

PACAL MEDLAB

AÑO 10 NO.4
OCTUBRE 2018

Proveedor de ensayos de aptitud acreditado
Internacionalmente por ema en la
NMX-EC-17043-IMNC-2010 ISO/EC 17043:2010
para los alcances indicados en acreditación
ISO/IEC 17043:2011
Acreditado desde 2011.

- REVISTA TRIMESTRAL CIENTÍFICA
- PUBLICADA POR EL GRUPO PACAL
- S DE RL DE CV

Incorporada a imbiomed
www.imbiomed.com

www.pacal.org

NUEVO LIBRO

PACAL

PROGRAMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

A toda nuestra comunidad les informamos que ya tenemos el libro:

PRINCIPIOS BÁSICOS PRÁCTICOS DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

**PRINCIPIOS BÁSICOS PRÁCTICOS
DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA**

COSTO
\$600

Pedidos al
5233 8562 y 63
ext **106**

email: erikagc@pacal.org

**¡PREGUNTA POR LA PROMOCIÓN
ESPECIAL PARA ESTUDIANTES UNAM!**

Dra. Norma Laura Delgado-Buenrostro
MDH MVZ Graciela Castañeda Aceves
M en C. María Verónica Vázquez Gianca
M en C. Tais Nopal Guerrero

EDITADO POR:



LAS 7
ARTES

las7artes.com.mx

con- ten- ido

2

Editorial MedLab

3

Infecciones de transmisión sexual que cursan con úlceras y/o tumoraciones: Granuloma inguinal (GI).

12

La mitocondria: en la ruta hacia tratamientos dirigidos

16

Variaciones morfológicas de trofozoitos de *Balantidium* sp, en muestras de paciente Warao del Delta del Río Orinoco, Venezuela.

19

Inmunoterapia: una nueva estrategia para combatir el cáncer.

26

Ciencia y naturaleza

Dr. en C. Sergio I. Alva Estrada
Director General

L.A.E. Aimee Alva Martínez
Directora Administrativa y de Planeación

Dra. en C. Patricia Flores Guzmán
Editora

Dra. en C. Patricia Flores Guzmán
Correctora de Estilo

L.A.E. Armando Esparza Gómez
Publicidad

Las 7 Artes PCH S.de R.L de C.V.
Coordinación de Diseño

Consejo Editorial

Dr. en C. Sergio I. Alva Estrada

Dr. Sergio Alva Martínez

M. en C. Rosa María Sánchez Manzano

Q.B.P. Carlos Aquino Santiago

Q.B.P. Mercedes Cabañas Cortés

Dra. en C. Patricia Flores Guzmán

M. en C. Vicente de María y Campos Oteguí

Dr. Felipe García Malo Bautista

Dra. en C. Norma Laura Delgado Buenrostro

PACAL MedLab, año 10, No.4 Oct-Dic de 2018.

Es una publicación trimestral editada por el Grupo Pacal S. de R.L. de C.V. Alhelí #78 Col. Nueva Santa María, Del. Azcapotzalco, C.P. 02800. Tel. (55) 5233 8563 | 5341 3014.

www.pacal.org | informacion@pacal.org

Editora responsable: Dra. en C. Patricia Flores Guzmán. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo No. 04 2015 070213175800 102. **ISSN: 2395 - 9967** ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Impresa por Registro Exacto S.A. de C.V.

Calle: Washington No. 5 Col. Moderna

Delegación Benito Juárez, C.P. 03510

Ciudad de México, Tel. 19883563

Este número se terminó de imprimir en septiembre de 2018 con un tiraje de 6,500 ejemplares.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de esta publicación sin previa autorización del PACAL.

EDITORIAL

Cuando
inicie mi carrera científica, uno
de los primeros campos en los que empecé
mi trabajo experimental fue el cáncer cérvico-uterino y
el de mama. Si bien ese primer acercamiento fue conocer los
principios de realizar trabajo de investigación, me sirvió para ponerme
en contacto con un tema complejo y poco desarrollado en ese entonces: la
inmunoterapia.

Esta terapia busca que las células del sistema inmune de un paciente respondan para controlar un crecimiento neoplásico maligno. Si bien el desarrollo de un cáncer no significa que el sistema inmunológico de un paciente no sirva, si implica que este fue rebasado por la enfermedad. La inmunoterapia busca que el sistema inmune vuelva a tener el control sobre las defensas del organismo. La historia es larga, de raíces profundas, que no siempre se ven reflejadas en los escritos o en las novedades científicas y que tampoco siempre conto con las simpatías de los que aportan el respaldo financiero. El presentar en el número actual una revisión, discreta y breve quizá, del tema me permite reflexionar sobre cómo se va construyendo la ciencia, las historias de éxito. Quise hacer mención de cuando conocí la inmunoterapia, como estudiante de licenciatura (hace ya más de 22 años) porque en ese entonces, la inmunoterapia –como alternativa–, se encontraba estancada: no había forma rápida y precisa de encontrar el péptido o antígeno preciso para despertar la respuesta inmunológica total contra el tumor, pues las células del mismo tenían mecanismos para evadir su reconocimiento como elemento nocivo para el organismo, mecanismos que empezaban a ser descritos en ese entonces. Actualmente, gracias a metodologías y software desarrollados para el mapeo del genoma humano, mejoras en técnicas de aislamiento de subpoblaciones celulares, junto con multitud de horas de trabajo realizado por estudiantes, técnicos, académicos, médicos, enfermeras y –desafortunadamente– muchos pacientes (varios de ellos no humanos), podemos ahora decir que existen dos casos exitosos donde se ha reportado la eliminación de tumores por células linfoides, desarrolladas prácticamente en exclusiva para los pacientes. La técnica no es barata ni creo que esté disponible aún para el grueso de la población que lo necesita, ni siquiera estoy segura que se puedan tratar todos los tumores de esta manera, pero lo alentador es que existe la oportunidad, creada por cientos de personas en todo el mundo. Es, en muchos sentidos, una historia de éxito.

Con este número cerramos el 2018, año de nuestro décimo aniversario. Como siempre, agradezco a todo el personal que hace posible la edición de esta revista, a los autores que escriben con nosotros y a nuestros lectores. Ha sido, a nivel personal, un año complicado, difícil, pero como siempre, hemos aprendido mucho. Los conmino a seguir creciendo con nosotros y a compartir nuestros conocimientos. Muchas gracias.

Infecciones de transmisión sexual que cursan con úlceras y/o tumoraciones: **Granuloma inguinal (GI).**

Ma. Guadalupe Aguilera Arreola*, José Tomás Hernández Méndez**

Laboratorio de Bacteriología Médica
Departamento de Microbiología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional
Prol. de Carpio y Plan de Ayala s/n

Col. Casco de Santo Tomás
CP. 11340

Tel. 57 29 63 00 ext. 62374

Fax. 57 29 62 07

e-mail: lupita_aguilera@hotmail.com

*Becaria COFAA, EDI y Miembro del SNI.

** Becario COFAA y EDD.

Recibido: 15 de junio de 2018. Aceptado:

29 de agosto de 2018.

Palabras Clave

Granuloma inguinal,
Donovanosis,
Klebsiella granulomatis,
diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

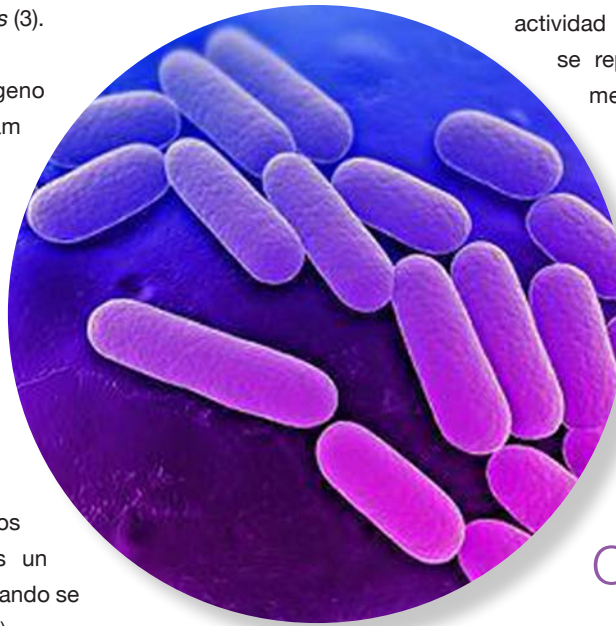
Las infecciones de transmisión sexual (ITS) causadas por bacterias y que cursan con úlceras y/o tumoraciones son: la sífilis (*Treponema pallidum*), el chancro blando (*Haemophilus ducreyi*), el linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis*) y el granuloma inguinal (GI), conocido también como donovanosis o granuloma venéreo (causada por *Klebsiella granulomatis*, llamada anteriormente *Calymmatobacterium granulomatis* y antes *Donovania granulomatis*). Las tres primeras son de notificación obligatoria en México, mientras que el GI no lo es. El diagnóstico clínico y de laboratorio del GI se hace con base en la NOM-039-SSA2-2002, en donde se considera como “un caso sospechoso a todo paciente con úlcera dolorosa fácilmente sangrante en genitales” y un caso confirmado es “aquel paciente con úlcera fácilmente sangrante en genitales en quien se demuestre los cuerpos de Donovan por biopsia o impronta teñida por Giemsa”. La literatura internacional describe que las úlceras en el GI son no dolorosas por lo que la definición de caso sospechoso en esta norma es incorrecta. El objetivo de esta revisión es describir la microbiología de *K. granulomatis*, la importancia clínica del proceso infeccioso, el diagnóstico de laboratorio, el tratamiento y la epidemiología (1,2).



CARACTERÍSTICAS GENERALES DE *KLEBSIELLA GRANULOMATIS*

La segunda edición del manual de bacteriología sistemática de Bergey clasifica a *Klebsiella granulomatis* en el phylum XIV, *Proteobacteria phyl. nov.*, clase III γ -Proteobacteria, Orden XIII *Enterobacteriales*, Familia I, *Enterobacteriaceae*, Género XVI *Klebsiella*, Especie *Klebsiella granulomatis*; la clasificación anterior era: género VIII *Calymmatobacterium*, especie *Calymmatobacterium granulomatis* (3).

K. granulomatis es un patógeno humano estricto, es un bacilo Gram negativo, pleomórfico, aerobio facultativo, inmóvil y capsulado. La bacteria es intracelular; en muestras clínicas se observa dentro de vacuolas en el citoplasma de leucocitos mononucleares (macrófagos), a estas estructuras se les denomina cuerpos de Donovan. Las bacterias dentro de estas estructuras se presentan en dos formas: sin cápsula cuando es un bacilo inmaduro y, con cápsula cuando se trata de un bacilo maduro (4,5,6,7).



EPIDEMIOLOGÍA

La Donovanosis o GI, es una enfermedad infecciosa transmitida sexualmente, inflamatoria crónica, usualmente ulcerativa y preferentemente de localización ano-genital.

El GI es endémico en algunas zonas tropicales y subtropicales de Asia, Nueva Guinea, Vietnam, Australia, América Latina (Brasil), el Caribe y África. Generalmente se presenta como brotes epidémicos. El GI no es una infección de notificación obligatoria ante la dirección general de Epidemiología, razón por la que se desconoce cuál es su frecuencia en México. Los factores de riesgo son: estrato socioeconómico bajo, una higiene pobre y la prostitución. Puede afectar también a niños de 1 a 4 años de edad, pero predomina en adultos de 20 a 40 años. El GI es más frecuente en hombres, principalmente en aquellos que tienen sexo con hombres (8, 9, 10, 11).

Mientras que en Sudáfrica el 16% de las úlceras genitales fueron diagnosticadas como GI, es una infección rara en países industrializados. Por ejemplo, en 1982 en una clínica dermatológica de Zagreb, Croacia, se presentó el caso de un paciente que fue infectado en la India (12). En el 2004, en Durban, Sudáfrica, de 162 pacientes que presentaron úlceras genitales, solo un caso fue diagnosticado clínicamente como Donovanosis (13). En Brasil se presenta en un 5% de las ITS (4). De 1991-1996 en Perú se presentaron 60 casos, 44 en hombres y 16 en mujeres (5).

En la última década, los casos clínicos de Donovanosis confirmados con diagnóstico de laboratorio, fueron en: Italia (14), India (15), Colombia (16) con antecedentes de actividad sexual, mientras que en Inglaterra, se reportó el caso de una niña de 8 meses, donde el antecedente fue la madre que presentó úlceras genitales durante el embarazo y el parto (17) y en México en el 2013, Yanowsky-Reyes G. y colaboradores, publicaron el caso de un adolescente de 13 años de edad sin evidencia de contacto sexual (18) (vease cuadro 1).

IMPORTANCIA CLÍNICA

La transmisión del GI es generalmente por contacto directo con las lesiones durante el acto sexual, es de baja transmisibilidad y se ha descrito que sólo del 20 al 65% de los compañeros sexuales se infectan. Otras formas de transmisión son la contaminación fecal, la transvaginal durante el parto, en donde los recién nacidos de madres infectadas adquieren la infección al nacer y pueden presentar lesiones en ombligo, pene o vulva, también un paciente puede diseminarse la bacteria a otras partes del cuerpo como la cara, el cuello y las encías por autoinoculación (5,12, 17).

