

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Órgano de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica AC,  
y del Consejo Mexicano de Certificación en infectología AC.

## VOL. 44

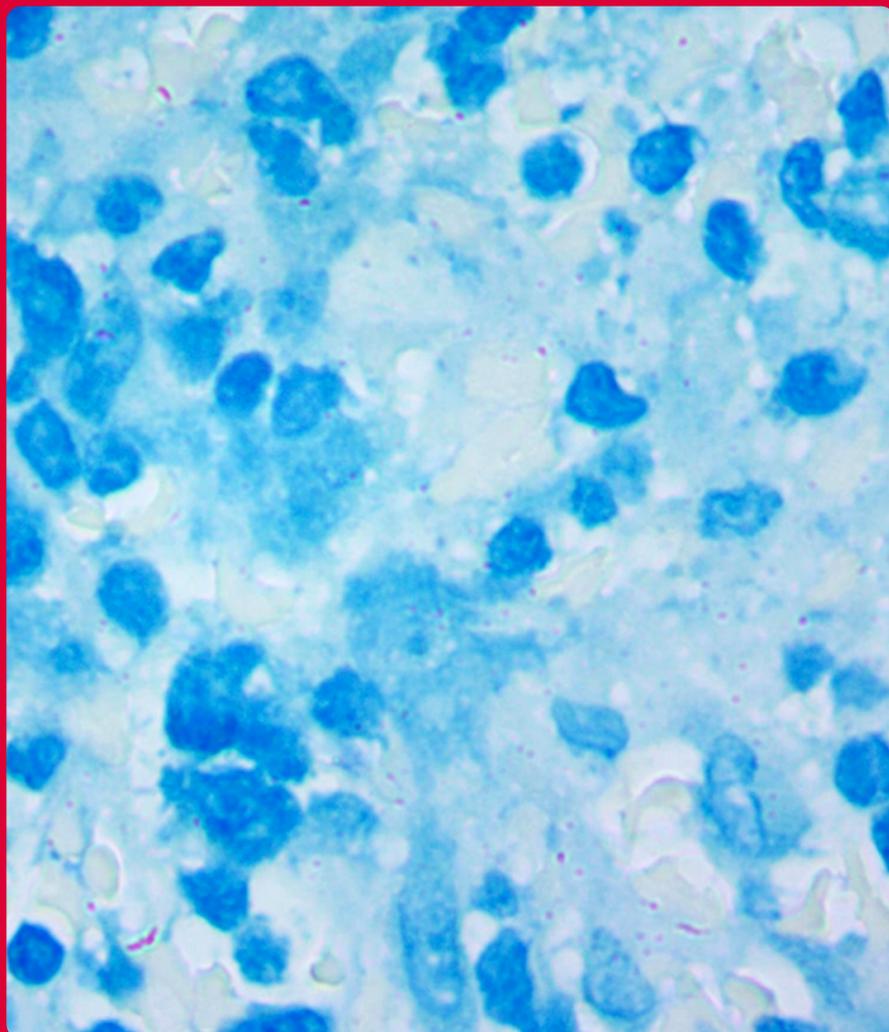
#1 ENERO-MARZO 2024



[www.amimc.org.mx](http://www.amimc.org.mx)

Revista registrada en Latindex, LILACS  
(Literatura Latinoamericana y de Caribe de la Salud),  
BIBLIOMEX, CENDS, Secretaría de Salud, Subdirección  
de Investigación IMSS, PUIS, Periódica, Índice de Revistas  
Latinoamericanas en Ciencias-UNAM; EMBASE,  
EXCERPTA MÉDICA, Medigraphic.

Indizada en Imbiomed <https://www.imbiomed.com.mx/>  
Medigraphic <https://www.medigraphic.com/>



..... Mesa Directiva 2021-2023 .....

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez  
*Presidenta*

Dra. Rosa María Wong Chew  
*Vicepresidenta*

Dra. María Fernanda González Lara  
*Secretaria Académica*

Dra. Diana Vilar-Compte  
*Secretario General*

Dra. Claudia del Carmen López Enríquez  
*Tesorera*

..... Vocales .....

