1/GSTM1 Genotype and Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Peruvian Patients. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Oct 1 [consultado 2022 Sep 25]; 23(19). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232322/>
8. Luo Y, Suliman S, Asgari S, Amariuta T, Baglaenko Y, Martínez-Bonet M, et al. Early progression to active tuberculosis is a highly heritable trait driven by 3q23 in

- Peruvians. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Dic 1 [consultado 2022 Sep 25]; 10(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434886/>
9. Ganachari M, Guio H, Zhao N, Flores-Villanueva PO. Host gene-encoded severe lung TB: from genes to the potential pathways. *Genes Immun* [Internet]. 2012 Dec [consultado 2022 Sep 25]; 13(8): 605–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992722/>
 10. Fu Y, Yi Z, Wu X, Li J, Xu F. Circulating microRNAs in patients with active pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2011 Dic [consultado 2022 Sep 25]; 49(12) :4246–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998423/>
 11. Yareta J, Galarza M, Capristano S, Pellón O, Sánchez C, Ballon J, et al. Differential expression of circulating micro RNAs in patients with active and latent tuberculosis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020 [consultado 2022 Sep 25]; 37(1): 51–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520192/>