El periodo de incubación es variable, algunas referencias indican que puede ser de 1, 4, 8 o 16 semanas y que puede prolongarse hasta por un año (5,11).

El GI es una infección progresivamente destructiva de la piel, de las membranas mucosas de los genitales externos y perianal (90% de los casos), de la región inguinal (10%) o anal (5-10%) y en otras de 1-5%. Estas últimas, son lesiones extragenitales

Cuadro 1. Descripción de casos clínicos de pacientes con Granuloma inguinal

Autor	Liverani (14)	Gaviria (16)	Arora (15)	Ahmed(17)	Yanowsky(18)
Año	2010	2015	2016	2015	2013
País	Italia	Colombia	India	Inglaterra	México
Paciente(s)	Mujer embarazada de 18 años	Hombre 24 años y Mujer 21 años	Masculino de 32 años	Niña, 8 meses	Niño, 13 años
Antecedente	Con actividad sexual	Pareja con actividad sexual	Hombre casado	Mamá con úlceras genitales durante el embarazo y el parto sin tratamiento	Sin actividad sexual
Lesiones	Pápulas granulomatosas en la región ano-genital: Lesiones eritematosas con descarga seropurulenta y maloliente; con pequeñas regiones sangrantes y necróticas.	Lesión indolora ulcerada, bordes elevados y fondo limpio, en el labio mayor de la vulva y en el cuerpo del pene.	Úlceras granulomatosas grandes fétidas en: pene, escroto e ingles	Absceso dentro de la parótida, cerca de oreja y el oído Lesión en ganglio linfático cervical	Aparición de tumoración localizada en surco balano prepucial del pene en su cara dorsal y crecimiento ganglionar inguinal
Diagnóstico:					
Muestras	Biopsia	Secreción de vulva y pene tomada con un hisopo	Impronta y Biopsia del borde de la úlcera del pene	Muestra histológica	Pieza Quirúrgica
Microscopia	Tinción de Gram Estudio histopatológico	Giensa	Giensa Hematoxilina-Eosina	Estudio histológico: Giensa Warthinstarry	Estudio histopatológico
Diagnóstico	Donovanosis hipertrófica	Donovanosis a partir de la vulva, la muestra del pene fue insuficiente para el estudio.	Donovanosis y Carcinoma celular escamoso.	Donovanosis	Granuloma inguinal venéreo por Donovanosis.
Tratamiento	Azitromicina	Doxiciclina a ambos	Doxicilina	Claritromicina vía oral	Antibiótico de amplio espectro.
		Azitromicina a la mujer por presentar recidiva (reaparición de la enfermedad)		Amikacina vía intravenosa	Se realizó exéresis
Evolución de la lesión	Desaparición de las lesiones.	Con la doxiciclina hombre tuvo completa mejoría. Ambos estaban asintomáticos y con una pequeña área de cicatriz.	El paciente falleció por metastasis sistémica.	Desaparición de las lesiones.	Reducción del ganglio inguinal, desaparición del dolor y sin recidiva de la lesión a seis meses.

que ocurren generalmente en la boca por transmisión con los dedos, en donde se presentan inicialmente con dolor y hemorragia en los labios, encías y paladar (5,11). La autoinoculación causa lesiones en la zona inguinal y ano (5,11). También puede afectar el tejido óseo, siendo la tibia el hueso que más se afecta (5). Las mujeres pueden presentar lesiones en la vulva, pseudo-elfantiasis en área genital y lesiones en el cuello uterino (5).

La presentación clínica inicia con una lesión primaria que consiste en una pápula dura e indolora o en una vesícula, que posteriormente se transforma, pudiéndose presentar cuatro tipos de lesiones: I) Ulcero-granulomatosa, que es el tipo más común y de color rojo carne que sangra al ser tocada, II) hipertrófica con bordes elevados e irregulares, III) necrótica con úlceras malolientes con destrucción del tejido y IV) esclerótica o cicatrizal con tejido fibroso o con cicatriz (Figura 1) (4, 5, 7, 11, 12). La patología se caracteriza clínicamente por úlceras únicas o múltiples (pérdida de la continuidad de la piel) en la región genital, dolorosas, necrosantes y que sangran con facilidad; también se puede presentar tumefacción dolorosa y supuración de los ganglios linfáticos (pseudo bubones) del sitio anatómico afectado (19).

El granuloma consiste en una agregación de macrófagos transformados de aspecto epitelial, llamadas células epitelioides, rodeadas de leucocitos mononucleares, principalmente linfocitos y ocasionalmente células plasmáticas. Los granulomas desarrollan un anillo que los circunda de fibroblastos y tejido conectivo. Se pueden encontrar células gigantes grandes en la periferia o en el centro de los granulomas (19).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico clínico de las úlceras se hace con base en los síntomas de los pacientes que presenten úlceras genitales (también denominado sindrómico), y es necesario para realizar un diagnóstico diferencial. Las úlceras sin dolor son indicativas de sífilis, mientras que las úlceras con dolor son un síntoma de chancro blando, GI, linfogranuloma venéreo y herpes genital (virus herpes simple 1 y 2). También deben considerarse las causas no infecciosas como la presencia de úlceras traumáticas, erupciones por fármacos como las tetraciclinas, el síndrome de Behcet, la psoriasis, la dermatitis de contacto, el cáncer (células escamosas), la vasculitis y granulomatosis de Wegener (20,21).

La formación de granulomas es debido a la inmunidad celular (hipersensibilidad retrasada) y se debe hacer un diagnóstico diferencial con procesos infecciosos que también presentan

granulomas. Por ejemplo las enfermedades bacterianas como: tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), sífilis (*Treponema pallidum*), linfogranuloma inguinal venéreo (*Chlamydia trachomatis*), lepra (*Mycobacterium leprae*), brucelosis (*Brucella abortus*), enfermedad por rasguño de gato (*Bartonella henselae*, *B. elizabethae*, *Afipia felis*). Enfermedades por hongos: histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*), criptococosis (*Cryptococcus neoformans*), blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*), coccidioidomicosis (*Coccidioides immitis*). Otras no transmisibles, ni microbianas como la Sarcoidosis o Beriliosis y reacciones a lípidos irritantes (21,22).

Aparentemente el GI es raro en México, no obstante para confirmarlo en todos los casos clínicos en donde el diagnóstico fuese negativo para: chancroide, linfogranuloma venéreo, sífilis, tuberculosis, amibiasis, esquistosomiasis, infecciones genitales inespecíficas o mixtas y carcinoma, o a partir de inflamación granulomatosa en donde, se debería hacer la búsqueda intencionada de *K. granulomatis*.

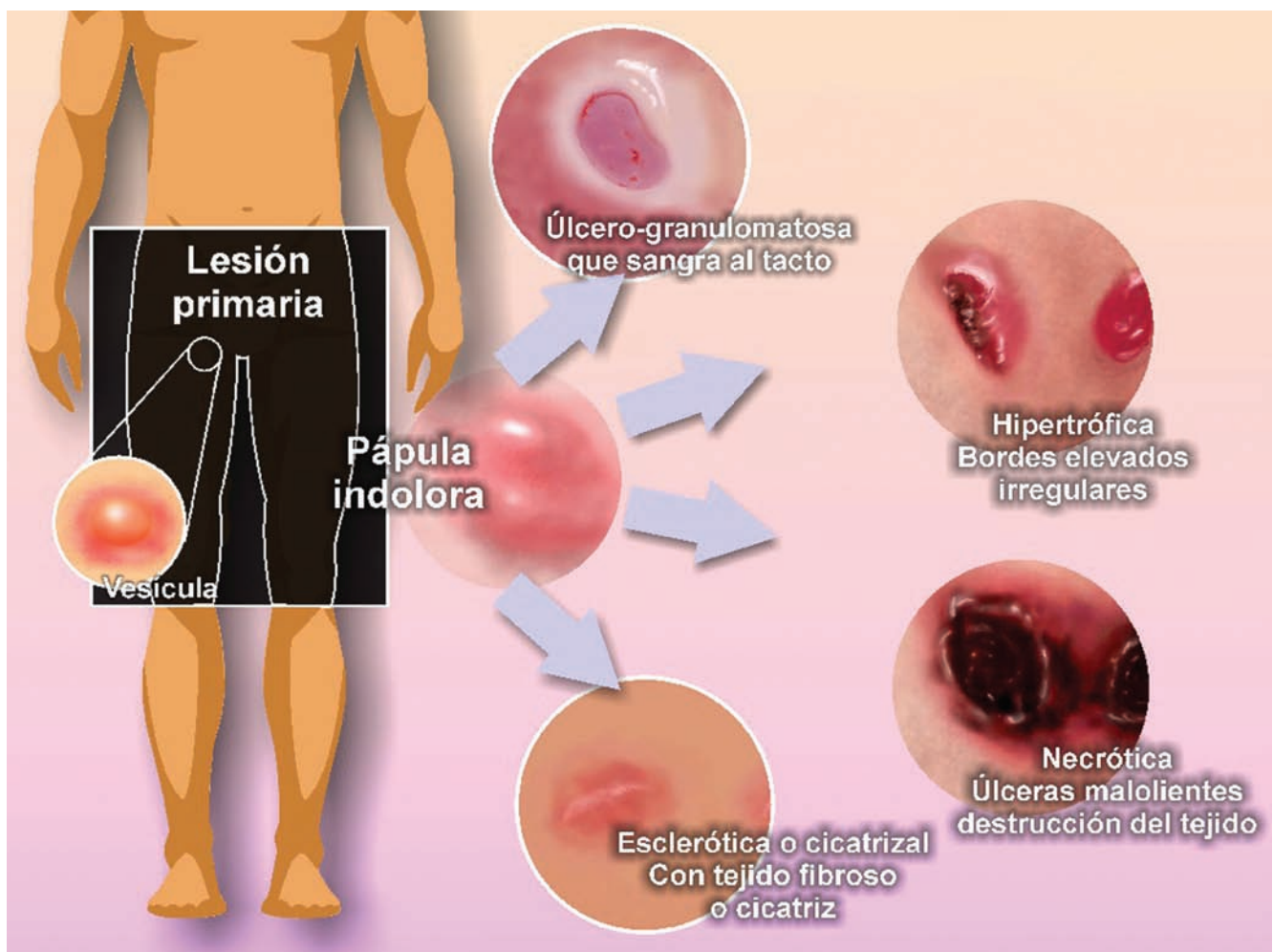


Figura 1. Tipo de lesiones en el Granuloma Inguinal.

Imagen elaborada por Martín Jesús Ladino Luna.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Toma de muestra

Antes de comenzar la toma de muestra, es necesario limpiar la úlcera con una gasa humedecida con solución salina estéril. Para el diagnóstico, el sitio más adecuado para la toma de la muestra es por debajo de la úlcera, en lugar de la tomada superficialmente. Hay varias formas de obtener la muestra, puede ser por biopsia o raspado del borde activo de la lesión y aquellas del tejido de granulación de la úlcera obtenida con ayuda de un bisturí, estas muestras sirven para hacer un diagnóstico microbiológico e histológico. Es importante evitar, en lo posible, el sangrado. Estas muestras se colocan sobre un portaobjetos y se dejan secar al aire. La muestra de la úlcera que drena se puede tomar indistintamente con un hisopo de algodón, de dacrón o de alginato de calcio, del fondo de la úlcera, o bien, con una aguja para aspirar el líquido de la úlcera evitando el sangrado. También se puede tomar una impronta, es decir, un portaobjetos se coloca sobre la lesión y se ejerce presión. Si el paciente cursa con adenopatía y tiene piel intacta, se realiza una punción y se aspira el contenido, colocando éste en un recipiente estéril (8,23).

Transporte de la muestra

Las muestras tomadas con hisopos, las improntas, biopsias o aspirados se transportan dependiendo del tipo de análisis que se realizará, éste puede ser fenotípico o genotípico (8, 23).

Para el aislamiento en líneas celulares (análisis fenotípico), el hisopo con que se tomó la muestra se coloca en un tubo con 1 ml de amortiguador de glucosa fosfato a pH 7.2, 10% de suero fetal de ternera, 20 mg de clorhidrato de vancomicina por litro y 2.5 mg de anfotericina B por litro. Las muestras colocadas en medios de transporte se pueden incubar a -70°C durante un periodo de 2-14 días y se incuban a 37°C inmediatamente antes de su análisis (8).

Para el análisis genotípico, el hisopo tomado de la lesión se coloca en un tubo con 1-10 mL de solución salina (8).

La detección del microorganismo puede hacerse de varias formas: Por tinción del frote, aislamiento de la bacteria en cultivos celulares y por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés). El antibiograma y la determinación de título de anticuerpos no es convencional (8).

Identificación

El método fenotípico de elección es la observación de los cuerpos de Donovan mediante la tinción de los frotis. Con la tinción de Gram no se tiñe bien. No obstante, se pueden utilizar las tinciones de Giemsa, Wright, Leishman y Papanicolaou, siendo la de Giemsa la de elección (4,5,6,7). Otras como la de Hematoxilina-Eosina y la de Warthin-Starry son útiles si la muestra se incluye en parafina para un examen histológico (21). La observación de los cuerpos de Donovan es un hallazgo patognomónico que confirma el diagnóstico clínico de GI (21).