Dra. Alejandra Aquino Andrade  
*Microbiología*

Dra. Alicia Estela López Romo  
*Infecciones Nosocomiales*

Dra. Carla Marina Román Montes  
Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez  
*Educación Continua*

Dra. Marisol Manríquez Reyes  
Dr. Eduardo Pérez Alba  
*VIH*

Dr. Bernardo Alfonso Martínez Guerra  
*Antibióticos*

Dr. César Adrián Martínez Longoria  
*Vacunas*

..... Comité Ejecutivo .....

Dr. Eduardo Rodríguez Noriega  
Dr. Guillermo Ruíz-Palacios y Santos  
Dr. Fortino Solórzano Santos

Dr. Gerardo Martínez Aguilar  
*Representante del Comité Ejecutivo  
en la Mesa Directiva*

**Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología**

Dr. Fortino Solórzano Santos

..... Coordinación Administrativa .....

Martha Esthela Chávez Hernández

C.P. Sandra Bobadilla del Valle

**Consejo Mexicano de Certificación en Infectología, AC**

..... Mesa Directiva .....

Dra. Noris Marlene del Socorro  
Pavía Ruz  
*Presidenta*

Dr. José Juan Donis  
Hernández  
*Vicepresidenta*

Dr. Humberto Díaz Ponce  
*Secretario*

Dra. María Guadalupe  
Miranda Novales  
*Tesorera*

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 44, núm. 1, enero-marzo 2024, es una Publicación trimestral editada por Grapondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. [www.amimc.org.mx/revista.HTM](http://www.amimc.org.mx/revista.HTM).

Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2018-060713533400-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Medinet, Arturo Villegas, Tuxpan núm. 54, Int. 1008, Col. Roma, Del. Cuauhtémoc, México, DF, CP 06760, fecha de última modificación, 26 de marzo de 2024.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Toda correspondencia deberá dirigirse al editor, Fortino Solórzano Santos, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Bellisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF, Tel./fax 52 (55) 4000 3058. Correo electrónico: [solorzanof056@gmail.com](mailto:solorzanof056@gmail.com). Para suscripciones llame al teléfono 52 (55) 5659 9416.

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse a: [enfermedadesinfecciosasymicro@gmail.com](mailto:enfermedadesinfecciosasymicro@gmail.com). Visite nuestra página de internet <http://www.amimc.org.mx>.

Diseño editorial: Diana A. Solórzano Barrios. Corrección: Luz María Bazaldúa Monroy.

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Publicación del órgano oficial de la Asociación  
Mexicana de Infectología y del Consejo Mexicano  
de Certificación en Infectología

Dr. Fortino Solórzano Santos  
*Editor*

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales  
*Coeditor*

Martha Esthela Chávez Hernández  
*Coordinación Administrativa*

## Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda  
Dr. Humberto Díaz Ponce  
Dr. Jesús Reyna Figueroa  
Dra. Martha Aviles Robles  
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero  
Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dra. Noris Pavía Ruz  
Dr. Federico J. Ortiz Ibarra  
Dr. Samuel Ponce de León Rosales  
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega  
Dr. Guillermo Ruiz Palacios  
Dr. José Ignacio Santos Preciado  
Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila  
Dra. rosa María Wong Chew  
Dra. Patricia Volkow Fernández  
Dra. Gabriela Echániz Avilés  
Dr. José Antonio Hurtado Montalvo  
Dr. Gerardo Palacios Saucedo

## Editores Internacionales

### Brasil

Dr. Dorival Duarte de Lima  
Dr. Alexandro Casio Torres de Carvalho

### Colombia

Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt  
Dr. Pio López

### Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas

### Cuba

Dr. Éric Martínez  
Dra. Aliana Llop Hernández  
Dr. Ángel Goyenechea Hernández  
Dra. Ma. Isabel Martínez Mota

### Chile

Dra. Valeria Prado

### España

Dr. Antonio Rodríguez Noriega  
Dr. Alberto Pahissa

### Estados Unidos

Dr. George A. Jacoby  
Dr. Carlos del Río Chiriboga  
Dr. Carlos Franco Paredes

### Guatemala

Dr. Carlos Ríos Álvarez

### Honduras

Dra. Lourdes Araujo

### Inglaterra

Dr. Armando González

### Panamá

Dr. Eduardo Ortega Barria

### Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

### República Dominicana

Dr. José Brea del Castillo

### Venezuela

Dr. Antonio González Mata

## Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 44, núm. 1, ENERO-MARZO 2024

### ÍNDICE

### INDEX

- 5 | Editorial  
Tuberculosis: el reto medico infeccioso más importantes a través de la Historia del hombre  
Ortiz Ibarra, F.J.

