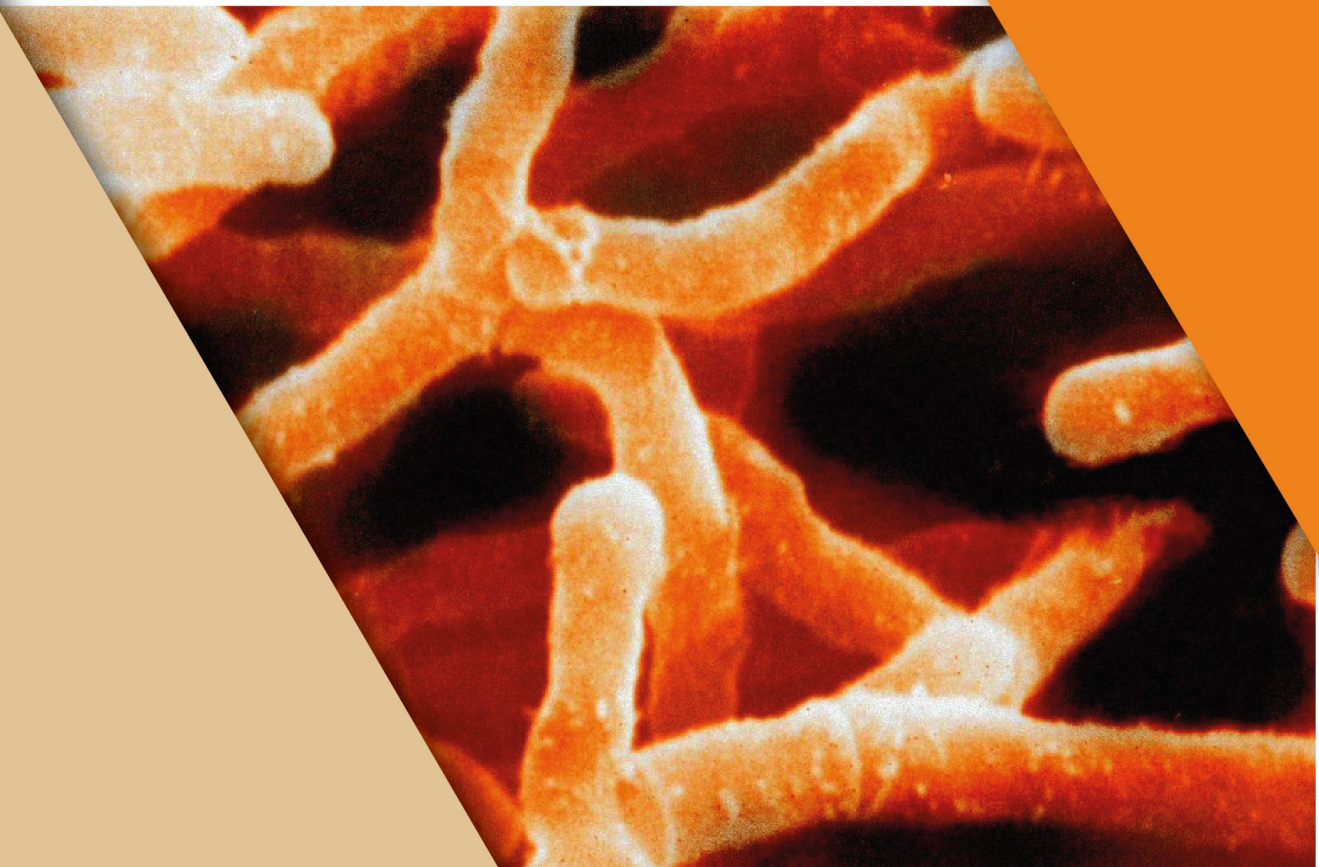


Actinomicetos y tuberculosis

Dr. Jorge Castañeda Sánchez



ACTINOMICETOS
FOTO: [WIKIPEDIA](#)

LA TUBERCULOSIS, ENFERMEDAD LETAL

Mis primeras investigaciones estuvieron relacionadas con pacientes tuberculosos. La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, transmitida por vía aérea a través de gotículas de fluidos respiratorios y afecta a las personas de cualquier edad, pero con mayor repercusión en la población económicamente activa. Esta enfermedad persiste como un problema de salud pública de grandes dimensiones no solamente en México, sino en el mundo entero.

