



1 de junio de 2014 | Vol. 15 | Núm. 6 | ISSN 1607 - 6079

# ARTÍCULO

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HACIA UNA MEDICINA PERSONALIZADA

*Xavier Soberón Mainero y  
Vanessa González Covarrubias*

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HACIA UNA MEDICINA PERSONALIZADA

### Resumen

La lucha contra las enfermedades infecciosas ha acompañado al hombre durante milenios y, aunque el advenimiento de los antibióticos y prácticas higiénicas nos hicieron pensar que ganaríamos esta batalla, la emergencia de patógenos más agresivos y resistentes a medicamentos ha obligado el desarrollo y establecimiento incesante de nuevas medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas para el control de microorganismos infec-

ciosos. En la actualidad, numerosas enfermedades infecciosas siguen teniendo importante presencia: aquejan al hombre la influenza, el sida, la hepatitis-C, diarreas hemorrágicas, infecciones nosocomiales y la tuberculosis, por nombrar sólo algunas. Dentro de este escenario, la medicina genómica, con su arsenal de herramientas moleculares, promete contribuir a contrarrestar la prevalencia de enfermedades infecciosas a través de una medicina más personalizada. Este enfoque hacia la atención individualizada estará basado en las necesidades específicas de cada paciente, acordes a sus características genéticas y las del agente patógeno. La información generada haciendo uso de estas tecnologías genómicas deberá ser trasladada a la clínica para proporcionar un diagnóstico oportuno, administrar el tratamiento adecuado en dosis óptimas y prevenir diseminación de la infección. En este artículo utilizamos el caso de la emergencia mundial contra la tuberculosis fármaco-

“

La medicina personalizada intenta clasificar o estratificar pacientes de acuerdo con sus capacidades metabólicas para asignar a cada grupo la mejor opción de tratamiento.

”

resistente para ejemplificar cómo la medicina genómica nos va perfilando claramente hacia un tratamiento personalizado.

**Palabras clave:** Enfermedades infecciosas, medicina genómica, tuberculosis.

## INFECTIOUS DISEASES, TOWARDS A PERSONALIZED MEDICINE

### Abstract

*The fight against infectious diseases has been a constant during the millennia of human evolution, and even though the advent of antibiotics and hygienic practices teased us into vanquishing this battle, the emergence of aggressive and drug-resistant pathogens has propelled the development and implementation of new preventive, diagnostic, and therapeutic initiatives for the control of infectious microorganisms. Today, various diseases continue to afflict humans including influenza, AIDS, hepatitis-C, several diarrheas, nosocomial infections, and tuberculosis among several others. In this regard, genomic medicine with its arsenal of molecular tools promises to assist in the control of infectious diseases by establishing a transition towards a personalized medicine. Focusing on individualized care will require a case-by-case analysis based on the genetic characteristics of the patient and those of the infectious agent. Information from these genomic technologies ought to be translated into the clinic to provide a timely diagnosis and appropriate drug therapy, thus controlling and preventing the infection from spreading. In this article we use the case of global emergency, drug resistant tuberculosis, to illustrate the power of genomic medicine as it shortens the gap towards a personalized treatment.*

**Keywords:** *Infectious diseases, genomic medicine, tuberculosis.*

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HACIA UNA MEDICINA PERSONALIZADA

### Introducción

**D**urante su evolución, el ser humano ha estado expuesto a múltiples infecciones que incluso han puesto en riesgo su presencia en el planeta. Hoy en día, las principales enfermedades infecciosas que nos aquejan son virales, como la influenza, el sida, la hepatitis-C y las diarreas hemorrágicas; o bacterianas, como las infecciones nosocomiales, las diarreas y la gastroenteritis, o la más vieja de todas, la tuberculosis, cuyo agente causal ha evolucionado con el hombre desde que salió de África hace más de 70 mil años.