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 7 | *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos de primera línea en Guanajuato, México  
Hernández Muñoz, M. Rangel A., J.M.  
Silva G., Ó.G. Sánchez N., M.D.R.
- 13 | Caracterización clínica de pacientes pediátricos con infección por herpes virus  
Duque Echeverri, L. Trujillo Honeysberg, M.R.  
Martínez Sánchez, L.M. Saavedra Valencia, M.E.  
Aránzazu Ceballos, A.D. Flórez Castaño, L.M.
- 17 | Tuberculosis extrapulmonar en niños, experiencia de un hospital del Occidente de México, periodo 2015-2018  
Merlo Palomera, M. Aquino Villagómez, D.  
Luévanos Velázquez, A. Ornelas Gutiérrez, K.  
Murillo Neri, María V. Orozco Andrade, I.  
Mercado Uribe, M.C. Reyes Gómez, U.  
Martínez Arce, P.A. Reyes Hernández, K.L.  
Guerrero Becerra, M. Montaña Avilán, A.  
Plasencia Hernández, A.
- 21 | Evolución de la resistencia de bacilos gram-negativos en un hospital de tercer nivel en México: 2001-2020  
Esparza Ahumada, S. Heredia Cervantes, J.R.  
Garza González, E. Zavala Silva, M.L.  
González Díaz, E. Escobedo Sánchez, R.  
Pérez Gómez, H.R. Aguirre Díaz, S.A.  
Morfín Otero, R. Garay Silva, A.  
Vázquez León, M. Pitones Paz, M.G.  
Pérez Santana, C. Rodríguez Noriega, E.

#### ACTUALIDADES

- 29 | Inmunorregulación por las moléculas de la pared micobacteriana en la patogenia de la tuberculosis  
Galindo Dorantes, C.E. Hernández Sanchez, N.  
Pérez Andrade, Á.J. Balderas Gómez, F. L.  
Hernández Sánchez, Y.

#### CASO CLÍNICO

- 36 | Osteomielitis de la base del cráneo, una manifestación rara de tuberculosis extrapulmonar  
Castrejón Rafaela, D.  
Durán Piña, A.E.  
Guerra Alquicira, M.

- 5 | From the editors  
Tuberculosis: the most important infectious medical challenge throughout the history of man  
Ortiz Ibarra, F.J.

#### ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 7 | *Mycobacterium tuberculosis* resistant to first-line drugs in Guanajuato, Mexico  
Hernández Muñoz, M. Rangel A., J.M.  
Silva G., Ó.G. Sánchez N., M.D.R.
- 13 | Clinical characterization of pediatric patients with herpes virus infection  
Duque Echeverri, L. Trujillo Honeysberg, M.R.  
Martínez Sánchez, L.M. Saavedra Valencia, M.E.  
Aránzazu Ceballos, A.D. Flórez Castaño, L.M.
- 17 | Extrapulmonary tuberculosis in children, experience of a hospital in the West of Mexico, period 2015-2018  
Merlo Palomera, M. Aquino Villagómez, D.  
Luévanos Velázquez, A. Ornelas Gutiérrez, K.  
Murillo Neri, María V. Orozco Andrade, I.  
Mercado Uribe, M.C. Reyes Gómez, U.  
Martínez Arce, P.A. Reyes Hernández, K.L.  
Guerrero Becerra, M. Montaña Avilán, A.  
Plasencia Hernández, A.
- 21 | Evolution of resistance of gram-negative bacilli in a tertiary hospital in Mexico: 2001-2020  
Esparza Ahumada, S. Heredia Cervantes, J.R.  
Garza González, E. Zavala Silva, M.L.  
González Díaz, E. Escobedo Sánchez, R.  
Pérez Gómez, H.R. Aguirre Díaz, S.A.  
Morfín Otero, R. Garay Silva, A.  
Vázquez León, M. Pitones Paz, M.G.  
Pérez Santana, C. Rodríguez Noriega, E.