Sin embargo, la bacteria ha sido cultivada en saco vitelino de embrión de pollo, en cultivo de monocitos obtenidos de sangre periférica y en células Hep-2. No crece en medios de cultivo de uso común en los laboratorios clínicos como: Gelosa Chocolate, Gelosa Sangre, Gelosa Brucella, Gelosa MacConkey, Gelosa Sabouraud, Gelosa Mueller-Hinton, Caldo Tioglicolato, ni medios Dulaney que contienen yema de huevo (8, 24).

En Australia, en 1997 se desarrolló un protocolo para la identificación genotípica de *K. granulomatis*. En tal estudio, se usaron cepas tipo de *K. pneumoniae*, *K. rhinoscleromatis* y muestras clínicas de tres mujeres diagnosticadas sintomáticamente con GI. De cada una de estas mujeres se obtuvieron dos muestras, una para realizar la identificación del microorganismo mediante PCR directo del hisopo y la otra para el cultivo en células HEp-2 y posteriormente realizar la PCR. Las muestras se transportaron como se mencionó

anteriormente. Para la PCR se utilizó el gen *phoE* (iniciadores: CTATGACAGCAAGGATGGCGA y CTGGTACTGCAGGGTCAGA) presente en las cepas tipo y en *K. granulomatis*, además del gen *scrA* (iniciadores TGCTGTCCAACATCTTCGTG y ATAATCACCGTCAGGAACGG) presente en *K. pneumoniae* y *K. rhinoscleromatis* y ausente en *K. granulomatis*. En los resultados obtenidos, se detectó el gen *phoE* en las muestras de hisopo y de los cultivos celulares y no se obtuvo amplicón del gen *scrA*; ambos resultados confirmaron la identificación de *K. granulomatis*. Con la metodología utilizada y los resultados obtenidos en esta investigación, se podría implementar la PCR como herramienta diagnóstica, la cual es poco utilizada para el diagnóstico genotípico de casos clínicos de GI y aplicar la nueva taxonomía (8).

TRATAMIENTO

La NOM-039-SSA2-2002 indica que el tratamiento debe mantenerse hasta que todas las lesiones hayan sanado completamente, y debe utilizarse uno de los siguientes esquemas: doxiciclina 100 mg, vía oral cada 12 horas por un mínimo de tres semanas, trimetoprim más sulfametoxazol 160/800 mg, vía oral cada 12 horas por tres semanas, ciprofloxacina 750 mg, vía oral cada 12 horas por un mínimo de tres semanas, o eritromicina base 500 mg, vía oral cada 4 horas por un mínimo de tres semanas. Azitromicina un gramo una vez por semana por 3 semanas (2). Otros esquemas de tratamientos son: si el de elección es la azitromicina, un gramo vía oral por

día, 500 mg diarios durante 7 días, un gramo semanal durante 4 semanas; tetracilina, 500 mg vía oral cada 6 horas durante 14 días; doxicilina, 100 mg vía oral cada 12 horas durante 14 días; cotrimoxazol, 960 mg vía oral cada 12 horas durante 14 días. En mujeres embarazadas, eritromicina 500 mg vía oral cada 6 horas durante 14 días. La ceftriaxona, el cloranfenicol y la norfoxacina también pueden ser efectivas. Los pacientes tratados durante 14 días deben revisarse hasta que las lesiones hayan sanado completamente. En niños de madre con granuloma inguinal deberán recibir un tratamiento profiláctico con azitromicina 20mg/kg por día dosis única, durante 3 días. Niños con la enfermedad deben recibir azitromicina 20 mg/kg (11,19).

PREVENCIÓN

Los programas nacionales que fomenten la educación para la salud y la sexualidad antes de comenzar la actividad sexual son esenciales para la prevención de ésta y otras ITS. Implementar programas de diagnóstico oportuno y gratuito de las ITS en usuarios del sexo comercial, y en las y los trabajadoras(es) del sexo comercial, así como en toda aquella persona con encuentros sexuales sin protección. Fomentar el uso apropiado

de los métodos de barrera como el condón en cada relación sexual. Usar condón apropiadamente en la actividad sexual con extraños, anónimos o casuales. Educación a la población de las características clínicas de las ITS y la forma de la propagación. En hombres no circuncidados promover una adecuada higiene genital. El control y la prevención son importantes por el uso adecuado de la dosis y duración de los antibióticos. También se recomienda tratamiento de la pareja sexual de forma paralela y una adecuada higiene genital (7,25).

CONCLUSIONES

En casos que se presenten úlceras y/o bubones, desde el punto de vista clínico, hay que valorarlas inicialmente con un manejo sindrómico para un tratamiento oportuno y parar la cadena de contagio. No obstante, dado el desafío diagnóstico que representa la donovanosis, lo apropiado es que el médico solicite también la confirmación del caso al profesional del laboratorio clínico, por lo cual el laboratorio debe estar preparado para realizar el diagnóstico etiológico. En este sentido es necesario que se conozca la presentación clínica de la enfermedad, las muestras a trabajar, los métodos fenotípicos, histológicos y genotípicos para la identificación de la bacteria,


de forma que el laboratorio realice, al menos, aquella prueba que esté a su alcance. Aunque el GI es raro en México, en casos clínicos de chancroide, linfogranuloma venéreo, sífilis, tuberculosis, amibiasis, esquistosomiasis, infecciones genitales inespecíficas o mixtas y carcinoma, en donde al realizar el diagnóstico de laboratorio no se identifique al agente etiológico, se debería hacer la búsqueda intencionada de *Klebsiella granulomatis*. **M**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Boletín de Epidemiología y Anuario de morbilidad. Dirección general de epidemiología de la Secretaría de Salud (www.epidemiología.salud.gob.mx/).
- 2.- NORMA Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2002 Para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual.
- 3.- Garrity MG, et al. (2005). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd Ed. Vol. 2. Springer-Verlag.
- 4.- Bezerra SMFMC, et al. Granuloma inguinale (Donovanosis). *Ann Bras Dermatol* 2011; 86(3):585-6
- 5.- Goicochea AR, et al. Donovanosis. *Revista de la Facultad de Medicina Humana-Universidad Ricardo Palma* 2007; 7(2):45-47.
- 6.- Lagergard T, et al. On the evolution of the sexually transmitted bacteria *Haemophilus ducreyi* and *Klebsiella granulomatis*. *Ann N.Y. Acad Sci* 2011; 1230:E1-E10. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06193.x.
- 7.- O'Farrell N. Tropical sexually transmitted infections (excluding Lymphogranuloma venereum). *Medicine* 2014; 42(6):341-346.
- 8.- Carter J, et al. 1997. Culture of the causative organism of donovanosis (*calymmatobacterium granulomatis*) in HEp-2 cells. *J Clin Microbiol* 1997; 35(11):2915-2917.
- 9.- Markle W, et al. Sexually Transmitted Diseases. *Prim Care Clin Office Pract* 2013; 40:557-587. doi:org/10.1016/j.pop.2013.05.001
- 10.- Copeland KN, et al. Other sexually transmitted diseases chancroid and donovanosis. *Disease-a-Month* 2016; 62:306-313. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.03.016>
- 11.- O'Farrell N, et al. European guideline on donovanosis. *Int J STD AIDS* 2016; 27(8):605-607.DOI: 10.1177/0956462416633626.
- 12.- Basta-Juzbašić A, et al. Chancroid, lymphogranuloma venereum, granuloma inguinale, genital herpes simplex infection, and molluscum contagiosum. *Clin Dermatol* 2014; 32:290-298.
- 13.- O'Farrell N, et al. 2008. Genital ulcers and concomitant complaints in men attending a sexually transmitted infections clinic: Implications for Sexually Transmitted Infections Management 2008; 35(6):545-549. doi:10.1097/OLQ.0b013e31816a4f2e
- 14.- Liverani AC, et al. Hypertrophic Donovanosis in a Young Pregnant Woman. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25: e81-e83.
- 15.- Arora KA, et al. Donovanosis and squamous cell carcinoma: The relationship conundrum!. *International Journal of STD & AIDS* 2016; 0(0):1-4. doi: 10.1177/0956462416665996.
- 16.- Gaviria-Sánchez V, et al. 2015. Úlcera genital por *Klebsiella granulomatis* (Donovanosis) en una pareja heterosexual. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015; 80(4):324-330.
- 17.- Ahmed N, et al. Donovanosis causing lymphadenitis, mastoiditis, and meningitis in a child. *Lancet* 2015; 385:2644
- 18.- Yanowsky-Reyes G, et al. Granuloma inguinal por Donovanosis, sin antecedentes desencadenantes. Presentación de un caso. *Revista Médica* 2013; 4(2):143-145
- 19.- Workowsky AK, et al. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR*. 2015; 64(3):32-33.
- 20.- Roett AM, et al. Diagnosis and Management of Genital Ulcers. *Am Fam Physician* 2012; 85(3):254-262.
- 21.- Robbins LS, et al. 1989. Inflamación y Reparación, Inflamación granulomatosa. Parte I, Capítulo 2. 48-50. En *Patología Humana*, cuarta edición. Interamericana, McGraw-Hill.
- 22.- Cardoso JC, et al. Cutaneous infections presenting with granulomatous infiltrates: a review of histopathological patterns. *Diag Histopath* 2013; 19(2):54-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2013.01.012>
- 23.- Vázquez F, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(1):32-37.
- 24.- Kharsany AMB, et al. Growth and cultural characteristics of *Calymmatobacterium granulomatis* the aetiological agent of granuloma inguinale (Donovanosis). *J Med Microbiol* 1977; 46:579-585
- 25.- Díez M, Díaz A. Infecciones de transmisión sexual: epidemiología y control. *Rev Esp Sanid Penit* 2011; 13: 58-66.



La mitocondria: en la ruta hacia tratamientos dirigidos

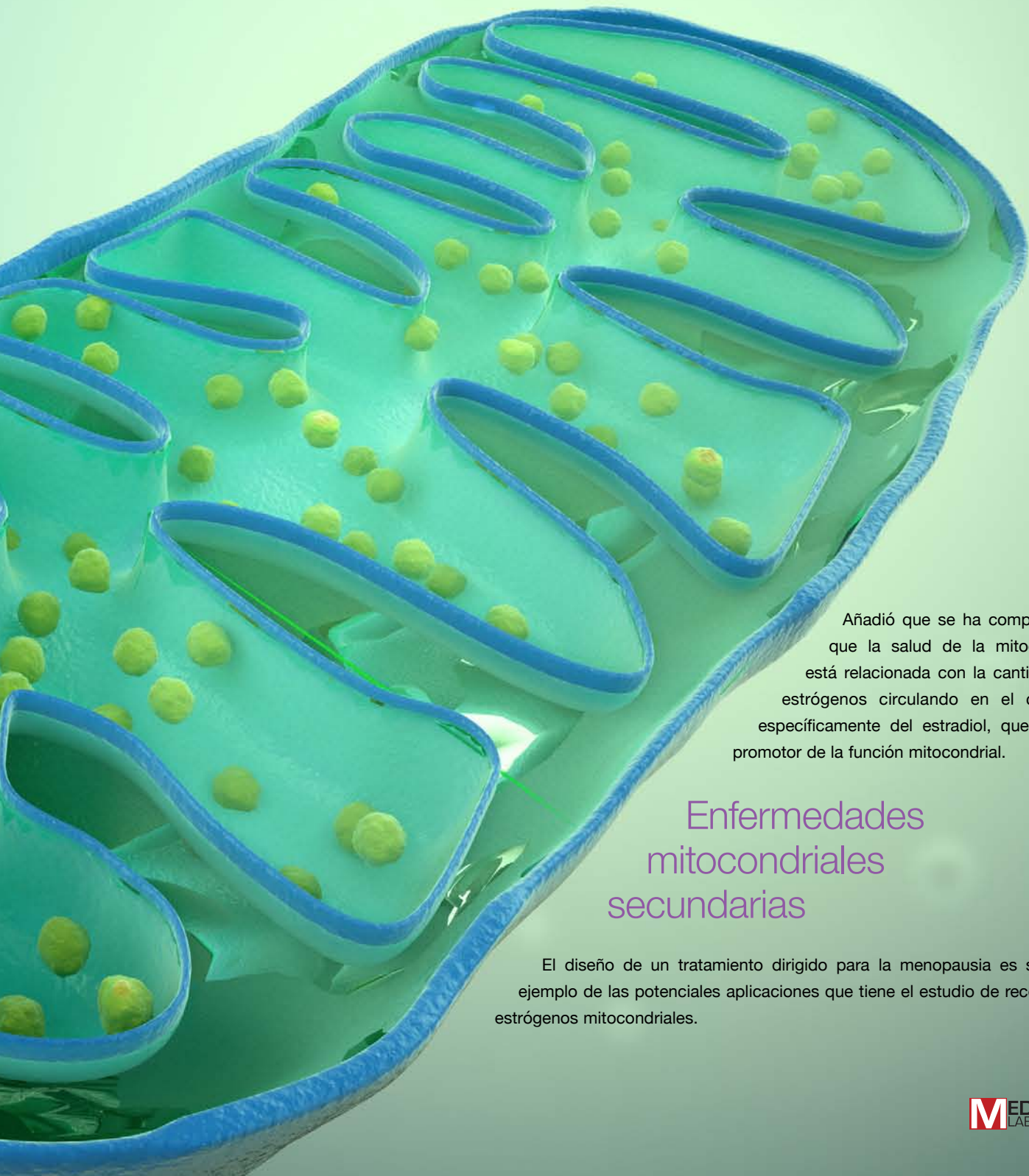
 Karla Navarro

Ensenada, Baja California. 6 de febrero de 2018
(Agencia Informativa Conacyt)

La mitocondria, considerada como la central energética de la célula, es un blanco de terapias hormonales para tratar la menopausia, etapa en que disminuye la producción de estrógenos en las mujeres.