Las enfermedades infecciosas han coexistido con la humanidad por milenios y su alto costo demográfico y social ha inspirado tanto la ficción como el periodismo científico. Richard Preston, escritor estadounidense, nos ha llevado al mundo de fatalidades en el centro de control de enfermedades de los EUA (CDC) en relatos como *Pánico en el Nivel 4* y *El demonio en el refrigerador*. De igual forma, películas como *Cuarentena* (John Erick Dowdle, 2008), *Epidemia* (Wolfgang Petersen, 1995), *12 monos* (Terry Gilliam, 1995) y *Contagio* (Steven Soderbergh, 2011), entre muchas otras, nos recuerdan que la lucha entre el hombre y las enfermedades infecciosas parece no terminar y puede tomar matices catastróficos.

Las pandemias infecciosas se han asociado directamente a cambios en la demografía humana, migraciones, desarrollo de la agricultura y domesticación animal, que generan como consecuencia un aumento significativo en la densidad poblacional. (WEISS y McMICHAEL, 2004).

Fotograma de *12 monos*.  
 Terry Gilliam, 1995.



Se calcula que más de la mitad de las casi 1500 especies de microorganismos infecciosos identificados hasta hoy se han transmitido al hombre a través de animales. Esta amenaza infecciosa parecía disminuir hacia 1950, gracias a la implementación de programas en salud y el desarrollo de antibióticos. Sin embargo, actualmente vivimos "la cuarta oleada" de enfermedades infecciosas protagonizada por patógenos emergentes, incluyendo al VIH, SARS, la tuberculosis y el dengue. La incidencia de estas enfermedades se ha visto aumentada debido a cambios demográficos, climáticos, ecológicos y de movilidad social. En consecuencia, el estudio de las enfermedades infecciosas ha vuelto a tomar auge (WEISS y McMICHAEL, 2004).

Una de las razones importantes por las cuales se observa emergencia de patógenos infecciosos es el uso inapropiado o incompleto de medicamento. Es interesante que el abuso o malas prácticas en la prescripción de antibióticos tiene una mayor capacidad para la dispersión de epidemias que los factores demográficos. Un ejemplo típico es la prevalencia de tuberculosis e infecciones nosocomiales, ambas por la dispersión de microorganismos resistentes a una gran variedad de antibióticos. *Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina (MRSA), es la causante de 40 veces más decesos en infecciones intrahospitalarias que el legado del SARS en el 2003. El caso de la tuberculosis es sobresaliente debido a su gran dispersión en el planeta. Ahondaremos más sobre este tema en el resto de este artículo: tocaremos aspectos relativos a la implementación de una medicina personalizada para tratar enfermedades infecciosas, en este caso, la tuberculosis fármaco-resistente.

*M. tuberculosis* se hospeda en una tercera parte de la población mundial causando alrededor de 1.2 millones de muertes al año. La tuberculosis es una enfermedad crónica causada por el bacilo Gram positivo, *Mycobacterium tuberculosis*, que afecta principalmente el tracto respiratorio y que, aunque está latente en la mayor parte de los individuos infectados, se activa sólo en un 25% de los casos provocando la enfermedad. En México se presentan anualmente 30 mil casos nuevos que causan la muerte de al menos dos mil personas diagnosticadas, aunados al 30% de decesos de pacientes coinfectados con SIDA. Además, entre el 5 y 20% de los pacientes con tuberculosis no responden a la terapia medicamentosa pues están infectados con cepas de *M. tuberculosis* que presentan resistencia a uno o varios fármacos de elección. Existen decenas de estas cepas de *M. tuberculosis* fármaco-resistentes en pacientes de todo el mundo, lo que ha generado regiones en el planeta altamente infecciosas con mal pronóstico de tratamiento. Este tipo de cepas, que han acumulado mutaciones generando

### Patógenos emergentes

Agentes infecciosos cuya prevalencia en el hombre ha aumentado en los últimos 20 años o que las estadísticas indican un incremento relevante a futuro. Estos pueden ser patógenos nuevos como el VIH, ya conocidos como *H. pylori* o bien microorganismos modificados, como aquellos que adquieren resistencia a medicamentos como *Mycobacterium tuberculosis*.

diversidad genética en estos microorganismos, se ha ido seleccionando debido al uso indiscriminado de los antibióticos de elección y, por tanto, propagando en forma incontrolable, pues es difícil su detección rápida y rutinaria.