He trabajado con pacientes que viven con tuberculosis, enfermedad muy compleja que afecta fundamentalmente los pulmones y su principal manifestación es el deterioro de los tejidos que conforman los órganos comprometidos. Para estas personas es difícil vivir ya que en muchas de ellas se presentan comorbilidades como diabetes o inmunodeficiencias, lo cual complica la recuperación.

Estudiar la tuberculosis ha sido uno de mis propósitos. *Mycobacterium tuberculosis* es la especie con mayor frecuencia encontrada como cau-



DR. JORGE CASTAÑEDA SÁNCHEZ

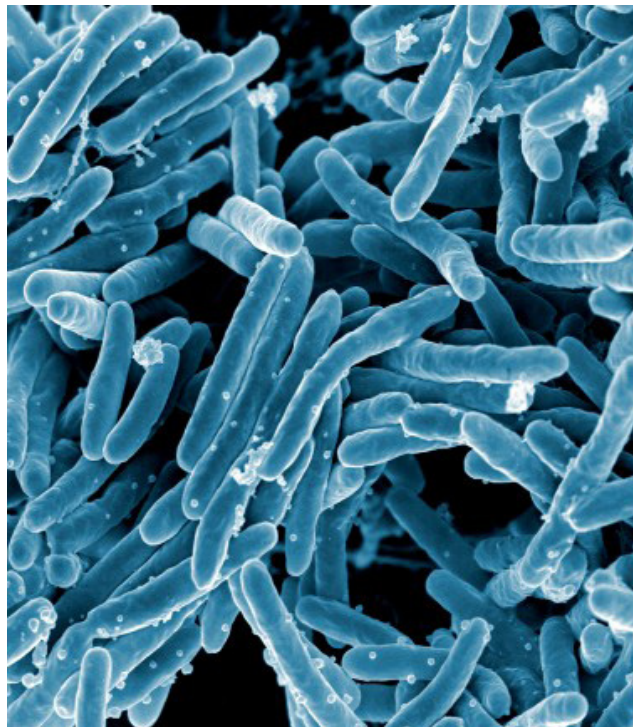
FOTO: PROPORCIONADA POR EL DR. JORGE CASTAÑEDA SÁNCHEZ

sante de la infección (otras especies pertenecientes al complejo tuberculosis también son causantes de la enfermedad), esta bacteria se establece en el organismo de manera permanente en vías respiratorias bajas y puede quedarse de manera latente por años. La enfermedad se asocia a múltiples factores como la desnutrición, la pobreza, un sistema inmune débil y al hacinamiento, por mencionar algunos. Desafortunadamente, el tratamiento para erradicarla es muy complicado desde el punto de vista social y económico, y por supuesto por las secuelas que pudieran quedar en los pacientes.

1. JORGE CASTAÑEDA SÁNCHEZ ES QUÍMICO BACTERIOLOGO PARASITÓLOGO, MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS EN INMUNOLOGÍA, POSDOCTORADO EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA EN COLABORACIÓN CON LA ENCB-IPN, PROFESOR TITULAR C, TC DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA EN LA UNIDAD XOCHIMILCO Y COORDINADOR DEL DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD EN LAS UNIDADES LERMA, CUAJIMALPA, IZTAPALAPA Y XOCHIMILCO.

El tratamiento para la tuberculosis es con antibióticos y mínimo dura seis meses, pero hay pacientes en los que el tratamiento se extiende entre uno y dos años, además existen muy pocas opciones de tratamiento en el mundo para poder eliminar la enfermedad. Son básicamente cuatro los fármacos que están autorizados por la [Organización Mundial de la Salud](#) y éstos tienen efectos tóxicos muy importantes en los pacientes, por eso desde mi formación como investigador ha sido prioritario, por un lado, desarrollar algunas propuestas centradas en la búsqueda de nuevos fármacos, moléculas o principios activos que puedan ayudar con el tratamiento de la tuberculosis, y por otro lado, desarrollar nuevas metodologías para el diagnóstico y el entendimiento de la respuesta inmune de los humanos.

