

Modelo predictivo de severidad en personas con TB pulmonar sin comorbilidades, basado en biomarcadores clínicos, radiológicos, moleculares y serológicos para la toma de decisiones relacionadas con el seguimiento, pronóstico y tratamiento en Colombia

Juan C. Ocampo^{1,2}, **Hanna M. Henao**^{1,3}, **Mauricio Rojas**^{1,2,4}, **Luís F. Barrera**^{1,2,5}
y **Andrés Baena**^{1,2,6}

Afiliación:

1. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG), Medellín, Colombia, Sede de Investigación Universitaria (SIU), Medellín, Colombia
2. Corporación Académica de Ciencias Básicas Biomédicas (CCBB), Universidad de Antioquia (UDEA), Medellín, Colombia
3. Liga Antituberculosa Colombiana, Seccional Antioquia, Colombia
4. Unidad de Citometría de Flujo, Sede de Investigación Universitaria (SIU), Universidad de Antioquia (UDEA)
5. Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia (UDEA), Medellín, Colombia
6. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (UDEA), Carrera 53 No. 61-30, Medellín, Colombia

Financiación: Minciencias y Universidad de Antioquia

Conflicto de interés: Ninguno por declarar

Trabajo de investigación clínica, revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Introducción: La Tuberculosis pulmonar activa (APT_B) es una enfermedad inflamatoria crónica con una incidencia importante en Colombia y que puede dejar secuelas posteriores al tratamiento en la mayoría de las personas (60-90%). Las secuelas podrían estar relacionadas con una enfermedad más severa. Actualmente, el Acto Médico no implementa el uso de biomarcadores que clasifiquen la APT_B según la severidad y que mejoren la atención de las personas.

Objetivo: Determinar si existe una asociación entre la severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, niveles de citoquinas y marcadores plasmáticos de inflamación, con polimorfismos presentes en los genomas de aislados clínicos circulantes de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), en una cohorte de personas con

APTB del Área Metropolitana del Vallé de Aburrá, y proponer un modelo pronóstico de severidad.

Metodología: En 121 personas con APTB. la severidad de la enfermedad (L, leve, M, Moderada; S, Severa), fue cuantificada al ingreso del seguimiento, utilizando una adaptación del (TB-score), previamente descrita, y una clasificación de la radiografía de tórax. Las concentraciones séricas de 13 citoquinas, y moléculas asociadas a la inflamación (LXA4 y CHIT1), fueron cuantificadas mediante la tecnología de LEGENDplex™, citometría de flujo y ELISA, al inicio (T0), dos (T2) y seis (T6) meses luego del inicio del tratamiento antituberculoso. La presencia de nuevos polimorfismos se determinó por medio del WGS de aislados clínicos de *Mtb* a partir cultivos recuperados de los de esputos.

Resultado: Información completa fue obtenida de 108 personas con APTB, 24,07% L, 46,29% M, y 29,62% S. Las personas con APTB clasificadas como S, mostraron niveles significativamente mayores de IL-6 en T0, comparado con las personas con APTB tipo L, y niveles mayores de IL-6, IFN- γ , IL-33, y CHIT-1 en T2. Se obtuvieron 88 aislados de *Mtb*, todos pertenecen al linaje 4 y predominan los sublinajes 4.1.2 y 4.3.3. Los pacientes con ATB, clasificados con la forma S de la enfermedad, se asociaron con 132 polimorfismos, mapeados con factores de virulencia previamente descritos en los genes *kdpD*, *rv3083*, *rv3084*, *rv3085*, *rv3089*, *PE_PGERS30* y *Rv1787*.

Conclusión: Proponemos variantes genéticas, analitos séricos y la adaptación de una puntuación clínica en un modelo integrador para la identificación de un grupo de personas con mayor riesgo de desarrollar secuelas posteriores al tratamiento antituberculoso y seleccionar los candidatos a una intervención médica temprana.