La emergencia mundial de tuberculosis fármaco-resistente y su agente etiológico, *M. tuberculosis*, nos servirá de ejemplo para describir cómo las herramientas que ofrece la medicina genómica posibilitan promover el control, prevención, individualización y diagnóstico oportuno de las enfermedades infecciosas. La implementación de estas herramientas en los sistemas de salud nos hará migrar de un sistema reactivo, basado en tratamiento correctivo, a uno más preventivo, basado en la integración del diagnóstico y tratamiento oportunos, según las características genéticas del paciente, del tumor o del agente infeccioso, como ya ocurre para varios fármacos antitumorales.

## Diagnóstico rápido

El diagnóstico de la tuberculosis está evolucionando del bien establecido examen por microscopía, cuya capacidad de detectar al patógeno varía del 50-90%, y la confirmación de fármaco-resistencia por cultivo en un lapso de 6-8 semanas, hacia las pruebas moleculares que detectan la presencia del patógeno y resistencia a al menos un medicamento en pocas horas. Estos avances son gracias al conocimiento de la secuencia de los casi 4 mil genes que alberga el genoma de *M. tuberculosis* (COLE, *et al.*, 1998), su comparación con el genoma de otras micobacterias y la identificación de fármaco-resistencia a nivel genético. Investigaciones recientes informan sobre la localización y función de poco más de la mitad de los genes de *M. tuberculosis*. Por ejemplo, se han clasificado 40 genes como los responsables de la síntesis y regulación de la compleja pared celular del patógeno, que lo protege del sistema inmune y de medicamentos (WARNER y MIZRAHI, 2013). También se sabe que mutaciones en estos genes aumentan la probabilidad de fármaco-resistencia, por lo que los primeros pasos hacia un tratamiento oportuno de la enfermedad e identificación de casos fármaco-resistentes están basados en la detección rápida de variantes en genes específicos (DE LANGE, 2013). Existen dos pruebas moleculares mundialmente aprobadas y difundidas: GeneXpert y REBA MTB-rifa. La primera se basa en la detección semiautomática de mutaciones en ciertas regiones del gen *rpoB* de *M. tuberculosis* y la detección colorida mediante el uso de fluoróforos a partir de una muestra clínica como el esputo. La prueba se declara positiva o negativa según un código de colores que confirman la infección y resistencia al antibiótico rifampicina. Otros ensayos, conocidos como de sondas en línea, como REBA MTB-rifa, se basan en la hibridación (atracción complementaria) del ADN de *M. tuberculosis* proveniente de la muestra del paciente con moléculas de ADN sintético, denominadas sondas, que contienen indicadores de fármaco-resistencia y diagnóstico específicos para *M. tuberculosis*. Ambas pruebas tienen más del 95% de sensibilidad y toman menos de un día en ser procesadas, aunque aún son confirmadas por la prueba de cultivo (LING, ZWERLING y PAI, 2008).

## Individualización o estratificación de pacientes

La medicina personalizada intenta clasificar o estratificar pacientes de acuerdo con sus capacidades metabólicas para asignar a cada grupo la mejor opción de tratamiento. El uso de la isoniazida contra la tuberculosis está ampliamente distribuido por su alta eficacia y accesibilidad. La isoniazida es un profármaco, compuesto que funciona sólo después de una transformación posterior a su administración, ya que es activado por *M. tuberculosis* generando derivados que inhiben la síntesis de la pared celular, disminuyendo o eliminando su propagación. Este medicamento causa daño al hígado, sobretodo en combinación con rifampicina, mezcla típica en el tratamiento contra la tuberculosis. El paciente elimina del cuerpo la isoniazida acetilándola mediante la acción de enzimas conocidas como acetil transferasas, NATs, por sus siglas en inglés. Desafortunadamente, no todos los pacientes tienen la misma capacidad para eliminar la isoniazida por esta vía, y una baja actividad de las NATs es sinónimo de toxicidad y probable discontinuidad en el tratamiento. Se han identificado mutaciones en el ADN humano que predicen qué pacientes tienen baja capacidad de acetilación. Es tarea de la farmacogenética detectar estas mutaciones para estratificar a los pacientes en cuanto al posible desarrollo de reacciones adversas, para así prevenirlas o ajustar la dosis (OHNO *et al.*, 2000).