Los estrógenos son un grupo de hormonas relacionadas con el adecuado funcionamiento de la mitocondria, lo que ha motivado el diseño de terapias basadas en la ingesta de hormonas para revertir los efectos de la menopausia. Sin embargo, estas hormonas pueden desencadenar efectos opuestos que repercuten en toda la célula. ¿Cómo lograr que los tratamientos de la menopausia vayan dirigidos únicamente a la mitocondria? La doctora Carolina Álvarez Delgado, especialista del Departamento de Innovación Biomédica del Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE), trabaja en la caracterización de receptores estrógenos mitocondriales que permita el diseño de tratamientos dirigidos.

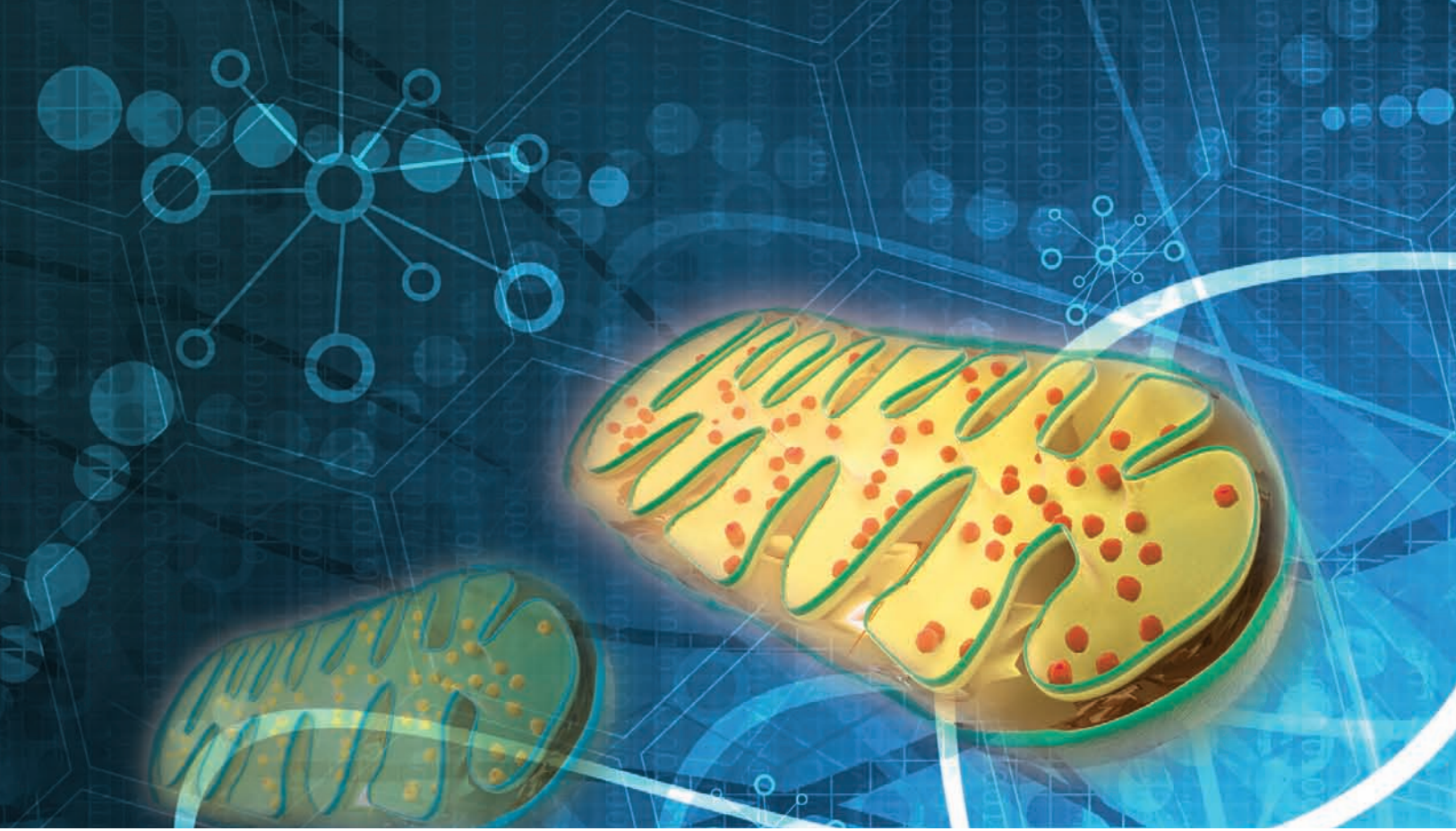
“El estrógeno más común es el estradiol. Estas hormonas, para tener su efecto en el cuerpo, necesitan actuar a través de unas proteínas que son los receptores, entonces la hormona lleva el mensaje, el receptor recibe el mensaje e inicia una cascada de señalizaciones celulares para tener un efecto que puede hacer que la célula crezca y prolifere”, explicó en entrevista para la Agencia Informativa Conacyt.



Añadió que se ha comprobado que la salud de la mitocondria está relacionada con la cantidad de estrógenos circulando en el cuerpo, específicamente del estradiol, que es un promotor de la función mitocondrial.

Enfermedades mitocondriales secundarias

El diseño de un tratamiento dirigido para la menopausia es solo un ejemplo de las potenciales aplicaciones que tiene el estudio de receptores estrógenos mitocondriales.



La doctora Carolina Álvarez Delgado expuso que su interés está en desarrollar tratamientos para enfermedades mitocondriales secundarias, es decir, aquellas que no están necesariamente relacionadas con una mutación en el ADN mitocondrial y suceden después de que hay un daño a la mitocondria, creando problemas de energía para el paciente.

“Tanto las enfermedades mitocondriales primarias como las secundarias llevan a fallas bioenergéticas, que es la incapacidad de producir la energía necesaria para mantener las funciones celulares, la diferencia es que las primarias son de origen genético y las secundarias atienden a otro tipo de daños”.

Diabetes, Alzheimer, así como otras enfermedades neurodegenerativas, cardíacas y musculares, se pueden considerar como enfermedades mitocondriales secundarias, por lo tanto podrían recibir tratamientos mitodirigidos para restaurar la función mitocondrial y, en consecuencia, tener un efecto reparador sobre los síntomas de la enfermedad.

Caracterización de proteínas

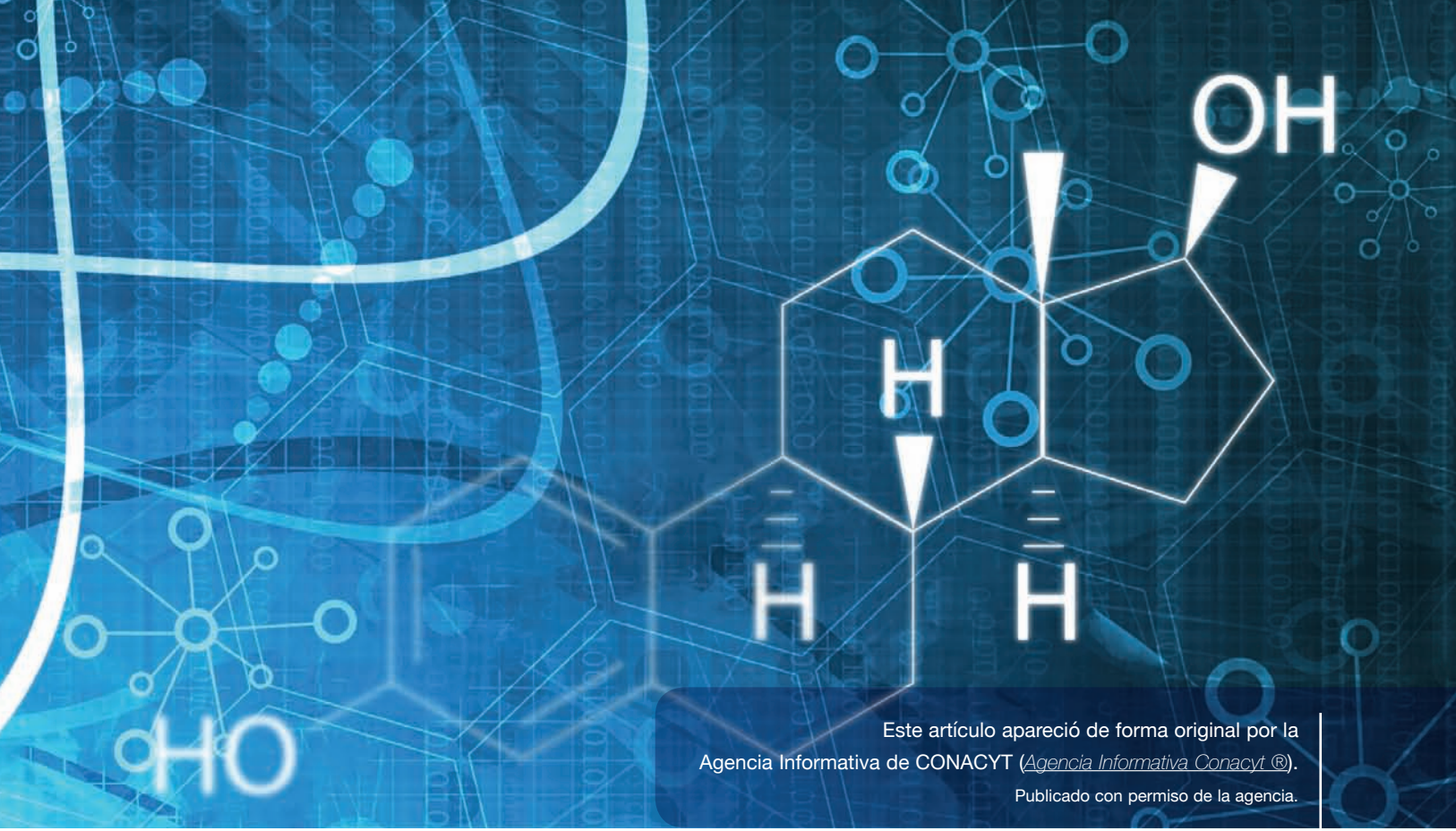
Dentro de la mitocondria están presentes proteínas que funcionan como receptores del mensaje de los estrógenos, lo que genera señalizaciones favorables para la célula.

“Por eso me interesa estudiar las proteínas que reciben la señal del estradiol, estos receptores de estrógenos que están específicamente dentro de la mitocondria. Me interesa ver qué tipo de vías de señalización mitoprotectora, es decir, que protejan a la mitocondria, son iniciadas por estas proteínas residentes”, detalló la investigadora.

Apuntó que hasta ahora se conoce que esos receptores son proteínas y que están codificadas por el mismo gen nuclear que codifica los receptores que se encuentran afuera de la mitocondria; no obstante, sigue habiendo preguntas que no han sido respondidas.

“No se sabe cómo entran a la mitocondria, por ejemplo, entonces para empezar a aprovecharlos como blancos terapéuticos necesitamos saber cómo es que entran; el chiste es utilizarlos como integradores de esta señalización estrogénica en el organelo, por eso caracterizarlos es todavía una parte muy básica, para eventualmente usarlos como blancos terapéuticos”.

Uno de los recientes hallazgos de la investigación fue la detección de la unión de una de las proteínas receptoras y su interacción física con una de las enzimas principales de la mitocondria, ATP sintasa, que produce la mayor parte de la energía de la célula.



Este artículo apareció de forma original por la Agencia Informativa de CONACYT (*Agencia Informativa Conacyt*®).
Publicado con permiso de la agencia.

“Es un paso muy importante en la caracterización de estos receptores porque significa que hay una gran probabilidad de que estos receptores después de la señalización del estradiol puedan modular la actividad de esta enzima y, por lo tanto, impactar en la cantidad de energía que se está produciendo”, destacó la investigadora del CICESE.

Compuestos dirigidos

De forma paralela a la caracterización de receptores a estrógenos mitocondriales, especialistas del Centro de Nanociencias y Nanotecnología (Cnyn) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), campus Ensenada, producen un compuesto que tendrá la capacidad de dirigirse específicamente a la mitocondria.

El doctor Rafael Vázquez Duhalt, director del Departamento de Bionanotecnología del Cnyn, especificó que trabajan con un flavonoide que conjugarán con otro compuesto para que tenga mayor afinidad con las mitocondrias.

“Ya hemos avanzado, la estrategia química no es tan fácil, este flavonoide tiene muchos grupos hidroxilos y queremos poner una molécula que dirija el flavonoide a las mitocondrias; entonces hay que hacer una protección de los otros hidroxilos para producir una modificación química y después eliminar esta protección”, detalló.

