

Novedades científicas

Desde la UAM

De actualidad

Desde las redes

Noticias de la AMC



Generación de candidatas a vacunas para la **comorbilidad tuberculosis-diabetes**

Tanto la tuberculosis como la diabetes disminuyen la fortaleza y actividad física de las personas que las padecen. Juntas, llevan a un mayor daño pulmonar, menor éxito del tratamiento e incrementan el número de casos resistentes a antibióticos. Mi grupo investiga candidatas a vacunas contra la tuberculosis para saber si podrían ser una opción que reduzca las complicaciones de ambas enfermedades.

Tuberculosis y diabetes: dos enfermedades que afectan a México

La tuberculosis es una enfermedad que se transmite de persona a persona. Esto ocurre cuando una persona que mantiene en sus pulmones a la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* tiene una lesión que, al momento de toser, le permite expulsar a esta bacteria al aire. Las personas que están en contacto cercano con dicho paciente inhalan partículas minúsculas, imperceptibles a simple vista, pero que contienen la bacteria causante de la enfermedad (OMS, 2019).

Esta bacteria es especialmente hábil para aprovechar una serie de “debilidades” en nuestro **sistema inmune** e invadir a personas susceptibles. Factores como la desnutrición y malnutrición o enfermedades como el VIH/sida o la diabetes mellitus debilitan las defensas de las personas y hacen más probable que la infección se desarrolle y se produzca la tuberculosis activa, que se manifiesta con tos, pérdida progresiva de peso y malestar generalizado por un tiempo prolongado. No obstante, la bacteria también puede permanecer oculta por muchos años sin causar ningún daño, lo cual se conoce como tuberculosis latente. Este tipo de infección, que no conduce a ninguna afectación aparente, entraña un riesgo para las personas que la padecen, ya que al ocurrir algún evento que debilite su sistema inmune, se progresa a la enfermedad activa (OMS, 2019).

Por otra parte, la diabetes es un padecimiento en el cual los niveles de azúcar o glucosa en la sangre se encuentran y mantienen elevados de manera constante. Esto se debe, en algunos casos, a que el cuerpo no produce o no utiliza adecuadamente la insulina, una hormona que ayuda a que las células transformen la glucosa que proviene de los alimentos en energía; en otros casos, aunque haya insulina, se

Sistema inmune

Red de células, tejidos y órganos que trabajan en conjunto para proteger al cuerpo de infecciones.

mantiene un ingreso inadecuado de glucosa al interior de las células.

En México se presentan alrededor de veinte mil casos nuevos y dos mil muertes a causa de la tuberculosis, principalmente en zonas marginadas con escaso acceso a los servicios de salud, aunque también en zonas urbanas con una alta concentración de población en condiciones de hacinamiento. Por otro lado, de acuerdo con cifras publicadas por la Fundación Mexicana de Diabetes, A. C., en 2016 este padecimiento representó la segunda causa de muerte en nuestro país, con una frecuencia de entre 8 y 10 por cada 100 habitantes.

Ambas enfermedades son debilitantes y causan una disminución progresiva de la fortaleza y actividad física de las personas que las padecen. En principio, la tuberculosis es curable, si bien requiere una terapia de 6 a 12 meses de duración con cuatro antibióticos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol). Por otro lado, la diabetes suele diagnosticarse por la medición de los niveles de glucosa o hemoglobina glucosilada en la sangre y requiere un tratamiento prácticamente de por vida con dieta y medicamentos (comúnmente insulina o metfor-

mina), además de actividad física moderada (OMS, 2019; Segura y cols., 2019).

¿Cómo se relacionan la tuberculosis y la diabetes?

Una persona con diabetes tiene cerca de 300% más probabilidad de contraer tuberculosis, en comparación con una persona sin diabetes. A la fecha se calcula que 16 de cada 100 pacientes con tuberculosis padecen a la vez diabetes. Desafortunadamente, en México, durante el periodo de 2000 a 2012, la presencia de tuberculosis alcanzó a casi 20 de cada 100 pacientes con diabetes (Delgado y cols., 2015), aunque en el sureste de la nación, entre 1995 y 2010, se diagnosticó tuberculosis en casi 30 de cada 100 pacientes con diabetes (Jiménez y cols., 2013). Estas cifras están dentro del rango encontrado en otros estudios, en los que se reporta que la frecuencia de tuberculosis en pacientes con diabetes en el mundo es de 1 995 a 36 206 por cada 100 000 individuos con diabetes (Jeon y cols., 2010).