## Tratamiento óptimo

Normalmente, las personas sienten la necesidad de ajustarse a las reglas de la sociedad, del trabajo, y, en general, de la autoridad. Empero, la falta de libertad para tomar decisiones, así como la incapacidad para encontrar un significado y un verdadero sentido de la vida, en ocasiones pueden derivar en resentimientos y de ahí en agresión sadista y maligna (OSTROSKY-SOLÍS, 2008).

Como mencionamos anteriormente, la aparición de tuberculosis fármaco-resistente se extiende de forma alarmante: en el mundo, medio millón de pacientes no se curarán con los fármacos de primera elección. En México, de los 30 mil casos anuales, entre el 18-27% son resistentes al menos a un fármaco según si al paciente ya se le ha tratado antes con agentes antituberculosos. Además, el 1.6-3.0% son resistentes a más de un medicamento. Se estima que existen unos 500 casos multirresistentes en el país que requieren de un tratamiento complejo, ya que, de no ser tratados, representan un reservorio de dispersión de una forma de tuberculosis muy difícil de erradicar (datos de SSA y dirección general de epidemiología, [cenave.gob.mx/tuberculosis](http://cenave.gob.mx/tuberculosis)).

Este fenómeno de resistencia a múltiples fármacos parecer estar asociado en parte a la prescripción y uso inapropiado de medicamentos y a la acumulación de mutaciones en diversos genes de *M. tuberculosis*. Hasta hoy, se han identificado 84 genes y 19 regiones intergénicas asociadas a fármaco-resistencia. Sólo una docena de estos genes y su asociación a fármaco-resistencia han sido confirmados en diversos estudios, el resto está en bibliotecas virtuales y representa una lista incompleta de posibles biomarcadores de fármaco-resistencia o de blancos moleculares para el desarrollo de nuevos medicamentos. Nuevos estudios buscan complementar los métodos rápidos de diagnóstico con información genómica específica sobre fármaco-resistencia (ZHANG *et al.*, 2013). Así, en un futuro cercano será posible diagnosticar al paciente en unas cuantas horas y

al mismo tiempo determinar para cuáles fármacos antituberculosos de elección podría haber resistencia, con el fin de proporcionar un tratamiento con altas probabilidades de éxito.

Aun cuando en un futuro cercano será posible detectar y tratar oportunamente la tuberculosis fármaco-resistente, no hay que olvidar que otro factor crítico que influye en la incidencia y fármaco-resistencia de esta enfermedad es la composición genética del paciente. La investigación de variantes genéticas en el ser humano hospedero podrían explicarnos cómo es que sólo el 25% de los infectados con *M. tuberculosis* desarrollan la infección, o bien, por qué algunos pacientes responden a la acción de medicamentos y otros no. En el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) investigamos, por un lado, las características genéticas en *M. tuberculosis* que lo identifican y le confieren fármaco-resistencia. Por otro lado, buscamos identificar la presencia de mutaciones en el genoma de pacientes mexicanos que informen sobre la posible susceptibilidad a la sensibilidad y toxicidad de medicamentos antituberculosos. En conjunto, se pretende sentar las bases para un diagnóstico oportuno, prevenir la propagación de fármaco-resistencia y proporcionar al paciente un tratamiento efectivo y oportuno. De hecho, un estudio reciente realizado en el INMEGEN identificó la presencia de diversas mutaciones en cepas de *M. tuberculosis* provenientes de pacientes con tuberculosis fármaco-resistente. Estos análisis, además de confirmar la existencia de mutaciones ya conocidas, encontraron varias más, nuevas, que no han sido reportadas anteriormente y que podrían estar contribuyendo al desarrollo de resistencia a fármacos en pacientes mexicanos. Actualmente el objetivo es confirmar la presencia de estas mutaciones directamente en muestras clínicas de pacientes infectados con tuberculosis, haciendo uso de la secuenciación masiva de ADN, técnica que permitirá en un futuro próximo analizar decenas o centenas de muestras de pacientes de forma simultánea para dar resultados clínicos en un par de días por algunos cientos de pesos.