La síntesis química que se lleva a cabo en el Cnyn forma parte de la investigación liderada por la doctora Carolina Álvarez y está ligada a los objetivos para el desarrollo de tratamientos dirigidos. “Tenemos resultados alentadores en el sentido de que hemos podido modificar la molécula y estamos afinando la estrategia de síntesis química; al final de este semestre tendremos el compuesto para que la doctora Álvarez lo evalúe en sus cultivos celulares y observe su eficiencia”, adelantó Vázquez Duhalt.

¿Cómo llegan a la mitocondria?

A dos años de haber iniciado la investigación, el siguiente paso planteado por la doctora Carolina Álvarez es conocer la forma en que se introducen a la mitocondria las proteínas que desempeñan la función de receptores de estrógenos.

“¿Cómo es que entran estos receptores? Debe haber un proceso en el que estos receptores que se fabrican o se sintetizan en el citoplasma de la célula entran al organelo; sin conocer el mecanismo, no podemos saber cómo aprovecharlos y por ello es el siguiente paso para la caracterización”, advirtió la investigadora del CICESE. **M**



**Variaciones
morfológicas de
trofozoitos de
Balantidium sp, en
muestras
de paciente Warao
del Delta del
Río Orinoco,
Venezuela.**

^{1,2}Luis Eduardo Traviezo Valles

¹Decanato de Ciencias de la Salud, Sección de Parasitología, Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado”, Barquisimeto, Venezuela.

Email: luisetraviezo@hotmail.com , ltravies@ucla.edu.ve

² Fundación Na'Warao, Barquisimeto, Venezuela.

(Morphological alterations of Trophozoites from *Balantidium* sp, in samples of Warao patient from the Orinoco River, Venezuela).

El género *Balantidium* agrupa una gran variedad de especies, más de 50, tanto de vertebrados como de invertebrados, tal que en mamíferos se ha reportado en capibaras, cerdos, perros, gatos, ratas, monos, hámsteres y cobayos, consiguiéndose también en reptiles, aves, peces, anfibios, moluscos y artrópodos (cucarachas). De todas las especies descritas, el *Balantidium coli* es el único protozoario ciliado (*Phylum Ciliophora*) que infecta al humano, el cual es anaerobio facultativo y su hábitad se extiende desde el ciego hasta el recto, presentando dos formas evolutivas, el quiste y el trofozoito, este último tiene forma ovalada y un tamaño que puede alcanzar entre 30 y 200 μm de largo, por 40 a 70 μm de ancho, presentando en su extremo anterior un citostoma (abertura anterior por donde ingresan los alimentos) y en su parte posterior un citópigio (pequeña abertura en el extremo posterior por donde se eliminan las vacuolas contráctiles de desecho). *Balantidium coli* también ha sido reportado en cerdos (hospedador más habitual) y en primates ^{1,2,3,4}.

La enfermedad provocada por este ciliado (balantidiasis) se caracteriza por poder producir diarrea, que puede oscilar desde leve hasta la disentería, acompañada de dolor abdominal, náuseas, vómito, anorexia y pérdida de peso, siendo frecuentemente asociada con la desnutrición, alcoholismo, aclorhidria, inmunodepresión y el poliparasitismo.

En una actividad de salud gratuita, llevada a cabo en pacientes indígenas de la etnia Warao, de la comunidad de Nabasanuka, que habitan en la zona selvática del Bajo Delta del Río Orinoco, en el municipio Antonio Díaz, estado Delta Amacuro, Noreste de Venezuela, luego de aceptar el consentimiento informado, acudió a consulta una paciente femenina de 18 años de edad, con evacuaciones líquidas, que estaba poliparasitada, con siete especies distintas de enteroparásitos, cuatro especies de protozoarios (*Blastocystis* sp, *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica/dispar*, *Entamoeba coli*) y

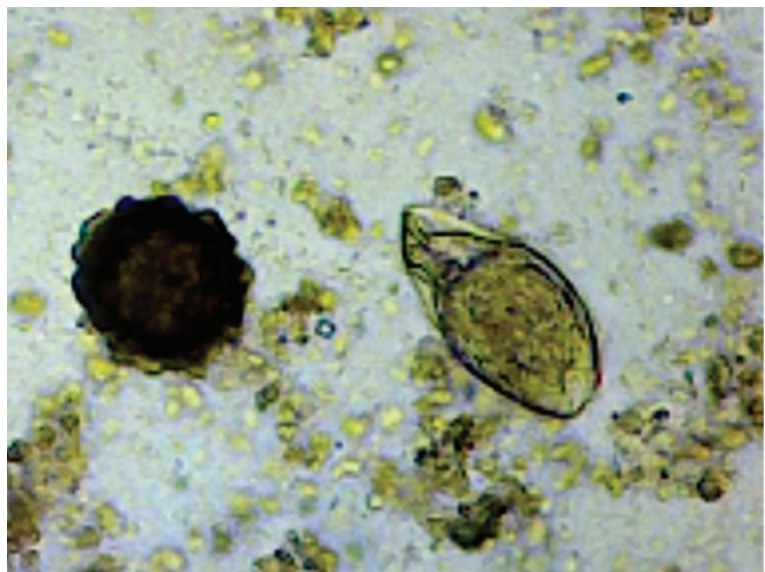


Figura 1. Muestra de heces montada en solución salina isotónica, donde se aprecia un huevo de *Ascaris lumbricoides* (izquierda), junto a un trofozoito de *Balantidium* sp (derecha), aumento de 400X.

tres especies de helmintos (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y *Uncinariis*) llamando la atención que en esta muestra, se pudo apreciar, trofozoitos de *Balantidium coli* de tamaño aproximado de 92 μm de largo, por 40 μm de ancho (figuras 1, 2 y 3), que presentaban una morfología en su tercio posterior (citopígio), distinta a la clásica que normalmente exhibe este protozooario, la misma era más grande de lo normal y de forma plegada de aproximadamente unos 28 μm de largo, por 29 μm de ancho (1/3 posterior del parásito), lo cual hace presumir que es un pleomorfismo no descrito anteriormente para esta especie en humanos, lo cual orienta a hacer las siguientes preguntas: ¿es solo un hecho excepcional y único de pleomorfismo que se presentó en este parásito y en esta paciente?, ¿es esta morfología, característica de una cepa que circula solamente en esta región?, ¿se trata de otra especie del género *Balantidium* reportada en animales, que consiguió, de manera accidental, infectar a esta paciente?, ¿se trata de una nueva especie de *Balantidium* infectando al hombre?.

Es importante resaltar que los indígenas de la etnia Warao, de estas comunidades, conviven con diversidad de especies de mamíferos, aves, moluscos y peces exóticos, donde cualquiera de ellos podría haber funcionado como un hospedador habitual de otras especies de *Balantidium*, distintas a la especie *coli*, especial-

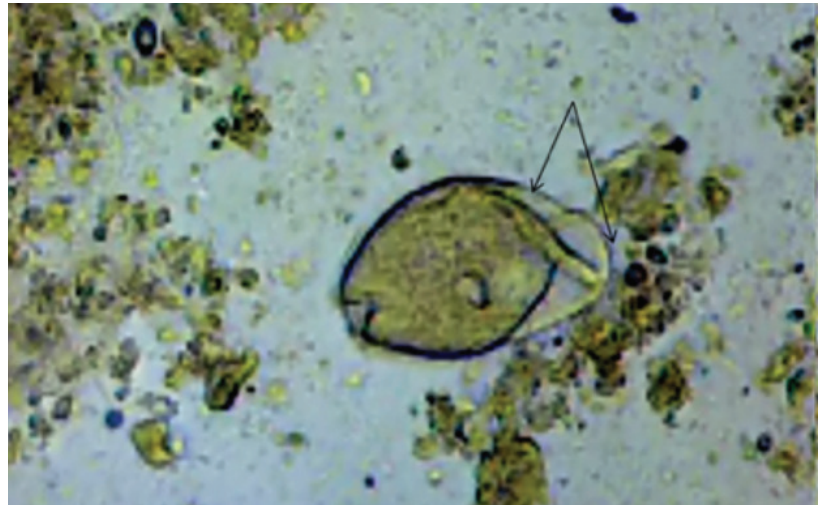


Figura 2. Muestra de heces montada en solución salina isotónica, donde se aprecia un trofozoito de *Balantidium sp.*, aumento de 400X. Se indica el extremo posterior plegado.

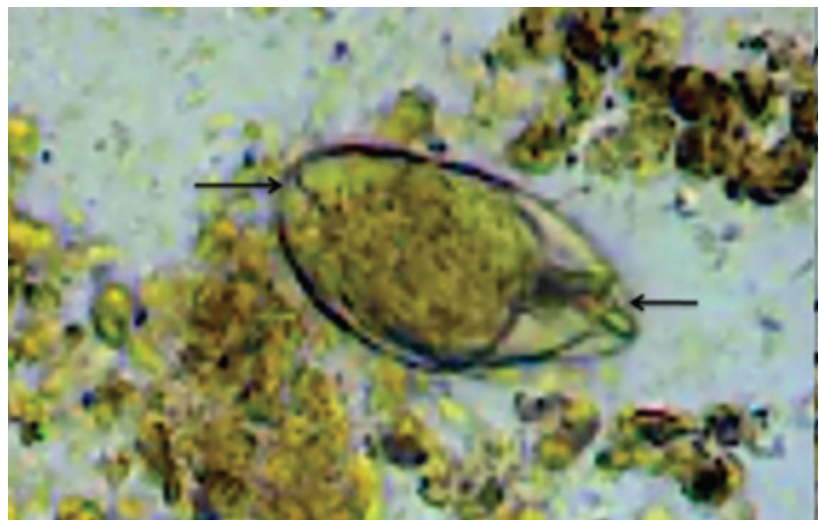


Figura 3. Muestra de heces montada en solución salina isotónica, donde se aprecia el trofozoito de *Balantidium sp.* Aumento de 400X, se indica el Citostoma a la izquierda (→) y el Citopígio a la derecha (←),


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Devera R. Balantidiosis: algunas notas históricas y epidemiológicas en América Latina con especial referencia a Venezuela. *Saber* 2018; 30:5-13.
- 2) Schuster F, Ramirez L. Current World Status of *Balantidium coli*. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21(4): 626-638.
- 3) Nakauchi K. The Prevalence of *Balantidium coli* Infection in Fifty-Six Mammalian Species. 1999. *J. Vet. Med. Sci.* 61(1): 63-65.
- 4) Hernández F, Rivera P. Balantidiasis: Recopilación de conceptos. *Rev Cost Cienc Med* 1992; 12(3-4):67-75.

mente resalta la presencia del mamífero conocido como el “Báquiro” una especie de cerdo de la selva (*Tayassu tajacu* y *Tayassu pecari*) que en ocasiones es domesticado por los nativos y quizás esté comprometido en esta rareza morfológica.

Concluyendo, se tiene que la biodiversidad de las zonas selváticas americanas es tan amplia que permite cada día encontrarse con nuevas especies o subespecies, tanto macroscópicas como microscópicas, que enriquecen la taxonomía y comprometen a profundizar nuevos estudios en esta materia. **M**

Inmunoterapia: una nueva estrategia para combatir el cáncer.



Dr. en C. Roberto Dircio Maldonado
Laboratorio de Células Troncales y Progenitores Hematopoyéticos.
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Hospital
de Oncología, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS.
dircio.mr@gmail.com

Recibido: 9 de julio de 2018. Aceptado: 28 de agosto de 2018

Palabras Clave

Neoplasias hematológicas,
inmunoterapia,
cáncer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de enfermedades neoplásicas que se caracterizan por un crecimiento anormal de una masa celular en un tejido, y que además tiene la capacidad de invadir otros órganos, es decir, de realizar metástasis. Estas características biológicas están dadas por una serie de factores biológicos que incluyen: la regulación positiva a las señales de proliferación, la respuesta disminuida a factores supresores de crecimiento, la capacidad para dividirse de forma prolongada o indefinida, la activación de la angiogénesis, la resistencia a la señales de muerte celular, la capacidad para migrar a otros órganos o tejidos, la acumulación de mutaciones e inestabilidad genómica, la alteración en las rutas metabólicas celulares, y una marcada capacidad de la evasión a la respuesta inmune¹. Todas estas características generan una masa celular tumoral heterogénea, cuya respuesta a los tratamientos para combatirla es variable.

Tratamientos actuales del cáncer

De forma tradicional, el primer pilar para combatir a las células neoplásicas que se ha utilizado, es la quimioterapia. La premisa de esta estrategia se basa en utilizar fármacos -como la citarabina o daunorubicina- para atacar a células que se encuentren proliferando, alterando su ciclo celular a través de la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, la regulación de la expresión génica y la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en la muerte celular. Sin embargo, esta estrategia no es específica y resulta nociva para las células del cuerpo que no son cancerosas, pero que se encuentren activas en el ciclo celular, tales como las células de los epitelios o del sistema hematopoyético.

Con esto presente, en las últimas dos décadas se desarrollaron nuevas estrategias buscando un tratamiento dirigido de forma específica contra las células tumorales. Estos nuevos enfoques se basan en la identificación de marcadores moleculares particulares, presentes únicamente en las células cancerosas. Uno de los mejores ejemplos conocidos de un marcador de esta índole es la mutación BCR-ABL, que define a las células de la leucemia granulocítica crónica. Hay, sin embargo, dos barreras importantes para el empleo de una terapia dirigida al tumor de forma específica: Uno, la identificación de marcadores que

definan una población de células anormales y que se encuentre ausente en su contraparte normal. Y, dos, la resistencia farmacológica que puede desarrollarse a los fármacos diseñados específicamente contra determinadas células tumorales, favoreciendo su supervivencia y proliferación nuevamente, llevando a la recaída en la enfermedad.