En colaboración con los profesionales tanto del [Instituto Politécnico Nacional](#) IPN, liderados por la [Dra.](#)



MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

FOTO: [WIKIPEDIA](#)

[Julieta Luna Herrera](#) de la ENCB, como los médicos que atienden a los pacientes en los servicios de infectología de los hospitales se comenzó a trabajar primero con el diagnóstico. El diagnóstico es complicado en la parte de microbiología porque este microorganismo tarda muchos días en crecer. El microorganismo requiere del aislamiento y cultivo

en medios muy especiales a partir de muestras biológicas, además de personal altamente calificado para el procesamiento de las muestras. El contexto clínico y los hallazgos radiológicos y analíticos pueden hacer sospechar de la presencia de la enfermedad y poner en marcha los procedimientos para la obtención de muestras adecuadas para el diagnóstico bacteriológico. La demora media del diagnóstico certero es de dos a tres meses, lo cual provoca aumento de la morbilidad y sus secuelas, así como aumento de la posibilidad de contagio a otras personas.

DIAGNÓSTICO

Actualmente, uno de los principales problemas para disminuir la incidencia de la tuberculosis es el diagnóstico.

Después de tomarle la muestra al paciente se lleva al laboratorio para crecer y aislar al microorganismo, los cultivos se pueden tardar de seis a ocho semanas; si el paciente está grave no se puede esperar tanto tiempo para iniciar el tratamiento, es por ello que los médicos inician la terapia basada en las evidencias radiológicas, clínicas y estudios de búsqueda del microorganismo directamente en muestras de esputo o lavado broncoalveolar utilizando técnicas microscópicas (búsqueda de BAAR). En la actualidad también es posible realizar el diagnóstico usando métodos moleculares, donde se extrae DNA de la muestra y a partir de la información genética se identifica al microorganismo, lo que nos ha ayudado bastante debido a que es una técnica muy rápida y sensible. Las técnicas basadas en el análisis molecular del DNA han sido implementadas directamente de la muestra sin tener que aislar al bacilo desde que estuve realizando estudios doctorales en el IPN. Estas metodologías en la UAM las hemos implementado como parte del diagnóstico de otras especies de actinomicetos como las

Nocardias, en muestras que provienen directamente de tejido de piel infectado.

Basados en la experiencia y el establecimiento de un convenio académico con el grupo del IPN, donde me formé como investigador y donde se implementó un método colorimétrico para evaluar la drogossensibilidad de las micobacterias, en la UAM desarrollamos un antibiograma para establecer un patrón de drogossensibilidad en otros actinomicetos diferentes a las micobacterias y donde se probaron antibióticos que usualmente no habían sido explorados como parte del tratamiento del actinomicetoma. Por lo tanto, en el caso de la tuberculosis y el de actinomicetoma, el resultado no solamente va acompañado de la identificación del microorganismo, sino del grupo de antibióticos que pudieran utilizarse para tratar estas infecciones.

LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA

[El laboratorio de inmunología del Departamento de Sistemas Biológicos en la UAM Xochimilco](#), al cual estoy incorporado, se especializa en estudiar un grupo de bacterias que se llaman actinomicetos y casualmente la tuberculosis pertenece a la misma familia, al mismo grupo de

microrganismos. Los actinomicetos son bacterias filamentosas Gram positivas, este grupo presenta una alta diversidad de especies, dentro de las cuales se encuentran algunos patógenos para el hombre responsables de la enfermedad infecciosa llamada actinomietoma, pero

también en este grupo se encuentran algunos géneros que no están asociados a enfermedades infecciosas, pero sí a la producción de antibióticos, tal es el caso de *Streptomyces sp.* La mayoría de estas bacterias se encuentran en el suelo e incluyen algunas de las más típicas formas de vida terrestre, jugando un importante rol en la descomposición de materia orgánica. Estas bacterias renuevan las reservas de nutrientes en la tierra y son fundamentales en la formación de humus, entre otros.