#### REVIEW ARTICLES

- 29 | Mycobacterial wall molecules in the tuberculosis pathogenesis immunoregulation  
Galindo Dorantes, C.E. Hernández Sanchez, N.  
Pérez Andrade, Á.J. Balderas Gómez, F. L.  
Hernández Sánchez, Y.

#### CLINICAL CASE

- 36 | Skull base osteomyelitis, a rare manifestation of extrapulmonary tuberculosis  
Castrejón Rafaela, D.  
Durán Piña, A.E.  
Guerra Alquicira, M.

Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra  
Hospitales Ángeles, Health System  
dr\_javierortiz@yahoo.com

## Editorial

### Tuberculosis: el reto medico infeccioso más importantes a través de la Historia del hombre

## From the editors

### Tuberculosis: the most important infectious medical challenge throughout the history of man

La tuberculosis es la enfermedad producida por la activación biológica de la infección por el *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) en el hombre.

Con base a hallazgos antropológicos se puede soportar que la infección por Mt en la especie humana es muy antigua, existen evidencias de posible tuberculosis vertebral en restos neolíticos precolombinos encontrados en América. Los estudios en momias del antiguo Egipto, que datan de alrededor del año 2400 a.C., nos demuestran la posible participación de Mt, al igual que en los restos humanos ubicados en Suecia e Italia que datan desde el período neolítico, son evidencias de la coexistencia de este microorganismo en la génesis de enfermedad en el hombre antiguo.<sup>1</sup>

Hipócrates, la designo con la palabra "tisis", término que proviene del latín "phthisis" y del griego "φθισις", que significa "consumir" o "desgastar", integrando en su semiología "la fascie hipocrática", y etiquetándola como la enfermedad "Más grave de todas, la de curación más difícil y la más fatal".<sup>2</sup>

Esta terrible enfermedad fue responsable de la muertes de grandes hombres y mujeres de nuestra historia, mencionándose a reyes como Carlos IX y Luis XIII, a mujeres celebres como Alfonsina Pless, inspiradora de La dama de las camelias, del poeta Gustavo Adolfo Bécquer de quien deriva el término de la enfermedad de los poetas; genios como, Paganini, Mozart y Federico Chopin, son muestra de los grandes músicos que murieron por esta infección, Edgar Alan Poe, Alejandro Dumas, Fran Kafka, las grandes plumas abatidas por Mt, así como el caso irónico del famoso médico Teófilo Jacinto Laenec, descubridor de la auscultación pulmonar, quien falleció de tuberculosis al parecer infectándose cuando comprobaba en los cadáveres los hallazgos que había descrito en su enfermedad a través de la auscultación.<sup>3</sup>

En Europa, durante los siglos XVII y XVIII, una de cada cuatro muertes, era causada por tuberculosis, y llego a ser la causa número uno de muerte en países como los Estados Unidos de Norteamérica en el siglo XIX.

Para el año 2022 la Organización Mundial de la Salud y su oficina de la Organización Panamericana de la Salud, OMS/OPS, notificaron que la tuberculosis se convirtió en la segunda enfermedad infecciosa que más muertes causó en todo el mundo después de la COVID-19. Sigue siendo la principal causa de muerte entre las personas con VIH. En 2022 se estimó que a nivel mundial 10.6 millones de personas enfermaron de tuberculosis, y 1.3 millones fallecieron por esta causa; de ellas, 167 000 tenían coinfección con el VIH. En las Américas, se estimaron 325 000 casos nuevos de tuberculosis, de los que se notificaron 239 987 (74%), lo que significó un 4% más comparado con 2021.