Para soslayar estos problemas, una alternativa es el empleo de la inmunoterapia, la cual se basa en el uso de diferentes elementos, tanto celulares como humorales, de la respuesta inmune para combatir el cáncer. Si bien el enfoque de esta terapia no es nuevo, hasta tiempo reciente se ha logrado un éxito significativo en su empleo contra enfermedades oncológicas.

Un primer abordaje claro de la inmunoterapia contra el cáncer, fue el uso de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas de superficie expresadas en las células neoplásicas, como el rituximab dirigido contra CD20 presente en los linfocitos, o gemtuzumab que reconoce a CD33 presente en las células mieloides. En ambos casos, los anticuerpos marcan a las células para su destrucción a través de la activación de la respuesta inmune del paciente o bien, activando la apoptosis en las células marcadas. Con esta estrategia se logró una supervivencia de los pacientes tratados del 24% a un año². Estos resultados indicaron que no todos los pacientes respondían satisfactoriamente a los esquemas de tratamiento con los anticuerpos, resultando en una enfermedad refractaria y complicaciones, que los llevo finalmente a la muerte.

Otra terapia desarrollada gracias al estudio de la inmunología es la celular adoptiva. El fundamento de esta terapia se asienta en la capacidad de las células del sistema inmune para detectar y destruir a las células cancerosas de forma natural, al menos en las fases iniciales de un proceso cancerígeno, indicando que el sistema inmune es capaz de discriminar células anormales de las normales. Sin embargo por la evolución propia del tumor y por mecanismos no conocidos con precisión, las células linfoides dejan de reconocer a la masa tumoral –por anergia o tolerancia a las células tumorales, mediadas por señales humorales o celulares-. La idea de la terapia adoptiva es recuperar a las células linfoides capaces de reconocer a las células tumorales de forma específica y “despertarlas” in vitro, incrementar su número y reintroducirlas en el paciente, para que, ahora sí, monten una respuesta inmune en contra de las células tumorales.

Terapia celular adoptiva

Con base en resultados de tratamientos exitosos con la trasfusión de células T para combatir procesos virales, investigadores trasladaron esta estrategia hacia el cáncer desde los años 80, resultando en la recolección y uso de las células inmunes del propio paciente para tratar su cáncer³. En estos primeros trabajos, las células T eran mantenidas in vitro, tratando de reconocer la clona de ellas que de forma específica podría reconocer con mayor eficiencia a las células tumorales, indicada por una mayor muerte de células tumorales contra las cuales eran retardadas las células T. Sin embargo, por las limitaciones tecnológicas de este periodo, el reconocer con precisión una clona de otra, resultaba lento y costoso, ya que implicaba mantener un número importante de clonas reactivas de linfocitos T, esperando que alguna de ellas reconociera de forma particular otro número igual de grande de posibles combinaciones de fragmentos de aminoácidos anormales, producidos por la maquinaria celular de las células tumorales.

Una alternativa resultó al invertir el enfoque: sabiendo que hay un fragmento de una proteína anormal presente en los tumores, hay que “educar y entrenar” a los linfocitos para reconozcan a esa secuencia de forma particular. El desarrollo de procesos que permitan la determinación de biomarcadores de tumores se convierte entonces en una prioridad.

En años recientes, un número importante de biomarcadores han sido descritos para muchas enfermedades, tanto malignas como de otra índole. Una de las características de estos marcadores es que debe ser expresado con elevada frecuencia en las células tumorales, estando ausente en células normales. Con eso en mente, el problema ahora recae en el desarrollo de las clonas de células T que reconozcan a ese marcador, las cuales pueden estar presentes o no de forma natural. Cuando están presentes, se puede hacer uso de los linfocitos T infiltrantes de tumor (LIT); es decir, que células linfoides presentes en la masa tumoral que ya son capaces de reconocer mutaciones presentes en las células cancerosas⁴. En el caso de que no exista en abundancia o en nada una clona de linfocitos reactivos

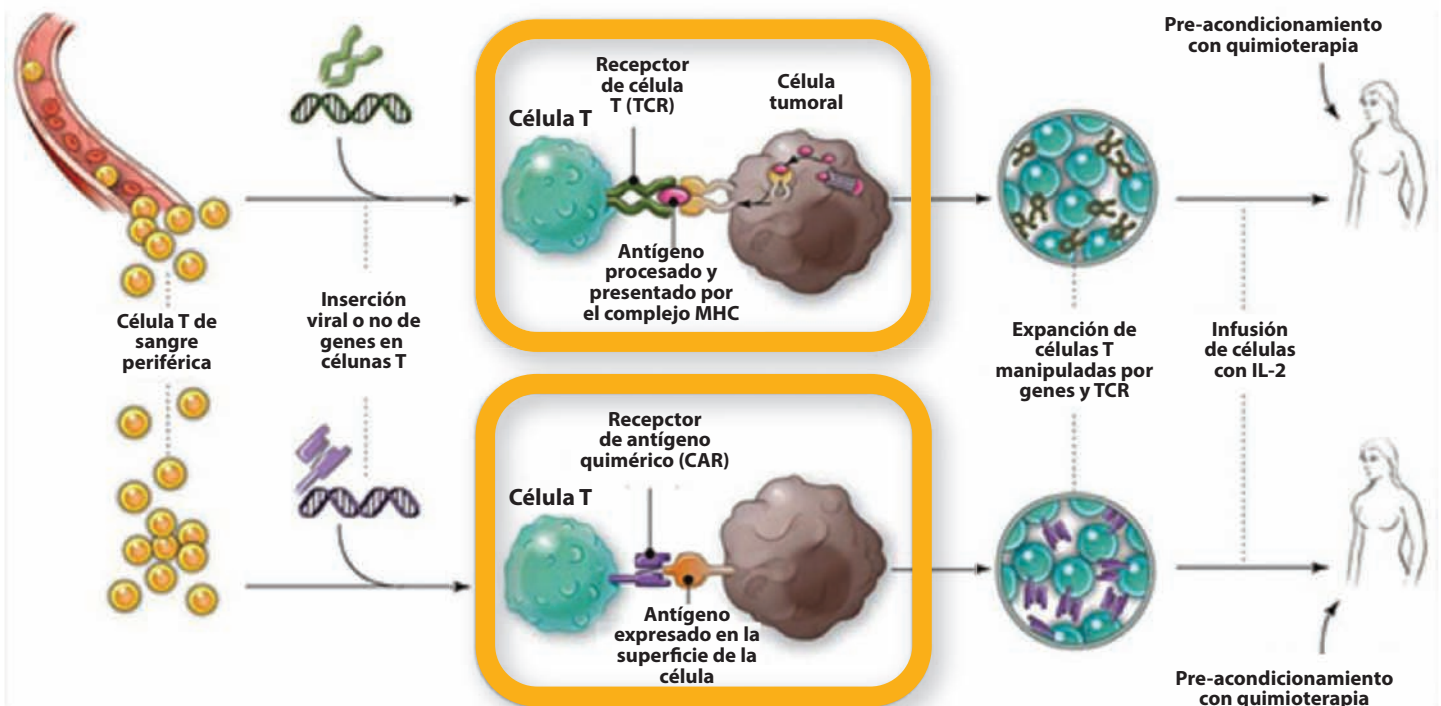
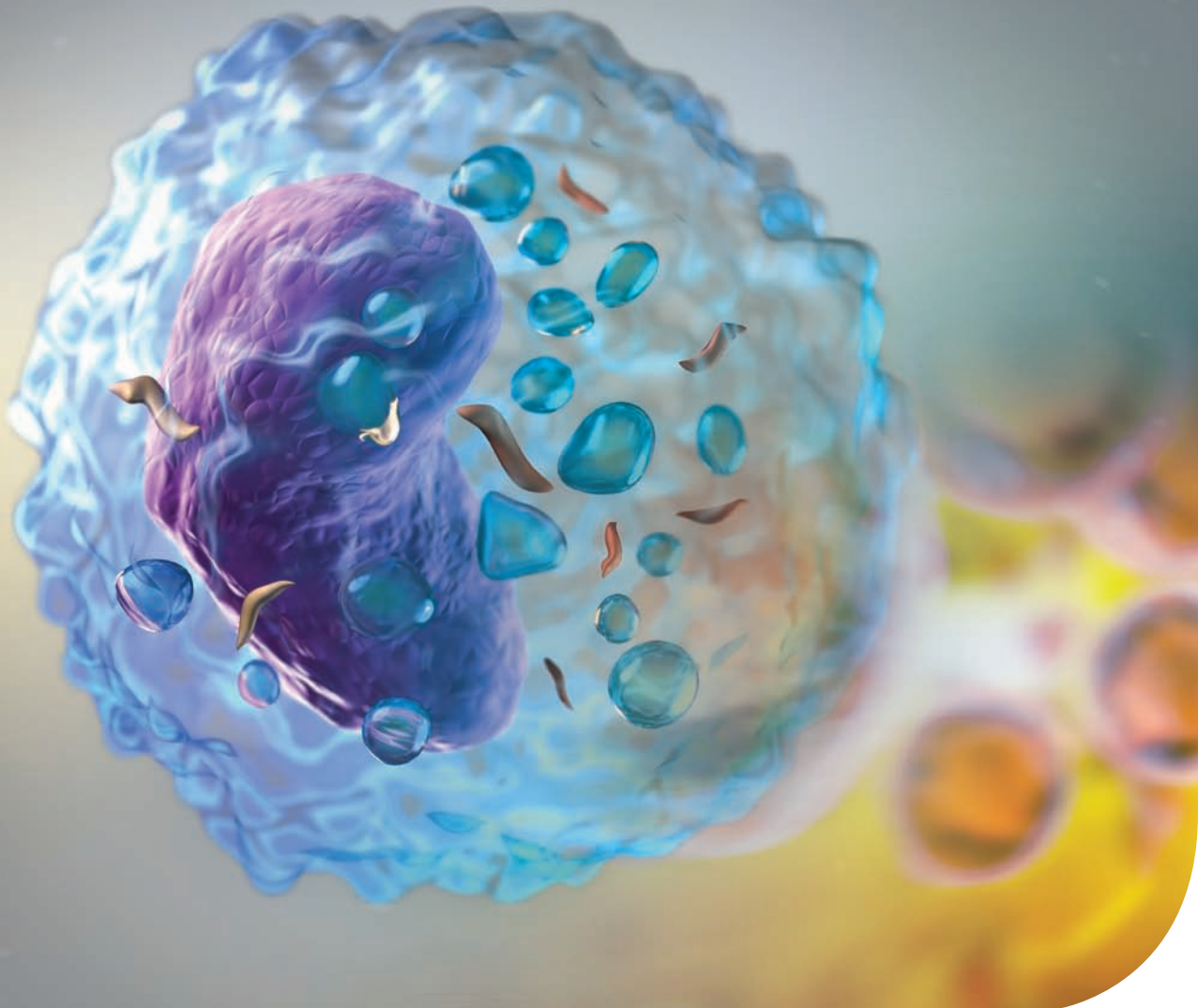


Figura 1. Estrategia para obtener y expandir a las células linfoides T CD4 en la inmunoterapia. Las células T son obtenidas del paciente que cursa con la enfermedad neoplásica. Estas células pueden reconocer de forma natural mutaciones específicas de las células cancerosas a través de la previa presentación mediante el MHCII de células presentadoras de antígeno o bien, mediante ingeniería genética se pueden generar receptores quiméricos específicos (CAR, en inglés) en células T, que hagan el reconocimiento de esas mutaciones específicas. Crédito: Instituto Nacional de Salud, EUA.