En el Politécnico estudiamos a las bacterias de la familia de los acti-



PROFESORES Y ALUMNOS DEL LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA
FOTO: PROPORCIONADA POR EL DR. JORGE CASTAÑEDA SÁNCHEZ

nomicetos causantes de infecciones pulmonares como la tuberculosis. Basados en la colaboración estrecha que tenemos con el grupo de la Dra. Julieta Luna, en la UAM implementamos una línea paralela a la investigación que por años se ha desarrollado en el Laboratorio de Inmuno-

logía, en donde el principal objetivo es el establecimiento de nuevos métodos diagnósticos, la búsqueda de nuevos compuestos activos y además el entendimiento de la respuesta inmune del humano en infecciones por actinomietoma.

Aprovechando la trayectoria que por más de 30 años ha tenido este laboratorio con el grupo de los doctores [Alejandro Palma Ramos](#) y [Laura Castrillón Rivera](#), quienes ya tenían bastante tiempo avanzando con el estudio de estos microorganismos, iniciamos un proyecto de investigación para identificar a los actino-



PROFESORES Y ALUMNOS DEL LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA
FOTO: PROPORCIONADA POR EL DR. JORGE CASTAÑEDA SÁNCHEZ

micetos por métodos moleculares; cabe mencionar que es muy difícil su identificación pues son bacterias muy exigentes, pero obtuvimos excelentes resultados aplicando las técnicas de biología molecular que habíamos experimentado con tuberculosis al modelo de los actinomicetos que infectan la piel. Posteriormente implementamos el mismo modelo con el método colorimétrico para establecer la resistencia a fármacos, que ya habíamos probado con tuberculosis y que, además, para el caso de esta enfermedad está aprobado por la Organización Mundial de la Salud como método que se puede utilizar en la evaluación de fármacos.

El modelo de la UAM ha tenido buenos resultados. Empezamos a

trabajar con hospitales poseedores de servicios de Dermatología, quienes nos empezaron a proporcionar muestras de pacientes de las cuales pudimos recuperar diferentes aislados de actinomicetos, principalmente de un género muy común en México, *Nocardia brasiliensis*, y montamos el sistema de detección a fármacos. La terapéutica tradicional tiene un número determinado de opciones de antibióticos que puede utilizar, sin embargo, no se había explorado la posibilidad de que otros antibióticos que inclusive están en el mercado, pudieran adaptarse al tratamiento de este tipo de enfermedades de la piel.

Este método colorimétrico nos ayudó a establecer un panel de 14 anti-

bióticos que se probaron con muy buenos resultados. Estamos en las últimas etapas de la investigación que nos permita elaborar un convenio con los hospitales para la implementación de este método colorimétrico como parte de su rutina de laboratorio, con el objetivo de que en un futuro el médico tratante disponga de otras opciones terapéuticas, sobre todo para los pacientes que no están evolucionando con los antibióticos tradicionales. Tenemos resultados prometedores de determinado fármaco o combinaciones de fármacos in vitro que logran la limitación del crecimiento bacteriano en esta fase de la investigación, esperemos que suceda lo mismo en la siguiente.

VINCULACIÓN EN INVESTIGACIÓN

A partir de ahí se han establecido colaboraciones con otras unidades académicas del IPN que se dedican básicamente a sintetizar compuestos de manera química en el laboratorio. Tanto el grupo de la ENCB como el de la UAM estamos probando estas moléculas y determinaremos si pueden ser candidatas que controlen el crecimiento de los actinomicetos que trabajamos en el laboratorio, con miras a desarrollar un fármaco. Probablemente algunas de las tantas

moléculas probadas pueden inhibir el crecimiento del microorganismo. Si se detecta que alguna lo hace, tendríamos que pasar a las siguientes fases, en las que incorporaran estudios en modelos de células y ver si, además de matar al microorganismo, tiene efectos citotóxicos para entonces establecer filtros y lograr la eficiencia para posteriormente pasar al modelo animal.