## Prevención

Los expertos opinan que la erradicación de la tuberculosis depende en gran parte de programas preventivos como la vacunación. La actual vacuna BCG (Bacilli Calmette-Guerin) tiene una baja eficacia de prevención (50%). En el 2009, gracias a la intervención de fundaciones no gubernamentales, se reinició la búsqueda de vacunas contra *M. tuberculosis*. Hoy existe una decena de vacunas en pruebas clínicas esperando resultados para expandir su uso, aunque para algunas de ellas se ha reportado ya poca efectividad.

El desarrollo de medicamentos más agresivos y efectivos contra este agente infeccioso también ha sido lento, en parte porque la erradicación química del patógeno implica eliminar tanto al microorganismo activo como al latente que no se está replicando, lo que requiere hacer llegar altas concentraciones de fármaco al interior de las células donde radica la bacteria. Hay poco más de media docena de nuevas moléculas aún en pruebas clínicas que podrían a probarse como medicamentos en un futuro cercano (MAXMEN, 2013).

Como hemos visto, varias son las causas que impiden la erradicación de la tuberculosis y otros agentes infecciosos, entre ellas falta de higiene, alta densidad de po-



blación, pobreza y fallas en el diagnóstico, sobretodo en casos fármaco-resistentes. Un tratamiento efectivo contra la tuberculosis depende de un diagnóstico rápido y preciso que incluya la identificación de fármaco-resistencia, selección del medicamento y dosis adecuados, así como detección de co-infecciones como diabetes y VIH.

Mientras se desarrollan nuevas vacunas y nuevos fármacos, la medicina genómica nos permite coleccionar rápidamente información molecular basada en la secuencia genómica única del patógeno y la del paciente para guiar un diagnóstico oportuno y la selección adecuada de medicamentos de forma individualizada. Es evidente que el ser humano no sobreviviría sin los millones de microorganismos comensales inoocuos con quienes coexiste. El estudio de los que son dañinos o potencialmente letales parece ser una tarea siempre presente, ya sea por surgimiento de nuevos patógenos o emergencia de viejos agentes infecciosos, en parte como consecuencia de nuestras condiciones de vida modernas. También la modernidad nos ofrece mayor conocimiento sobre los mecanismos moleculares de la enfermedad, así como la tecnología para desarrollar estrategias preventivas y de tratamiento personalizado.

## Bibliografía

- [1] COLE, S.T., et al. "Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence". *Nature*, 1998. 393 (6685), p. 537-544.
- [2] DE LANGE, C. "Diagnosis: Waiting for results". *Nature*, 2013, 502(7470), p. 10-12.
- [3] LING, D.I., A.A. Zwerling, and M. Pai, "Rapid diagnosis of drug-resistant TB using line probe assays: from evidence to policy". *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2008. 2(5), p. 583-588.
- [4] MAXMEN, A. "Drug development: A combined effort". *Nature*, 2013. 502(7470), p. S4-S6.
- [5] OHNO, M., et al. "Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity". *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000. 4(3), p. 256-261.
- [6] WARNER, D.F. and V. Mizrahi. "Complex genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*". *Nat Genet*, 2013, 45(10), p. 1107-1108.
- [7] WEISS, R.A. and A.J. McMichael. "Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases". *Nat Med*, 2004, 10, pp. 70 - 76.
- [8] ZHANG, H., et al. "Genome sequencing of 161 *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China identifies genes and intergenic regions associated with drug resistance". *Nat Genet*, 2013. 45(10), p. 1255-1260.