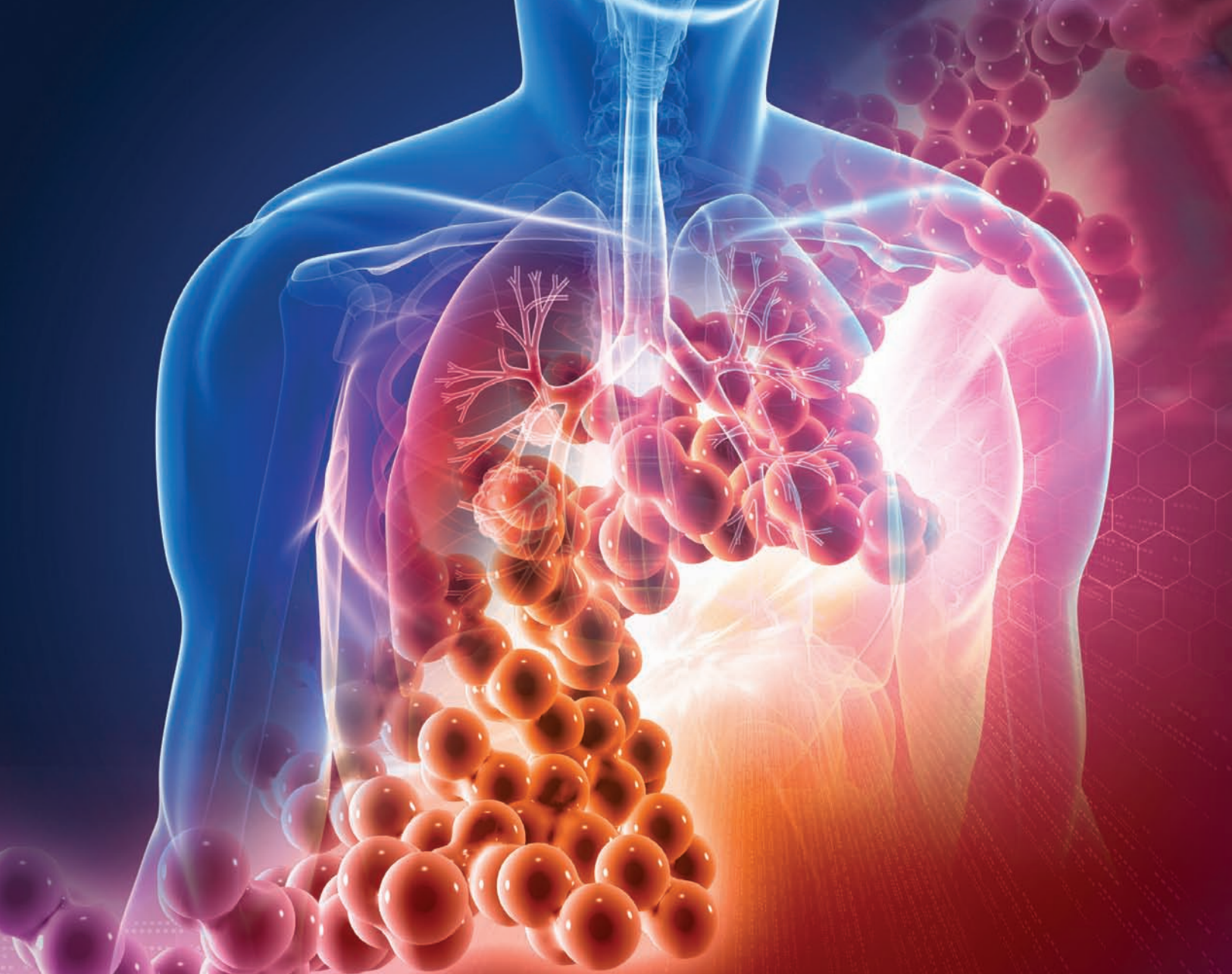


al marcador, de forma natural, se ha propuesto la “generación in vitro” de tal clona. Actualmente, esta idea revolucionaria ya puede ser realizada, manipulando genéticamente el receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés), presente en todos los linfocitos T, necesario para reconocer a su blanco celular. Así, se ha propuesto que es posible recuperar linfocitos T autólogos, modificar su TCR (se le llama TCR quimérico una vez que ha sido “reconstruido”) para reconocer las mutaciones presentes en las células cancerosas (Figura 1).

Los linfocitos infiltrantes de tumores (LIT) son células inmunitarias que han penetrado en el entorno adentro y al alrededor de los tumores. Investigadores del Instituto Nacional en Salud (NIH, en inglés) en Estados Unidos, fueron pioneros en usar los LIT para tratar con éxito a pacientes con cáncer avanzado. Esta estrategia fue utilizada originalmente tratando pacientes con melanoma, debido a la alta tasa de mutaciones que este cáncer presenta; más tarde la estrategia fue trasladada a cánceres de otros tejidos, incluyendo el cáncer cérvico uterino. En varios casos, este planteamiento ha llevado a regresiones de tumores en pacientes con cáncer avanzado incluyendo cáncer de colon o hígado.

Recientemente, un trabajo realizado por un grupo de investigadores del NIH mostró la eficacia de los LIT en una mujer de 49 años con cáncer de mama HER+ RE+ y metástasis, refractario al tratamiento. En esta paciente se determinaron cuatro mutaciones específicas de la masa tumoral y en el laboratorio, se aislaron los LIT capaces de reconocer y activarse al entrar en contacto con las células cancerosas con las mutaciones. La paciente mostró una desaparición completa de las masas metastásicas a la semana 50 después de haber recibido el tratamiento. Se realizó un seguimiento hasta la semana 96 y durante este periodo, no se detectaron nuevos crecimientos de células tumorales. Estos resultados demostraron que la terapia personalizada y dirigida con LIT hacia mutaciones puntuales específicas, presentadas por las células cancerosas, puede mediar la regresión completa y durable del tumor⁴. Sin embargo, es importante mencionar que este tipo de estrategia terapéutica se encuentra aún en investigación.

Por otro lado, linfocitos T manipulados in vitro para la generación de receptores quiméricos de antígenos (CAR, en inglés), han sido ampliamente analizados por una triada de Institutos: el Children’s Hospital of Philadelphia, el Abramson Cancer Center



y una empresa farmacéutica, en Estados Unidos. Hasta ahora, esta terapia ha sido principalmente estudiada en neoplasias hematológicas, como la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Para LLA en Estados Unidos, se ha reportado que 3 de cada 4 pacientes pediátricos entran en estado de remisión con la terapia convencional; sin embargo, un número importante de estos pacientes en remisión sufren recaídas asociadas a falla del tratamiento. En un ensayo clínico utilizando de $2-5 \times 10^6$ células T CAR por kilogramo de peso, dirigidas contra la molécula de membrana CD19 (T CAR-CD19), tisagenlecleucel (Kymriah), se logró la remisión de 52 de 63 pacientes pediátricos con LLA, 3 de cada 4 permanecieron libres de la enfermedad por al menos seis meses (registro NCT02228096 en clinicaltrials.gov). Esto llevó a que en agosto del 2017, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobara el uso de la terapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

Actualmente el uso de las células T CAR se ha abierto a otros tipos de neoplasias hematológicas. Existen ensayos clínicos piloto con pacientes con linfomas no-Hodgkin (linfoma difuso de células B, principalmente) para buscar establecer la dosis de células T CAR-CD19 (registro NCT02640209 en clinicaltrials.gov) y un ensayo clínico fase dos con personas que padecen mieloma múltiple (registrado NCT0279424 en clinicaltrials.gov), obteniendo resultados exitosos. La dirección actual del uso de las T CAR está enfocada en ampliar las enfermedades hematológicas que puedan ser tratadas con este esquema, como neoplasias mieloides⁵. Además, el reto importante es dirigir esta estrategia terapéutica hacia tumores sólidos, en donde factores como la extravasación de las células T hacia el tumor, el microambiente tumoral y la poca secreción de factores quimiotácticos por las células tumorales, han demostrado ser limitantes importantes^{6,7}


Efectos adversos de la terapia con células T

Como ha sido mencionado, en la terapia con células T, estas son entrenadas en el laboratorio para que sean capaces de realizar una respuesta inmune efectiva contra las células cancerosas. Sin embargo, como parte de las actividades de las células inmunitarias, se produce la secreción de citocinas, generando lo que se conoce como síndrome relacionado a citocinas (SRC). El SRC es un proceso proinflamatorio caracterizado por fiebres altas, malestar general y mialgia. En casos severos los pacientes pueden experimentar fragilidad capilar, baja de la presión sanguínea, hipoventilación y coagulopatías. Si el síndrome no es atendido puede ocasionar incluso toxicidad multiorgánica y la muerte. Se ha sugerido que el SRC está mediado por la actividad de la interleucina 6 (IL-6) secretada por las células mieloides que se activan durante el proceso inmune. El SRC ocasionado por la infusión de células CAR T-CD19, frecuentemente ocasiona neurotoxicidad, y el daño está relacionado con la dosis de células infundidas y la actividad de la interleucina 1 (IL-1). Para prevenir estas complicaciones se utilizan anticuerpos contra la IL-6 (tocilizumab) y contra la IL-1, y con este abordaje se ha visto una disminución importante de la severidad del SRC y de la neurotoxicidad secundarios a la infusión de la terapia con linfocitos T CAR-CD19⁸.

Comentarios finales

Es de notar que la inmunoterapia con células T ha mostrado un avance importante en las estrategias para combatir el cáncer. Los resultados que se han obtenido son alentadores en térmi-

nos biológicos, pues se ha logrado la remisión tanto de neoplasias hematológicas como de tumores sólidos. Este abordaje terapéutico ha logrado la aprobación para su uso en pacientes únicamente para LLA y actualmente, los ensayos clínicos apuntan a que pronto algunos tipos de linfomas y el mieloma podrán ser combatidos utilizando a las células T CAR-CD19. Es deseable trasladar el abordaje terapéutico hacia tumores sólidos, sin embargo, dadas las complicaciones biológicas propias del sistema, mencionadas anteriormente, la terapia con células T se encuentra en fase experimental. Además, es importante mencionar que son pocas las instituciones que cuentan con la infraestructura necesaria y todas ellas se encuentran en Estados Unidos. Por otro lado, los costos con estas terapias aún son elevados. Estos factores hacen que el número de personas que pueden acceder a la terapia sea reducido.

Si bien existe avance respecto a los riesgos presentes para los pacientes que reciben la infusión de células T activadas, como la toxicidad o el abatimiento de células no cancerosas que expresen moléculas de membranas características de las células neoplásicas, CD19 o CD33 por ejemplo, representan también un reto a resolver para mejorar la eficacia de la terapia. "Actualmente, este trabajo en su mayoría es experimental, debido a que este nuevo enfoque terapéutico es dependiente de mutaciones y no del tipo del cáncer. Sin embargo, los resultados apuntan a que podremos utilizarlo para tratar deferentes tipos de cáncer" dice Steven Rosenberg, uno de los científicos pioneros en la inmunoterapia con células T. Con esto, tenemos frente a nosotros una nueva era de la terapia contra el cáncer, en donde existen modificaciones no solamente del tratamiento, si no también de la clasificación actual de las neoplasias. 

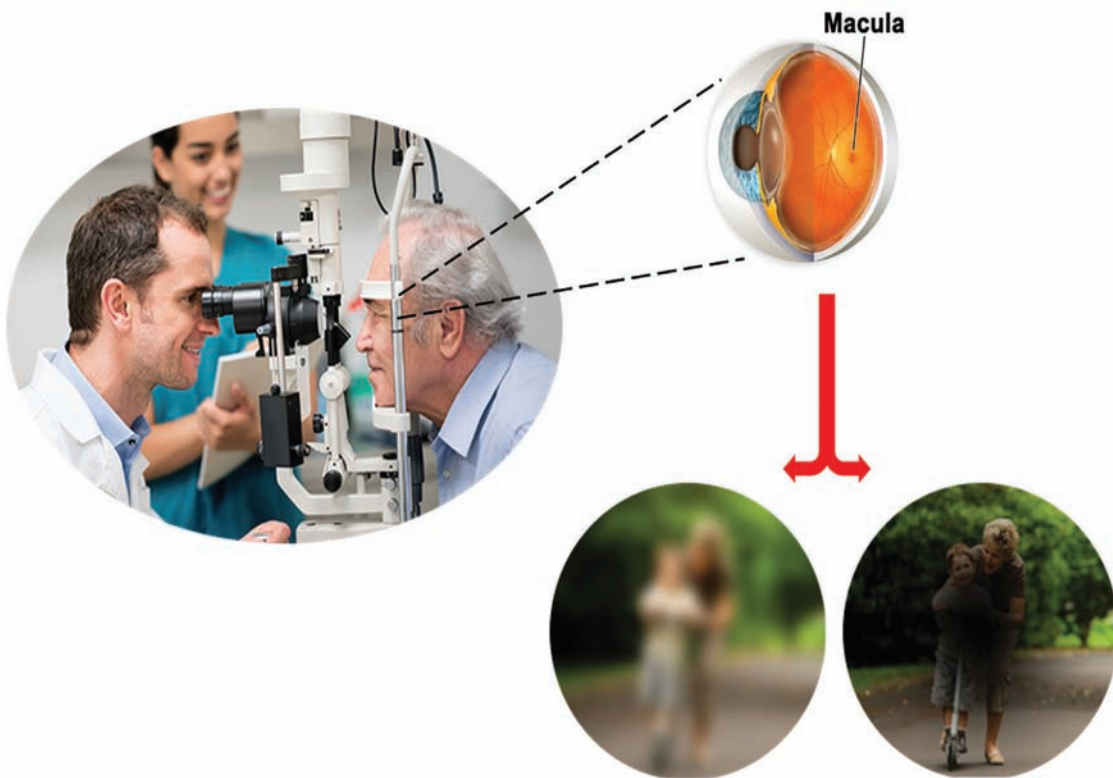
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Fouad, Y. A. & Aanei, C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* **7**, 1016-1036 (2017).
- 2 Amadori, S. *et al.* Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol* **34**, 972-979, doi:10.1200/JCO.2015.64.0060 (2016).
- 3 Grupp, S. A. & June, C. H. Adoptive cellular therapy. *Curr Top Microbiol Immunol* **344**, 149-172, doi:10.1007/82_2010_94 (2011).
- 4 Zacharakis, N. *et al.* Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med* **24**, 724-730, doi:10.1038/s41591-018-0040-8 (2018).
- 5 Kim, M. Y. *et al.* Genetic Inactivation of CD33 in Hematopoietic Stem Cells to Enable CAR T Cell Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia. *Cell* **173**, 1439-1453 e1419, doi:10.1016/j.cell.2018.05.013 (2018).
- 6 D'Aloia, M. M., Zizzari, I. G., Sacchetti, B., Pierelli, L. & Alimandi, M. CAR-T cells: the long and winding road to solid tumors. *Cell Death Dis* **9**, 282, doi:10.1038/s41419-018-0278-6 (2018).
- 7 Miliotou, A. N. & Papadopoulou, L. C. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol* **19**, 5-18, doi:10.2174/1389201019666180418095526 (2018).
- 8 Rooney, C. & Sauer, T. Modeling cytokine release syndrome. *Nat Med* **24**, 705-706, doi:10.1038/s41591-018-0068-9 (2018).
- 9 National Cancer Institute. www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy. Visitado 09 de junio del 2018