Pese a una gran lucha de esfuerzos microbiológicos por conocer la patogénesis de esta bacteria, así como los esfuerzos terapéuticos para tratamiento y control. La victoria medica aún se observa distante, cada vez es mayor el incremento de la resistencia bacteriana, con la subsecuente caída de las sensibilidad a los antifímicos conocidos, por otra parte el descubrimiento cada vez mayor de espectros clínicos de infección extrapulmonar la convierten en una entidad difusa y de difícil diagnóstico, haciendo honor a su mote de la Gran Simuladora.<sup>5</sup> Todos los elementos anteriores mantienen a esta enfermedad como un gran reto médico de este siglo y cuyo incremento se sigue observado aun en áreas que eran consideradas de baja prevalencia.<sup>6</sup>

Es por esto, la importancia que tiene esta enfermedad para los grupos médicos, en especial los que mantienen su enfoque en enfermedades infecciosas y microbiología, que no solo continúan con su investigación en este microorganismo, sino que además difunden sus hallazgos científicos en un esfuerzo de inteligencia colectiva, lo que nos permita allegarnos más al conocimiento de esta complicada patología, tanto en su espectro de comportamiento clínicos, como sus alternativas diagnósticas y de tratamiento.

Bajo esta óptica, en este número de la revista se incluye el trabajo de diversos grupos nacionales, en varios de los rubros mencionados.

El grupo conjuntado por la Dra. Merlo Palomera, refleja el esfuerzo colectivo de Instituciones con sede en Jalisco, Chihuahua y San Luis Potosí, que nos presentan un estudio descriptivo del comportamiento de la tuberculosis extrapulmonar en el grupo pediátrico, remarcado la importancia que este amplio espectro ha tenido en su incremento de diversas presentaciones anatómicas así como su dificultad diagnostica y su respuesta a terapéutica realizada.

En un contexto de presentaciones poco comunes, la autora Castrejón Rafaela y su grupo, nos presentan un caso interesante de tuberculosis extrapulmonar, focalizado como osteomielitis en la base del cráneo en un paciente de la tercera edad y cuyo diagnóstico clínico se convierte en un reto médico importante.

El grupo de Hernández Muñoz y colaboradores, integrantes del Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Guanajuato, nos presentan un estudio descriptivo transversal retrolectivo de 1194 muestras de pacientes con sospecha de tuberculosis, su ruta diagnóstica microbiológica y en especial el comportamiento del patrón de susceptibilidad a los antimicrobianos de primera línea utilizados hoy día a nivel nacional, con resultados sumamente interesantes y de amplia utilidad para la toma de decisiones tanto clínicas como a nivel de Salud Pública, lo que nos permite conocer las opciones para ajustar y mejorar las decisiones terapéuticas.

Una aportación es el artículo de revisión realizado por Galindo Dorantes y su grupo de colaboradores, nos presentan una interesante revisión sobre los procesos de inmunoregulación por dos de las moléculas de la pared micobacteriana y su papel que juegan en la patogénesis de la tuberculosis, describiendo las rutas inmunológicas y sitios blanco, para el bloqueo dentro de los macrófagos alveolares, lo que le permite evitar la formación del fagolisosoma, favoreciendo su estado de latencia dentro del ser humano, interesante aportación que permitirá al lector conocer más de los mecanismos de supervivencia de este grave pero fascinante reto microbiológico.

Confío que la suma de estas aportaciones de investigadores mexicanos seguirá fortaleciendo el conocimiento de nuestros lectores y permitirá aumentar las estrategias para la búsqueda de un mayor control y en un futuro, encontrar la fórmula para derrotar y erradicar a uno de los más grandes y misteriosos agentes patógenos al que se ha enfrentado la humanidad a través de su historia.

## Referencias

1. Lugones Botell Miguel, Ramírez Bermúdez Marieta, Pichs García Luis A., Miyar Pieiga Emilia. Apuntes históricos sobre la epidemiología, la clínica y la terapéutica de la tuberculosis en el mundo. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2007; 45 (2). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032007000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032007000200007&lng=es).
2. Álvarez Cordero Rafael. Tuberculosis, mal milenar que desaparecerá. *Rev. Fac. Med.* 2011; 54: 46-50.
3. González HR. Personalidades que padecieron y fallecieron por la enfermedad. *El Litoral.* 2009. <https://www.ellitoral.com.ar/corrientes/2009-3-23-21-0-0-personalidades-que-padecieron-y-fallecieron-por-la-enfermedad>.
4. Tuberculosis. OPS/OMS. <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis#:~:text=En%20las%20Am%C3%A9ricas%2C%20en%202022,de%20TB%2DRR%2FMDR>.
5. Solari Lely. Tuberculosis: diversas manifestaciones de una misma enfermedad. *Rev. peru. med. exp. salud publica [Internet].* 2009; 26 (3): 405-407. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342009000300022&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000300022&lng=es).
6. Rolo M, González-Blanco B, Reyes CA, Rosillo N, López-Roa P. Epidemiology and factors associated with Extra-pulmonary tuberculosis in a Low-prevalence area. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2023; 32:100377.