Cuando una persona padece ambas enfermedades de manera simultánea, sufre un mayor daño pulmonar, lo que impacta en la capacidad de respiración y deteriora su calidad de vida. Además, se reduce el éxito del tratamiento para ambas enfer-



medades y se incrementa el número de casos resistentes a antibióticos, lo que implica prolongar la terapia y sumar más medicamentos que requieren administrarse por más tiempo. Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se siga de manera correcta la toma de medicamentos (dosis y tiempo indicado de tratamiento), que haya un seguimiento puntual de los pacientes mediante análisis de laboratorio (sangre, orina, esputo), así como que se notifique al personal médico durante el tratamiento sobre los efectos adversos (vómito, diarrea, dolor intestinal, cambios en el color de la orina, heces o saliva, cambios en el sabor al degustar alimentos, entre otros). Estas recomendaciones tienen como objetivo facilitar la posibilidad de cura y permitir que se hagan ajustes para disminuir las molestias a quien recibe el tratamiento (Segura y cols., 2019).

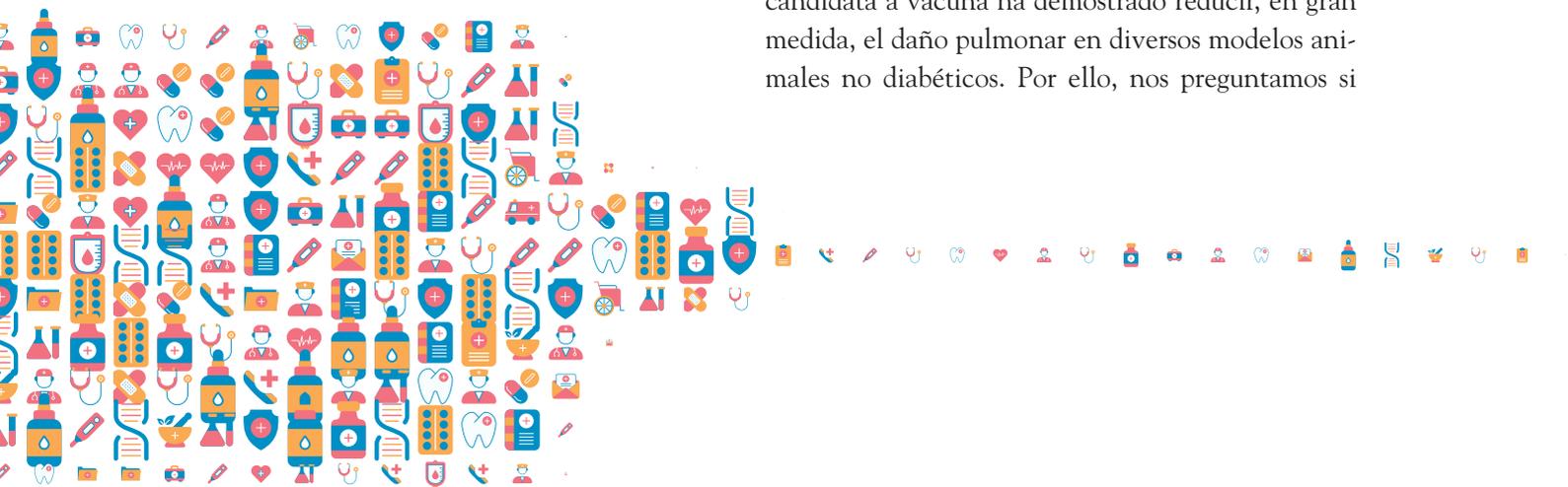
¿Se puede prevenir la tuberculosis y los daños adicionales si también tengo diabetes?

La mayor mortalidad ocurrida a consecuencia de la tuberculosis ocurre en niños que viven en países con un alto número de casos de esta enfermedad, donde se presenta como tuberculosis diseminada en

todo el cuerpo o focalizada en el cerebro. La vacunación cerca del nacimiento con el bacilo de Calmette-Guèrin (BCG) consiste en el uso de la bacteria *Mycobacterium bovis* atenuada (debilitada, que no causa enfermedad salvo en condiciones de extrema baja de defensas) para reducir la mortalidad durante la infancia. Por lo anterior, como parte del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS, la vacuna BCG se administra a cerca de 100 millones de niños en varios países cada año. Pese a estas ventajas, la vacuna BCG actual parece no ser muy efectiva para reducir el progreso de la tuberculosis pulmonar en adolescentes y adultos.

¿Por qué decidimos investigar con cepas ya probadas en otros modelos no diabéticos?