Hepatitis B y degeneración macular

La degeneración macular es un padecimiento ocular que afecta la visión, dificulta la visualización de detalles en las imágenes y disminuye seriamente la calidad de vida de quienes la padecen. Se presenta cuando la mácula, parte de la retina que se encarga del procesamiento de imágenes, es afectada por alteraciones en los vasos sanguíneos que la irrigan. Este trastorno de la visión se presenta principalmente en personas mayores de 60 años y actualmente se estima que entre un 2 y 10 % de la población la padece. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud ha proyectado que en los próximos 10 años se triplicará la prevalencia de la misma, debido al envejecimiento de la población, principalmente en los países desarrollados. Si bien este padecimiento tiene un origen genético, se ha propuesto que otros factores como la dieta, el sedentarismo y el tabaquismo pueden favorecer su rápido desarrollo. Además de esto, recientemente un

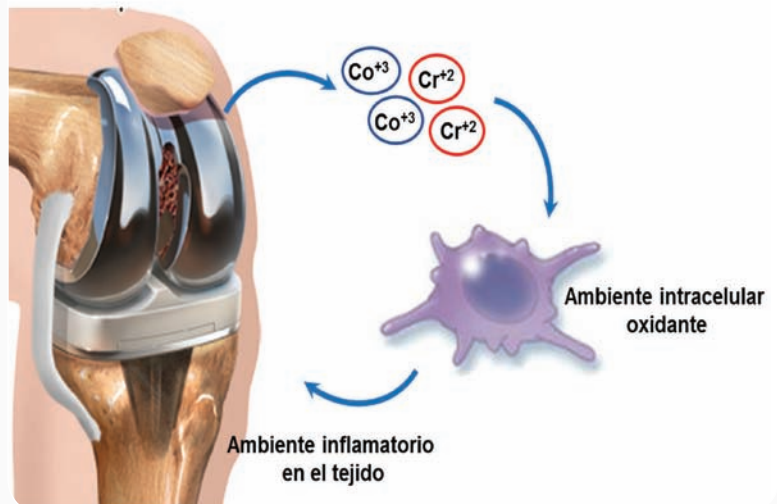
grupo de investigación, liderado por la Universidad Médica Mackay, de Taiwan, elaboró un estudio para evaluar factores de riesgo en una población que padece degeneración macular. Sus resultados señalan que la infección por el virus de la hepatitis B está fuertemente asociada con la presencia de degeneración macular. Asimismo, algunos experimentos *in vitro*, demuestran que la proteína HBx (componente viral involucrado en la replicación) puede estar implicada en el daño a células de la retina, disminuyendo la capacidad de reparación del ADN. Los mecanismos finos de este proceso aún deben ser establecidos, pero ya se han dado los primeros pasos. Para leer más: Chou *et al.* 2018. HBV infection increases the risk of macular degeneration: the roles of HBx-mediated sensitization of retinal pigment epithelial cells to UV and blue light irradiation. *J Transl Med.* 16: 221. doi: 10.1186/s12967-018-1594-4.



Visión de paciente con degeneración macular

Componentes de prótesis que afectan al tejido circundante

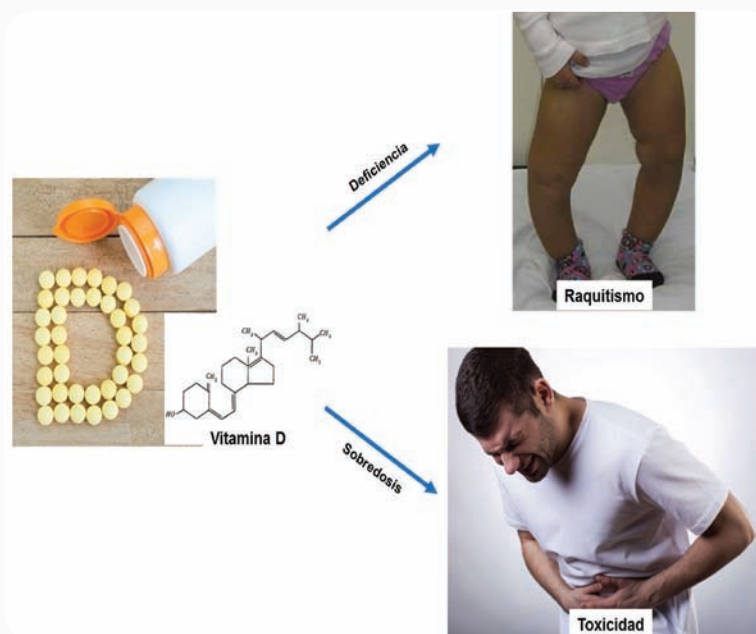
Las aleaciones de cromo-cobalto son ampliamente empleadas en diferentes tipos de implantes dentales, prótesis de cadera, rodilla y hombro. Sin embargo, se ha demostrado que iones de cobalto (Co^+) y cromo (Cr^+) son liberados desde los implantes y pueden tener efectos citotóxicos sobre las células del tejido adyacente. Aún se desconoce el efecto que ambos iones tienen sobre los componentes del sistema inmune. Por ello, un grupo de trabajo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ottawa, Canadá, evaluó el efecto de estos elementos sobre una línea celular de macrófagos, ya que estas son las células inmunes predominantes en los tejidos periprotésicos. Sus resultados mostraron que ambos metales favorecen un aumento en el estrés oxidante intracelular de los macrófagos, evidenciado por una mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno y mayor contenido de proteína carbonilada (marcada bioquímicamente para ser degradada). Asimismo, observaron una desregulación significativa en la respiración mitocondrial, que se correlaciona con el estrés oxidante. Todos estos eventos pueden conducir a generar un ambiente estresante en los tejidos adyacentes al implante y a reclutar a otras células mediante mecanismos inflamatorios. Por



lo anterior, los autores sugieren que el Co^+ y el Cr^+ sean incluidos en la lista de metales de transición que afectan la cadena de transporte de electrones. Si esto se concreta se sumarían al cadmio y al níquel que ya han demostrado tener estas mismas propiedades. Para leer más: Salloum *et al.* 2018. Effects of cobalt and chromium ions on oxidative stress and energy metabolism in macrophages *in vitro*. J Orthop Res. doi: 10.1002/jor.24130.

Intoxicación por vitamina D

En la última década se ha presentado un aumento en el interés general por la estructura y funciones de la vitamina D, también conocida como calciferol. Desde hace tiempo se sabe que esta molécula de naturaleza esteroide es fundamental para la correcta incorporación del calcio a los huesos y que la falta de la misma puede producir defectos óseos y raquitismo. Actualmente se considera que parte importante de la población en diferentes países sufre deficiencia de vitamina D, por lo que en algunos casos ésta se administra como tratamiento. Asimismo algunos atletas consumen suplementos de ésta vitamina como parte de su régimen dietético diario. Sin embargo, también se ha propuesto que su uso indiscriminado puede conducir a una intoxicación, que si bien

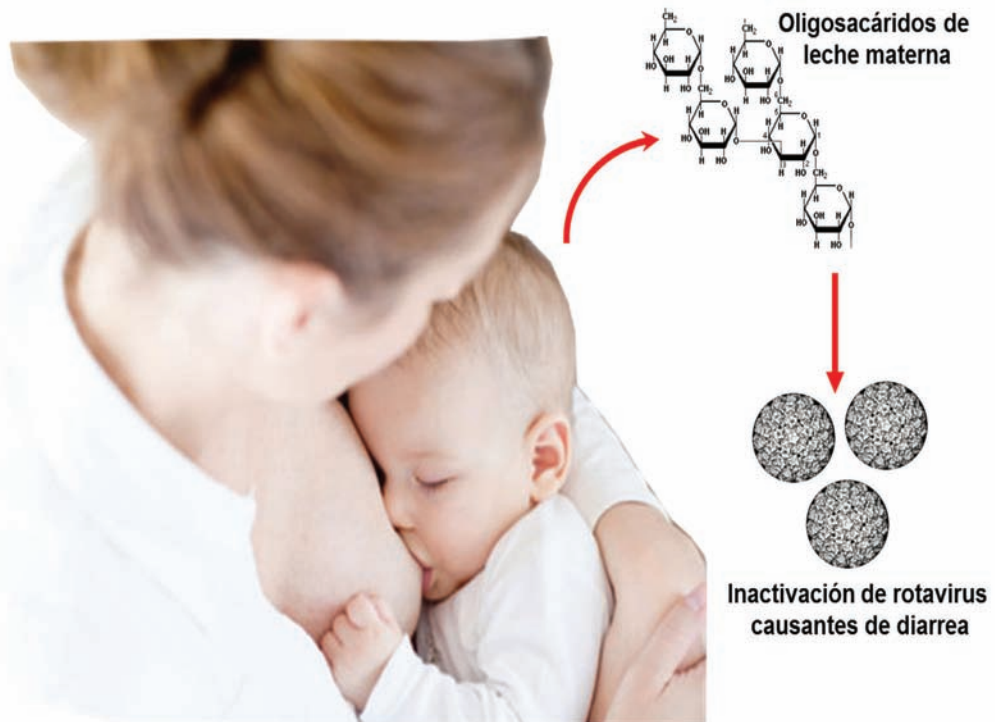


es poco frecuente, se ha incrementado en fechas recientes. Un grupo de investigación de la Clínica Mayo en Minnesota, USA, publicó una revisión sobre los casos de tratamiento con Vitamina D, que habían llegado a inducir toxicidad en los pacientes. En este trabajo se describe que la intoxicación con vitamina D se manifiesta por su presencia en suero en concentraciones entre 150 y 1220 ng/ml, así como la presencia de calcio libre entre 11 y 23 mg/dL. La mayoría de

los pacientes mostraron síntomas como vómitos, deshidratación, dolor y pérdida del apetito. Este trabajo señala que aunque este padecimiento es poco frecuente, los médicos y nutriólogos deben tener presentes los posibles efectos de la sobredosis de vitamina D. Para leer más: Galior *et al.* 2018. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 10 (8) doi: 10.3390/nu10080953.

Azúcares de leche materna con propiedades antivirales

La leche materna es rica en compuestos que afectan la inmunidad del recién nacido, como anticuerpos. Sin embargo, éstos no son los componentes mas abundantes. Un grupo de azúcares denominados oligosacáridos de leche humana (OLH), que se sintetizan en la glándula mamaria a partir de lactosa, están presentes en mayor cantidad que las proteínas y son el tercer componente sólido más abundante en la leche materna, solo después de lactosa y lípidos. Diversos trabajos han demostrado el papel de los OLH como inhibidores del establecimiento de microorganismos patógenos en la mucosa intestinal, así como reguladores de genes implicados en procesos de inflamación. Además de lo anterior, un grupo de investigación del Colegio Baylor de Medicina en Huston, Texas, USA, demostró que los OLH pueden reducir la capacidad infectiva de algunas cepas de rotavirus humanos, causantes de diarrea grave en niños. Sus resultados apuntan a que el efecto de los oligosacáridos es directo sobre las partículas virales, probablemente por unión a algunos receptores presentes en las mismas. Con estos datos se profundiza en el conocimiento de los procesos mediante los cuales la leche materna confiere protección a los lactantes. Para leer más: Laucirica *et al.* 2017. Milk Oligosaccharides Inhibit Human Rotavirus Infectivity in MA104 Cells. *J Nutr*. 147: 1709. doi: 10.3945/jn.116.246090.





COMPRA EN U.S.A. Y RECIBE EN MÉXICO

**Compra
sin salir de casa!
y recíbelo en nuestra sucursal**

Llámanos o escríbenos en breve estaremos en contacto
Tel. (55) 6721 4479 | 72 mx0174@mx.mbelatam.com



MAIL BOXES ETC.®
Azcapotzalco

Regístrate gratis en MBE Azcapotzalco
<http://mbe-latam.com/ebox/registro>



Nuevas soluciones personalizadas en **uroanálisis** para cada flujo de trabajo.

Sysmex Serie-UN



- 1 UC-3500 - Analizador de química de orina totalmente automatizado
- 2 UF-5000 - Analizador automatizado de partículas de orina
- 3 UD-10 - Dispositivo de imágenes digitales de partículas de orina



UC-1000 - Analizador semiautomatizado de partículas de orina

Para obtener más información visite el sitio web www.sysmex-uc1000.com o escriba a promo@sysmex.com

Mencione el código **50ANNIVERSARY** para tener acceso al precio conmemorativo del 50 aniversario de Sysmex.