En la UAM Xochimilco también hemos establecido el modelo de animal de infección por actinomicetos, lo cual ha sido ventajoso para el estudio de la fisiopatología de la enfermedad. La infección de estos microorganismos en la piel de los humanos se presenta en forma de nódulos con lesiones inflamatorias crónicas en las extremidades inferiores; los pacientes pueden durar hasta 20 años infectados con el microorganismo sin ninguna mejoría, además, son enfermedades imposibilitantes y conforme va aumentando el tiempo dejan de caminar porque el proceso inflamatorio es muy severo y hay destrucción del tejido. El padecimiento está clasificado como enfermedad ocupacional pues este microorganismo vive en la tierra y son los campesinos los que más la padecen porque trabajan con guaraches o descalzos y obviamente trabajar en el campo ocasiona que

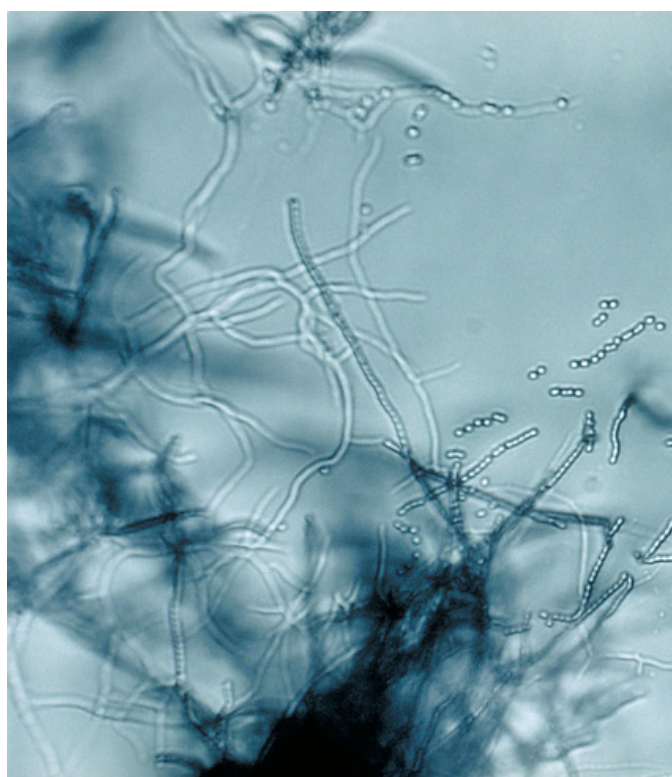
ellos tengan lesiones constantes en la piel. Está asociada también con aspectos de desnutrición en zonas no rurales donde todavía se trabaja la tierra.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Derivado de este mismo proyecto hemos montado una tercera [sub línea de investigación](#) que tiene

que ver con la respuesta inmunológica. Hay que buscar y entender cómo es que la piel responde a la infección con estos actinomicetos para poder caracterizar el proceso inmunológico.

La piel generalmente ha sido subestimada. Desde que ésta entra en contacto con el microorganismo trata de defenderse de una manera impresionante; produce un cúmulo de citoquinas, que son moléculas de señalización por las cuales se activa el sistema inmunológico, produce péptidos antimicrobianos que son moléculas efectoras clave en la inmunidad innata, funcionan como si fueran antibióticos



STREPTOMYCES SP
FOTO: [WIKIPEDIA](#)

de origen natural. El papel principal de los péptidos antimicrobianos es la lisis directa de microorganismos, sin embargo, a la fecha también se han descrito propiedades quimiotácticas, que le permiten modular el sistema inmune y de esta forma constituir un puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

Para trabajar este tema tenemos un convenio de colaboración con el Instituto Politécnico Nacional, con la escuela Nacional de Ciencias Biológicas a través de la Dra. Luna Herrera del Departamento de Inmunología y nosotros en el laboratorio de Inmunología de la UAM-X donde seguimos básicamente esta línea de investigación, publicamos artículos, dirigimos tesis de licenciatura, maestría y doctorado con miras al desarrollo de nuevo conocimiento, pero también al desarrollo tecnológico.