Como ya se mencionó líneas arriba, el padecer simultáneamente tuberculosis y diabetes deteriora la calidad de vida de las personas, incrementa el daño pulmonar y aumenta la resistencia a antibióticos. En el Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A. C., en los últimos tres años, nuestro grupo de investigación ha caracterizado el efecto protector de una nueva candidata a vacuna basada en la BCG modificada, cepa que denominamos BCG Δ BCG1419c (Pedroza y cols., 2016; Flores y cols., 2018; Segura y cols., 2018). Esta candidata a vacuna ha demostrado reducir, en gran medida, el daño pulmonar en diversos modelos animales no diabéticos. Por ello, nos preguntamos si



podríamos conseguir este mismo efecto en presencia de diabetes.

Hacia agosto de 2019, en la tesis doctoral de Cristian Alfredo Segura Cerda, encontramos que, efectivamente, la candidata a vacuna BCGΔBCG1419c mejora la protección contra el daño pulmonar en ratones durante etapas avanzadas de tuberculosis y diabetes, por encima de la protección conferida por la vacuna BCG actual. Específicamente, los ratones vacunados con esta candidata a vacuna tenían un porcentaje menor de inflamación pulmonar que los ratones vacunados con BCG regular ($18.64 \pm 3.18\%$ vs. $35.50 \pm 5.062\%$, respectivamente) (Segura y cols., 2020). Asimismo, y de manera sumamente interesante, nos percatamos de que la cepa BCGΔBCG1419c también favorece un mejor control de los niveles de glucosa en sangre y reduce la ganancia de peso en los ratones vacunados con esta candidata.

Desde luego, estos resultados son incipientes y aún están lejos de permitirnos asegurar que ocurriría algo similar en las personas. No obstante, de encontrarse cambios similares en pacientes con diabetes, podemos suponer que al vacunarlos con BCGΔBCG1419c, potencialmente, podríamos contribuir a reducir el sobrepeso, además de disminuir el daño pulmonar, con lo que sin duda ayudaríamos a mejorar su calidad de vida. Evidentemente, estamos muy interesados en continuar esta investigación, ya que hemos situado a nuestro país en el esquema global de grupos que contribuyen a generar conocimiento y aplicarlo en la búsqueda de una mejor prevención de la tuberculosis y la diabetes. Para ello, hemos trabajado en conjunto con el grupo de Rogelio Hernández Pando, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Los resultados obtenidos a la fecha son alentadores y ameritan el seguimiento hasta llegar a estudios clínicos, salvo que los siguientes estudios en puerta muestren algún efecto adverso.

Mario Alberto Flores Valdez

Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A. C.
floresv@ciatej.mx

Lecturas recomendadas

Delgado Sánchez, G. *et al.* (2015), “Association of pulmonary tuberculosis and diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012”, *PLoS One*, 10:e0129312. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0129312>, consultado el 6 de febrero de 2022.

Flores Valdez, M. A. *et al.* (2018), “The BCGDeltaBCG1419c vaccine candidate reduces lung pathology, IL-6, TNF-alpha, and IL-10 during chronic TB infection”, *Front Microbiol*, 9:1281. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01281>, consultado el 6 de febrero de 2022.

Jiménez Corona, M. E. *et al.* (2013), “Association of diabetes and tuberculosis: Impact on treatment and post-treatment outcomes”, *Thorax*, 68:214-220. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201756>, consultado el 6 de febrero de 2022.

Jeon, C. Y. *et al.* (2010), “Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review”, *Trop Med Int Health*, 15:1300-1314. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x>, consultado el 6 de febrero de 2022.

OMS (2019), *Global tuberculosis report 2019*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>, consultado el 6 de febrero de 2022.

Pedroza Roldán, C. *et al.* (2016), “The BCG Delta BCG1419c strain, which produces more pellicle in vitro, improves control of chronic tuberculosis in vivo”, *Vaccine*, 34:4763-4770. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.035>, consultado el 6 de febrero de 2022.

Segura Cerda, C. A. *et al.* (2018), “Immune response elicited by two rBCG strains devoid of genes involved in c-di-GMP metabolism affect protection versus challenge with *M. tuberculosis* strains of different virulence”, *Vaccine*, 36:2069-2078. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.014>, consultado el 6 de febrero de 2022.

Segura Cerda, C. A., W. López Romero y M. A. Flores Valdez (2019), “Changes in host response to *Mycobacterium tuberculosis* infection associated with type 2 diabetes: Beyond hyperglycemia”, *Front Cell Infect Microbiol*, 9:342. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00342>, consultado el 6 de febrero de 2022.

Segura Cerda, C. A. *et al.* (2020), “BCG and BCGDeltaBCG1419c protect type 2 diabetic mice against tuberculosis via different participation of T and B lymphocytes, dendritic cells and pro-inflammatory cytokines”, *NPJ Vaccines*, 5:21. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41541-020-0169-6>, consultado el 6 de febrero de 2022.