Hernández Muñoz, Mónica<sup>1</sup>  
 Silva G., Óscar Gerardo<sup>1</sup>  
 Rangel A., Juan Manuel<sup>1</sup>  
 Sánchez N., María del Rosario<sup>1</sup>

## ***Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos de primera línea en Guanajuato, México**

## ***Mycobacterium tuberculosis* resistant to first-line drugs in Guanajuato, Mexico**

Fecha de aceptación: octubre 2023

### Resumen

**ANTECEDENTES.** México es el tercer lugar mundial en resistencia a los antimicrobianos contra la tuberculosis. En este estudio se describe la prevalencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a fármacos de primera línea en el estado de Guanajuato.

**METODOLOGÍA.** Se realizó un estudio descriptivo transversal retrolectivo en 1 194 muestras de pacientes con sospecha de tuberculosis; incluye datos recabados de pacientes con muestras de expectoración o aspirado broncoalveolar. Las muestras fueron cultivadas, analizadas e identificadas para *M. tuberculosis* mediante la prueba inmunocromatográfica lateral para detección del antígeno MPT64 y la morfología colonial característica de los bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) mediante tinción Ziehl-Neelsen. Los cultivos positivos a *M. tuberculosis* fueron sometidos a pruebas de farmacosenibilidad (PFS) primero a rifampicina e isoniacida, y posteriormente pirazinamida. Los datos se presentaron como prevalencia de resistencia.

**RESULTADOS.** De 1 194 muestras clínicas con sospecha de tuberculosis en el periodo de enero de 2021 a septiembre de 2022, 58 fueron positivas a la prueba del complejo *M. tuberculosis*. La prevalencia de resistencia a rifampicina fue de 7%, a isoniacida 9% y a pirazinamida 38%. En pacientes sin tratamiento previo fue de 63% (10) y con tratamiento previo de 25% (10).

**CONCLUSIÓN.** La prevalencia de *M. tuberculosis* resistente a pirazinamida (38%) es mayor a la rifampicina (7%) e isoniacida (9%) en los pacientes con tuberculosis de Guanajuato en el periodo de enero de 2021 a septiembre de 2022.

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*, *tuberculosis pulmonar*, *Pirazinamida*, *rifampicina*, *isoniacida*.

### Abstract

**INTRODUCTION.** Mexico ranks third in resistance to antimicrobials intended to treat tuberculosis. In this study, will describe the prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to first-line drugs in the state of Guanajuato.

**METHODOLOGY.** A retrolective cross-sectional descriptive study was carried out in 1 194 samples from patients with suspected tuberculosis. The study includes data collected from patients with samples obtained by expectoration or bronchoalveolar aspirate. The samples were cultured, analyzed, and identified for *M. tuberculosis* using the lateral immunochromatographic test for the detection of the MPT64 antigen and by the characteristic colonial morphology of acid-fast bacilli (AFB) using Ziehl-Neelsen stain. Cultures positive for *M. tuberculosis* were analyzed by drug susceptibility tests (PFS) in the first instance to rifampicin and isoniazid, and later to pyrazinamide. Data were presented as prevalence of resistance to the different drugs.

**RESULTS.** Of 1 194 clinical samples with suspected tuberculosis in the period from January 2021 to September 2022, 58 were positive to the *M. tuberculosis* complex test. The prevalence of resistance to rifampicin was 7%, that of isoniazid 9% and pyrazinamide 38%. Meanwhile, the prevalence of resistance to antibiotics in patients without prior treatment was 63% (10) and with prior treatment 25% (10).

**CONCLUSION.** The prevalence of *M. tuberculosis* resistant to pyrazinamide (38%) is higher than rifampicin (7%) and isoniazid (9%) in patients with tuberculosis in Guanajuato in the period January 2021 to September 2022.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*, *pulmonary tuberculosis*, *pyrazinamide*, *rifampicin*, *isoniazid*.

<sup>1</sup> Laboratorio Estatal de Salud Pública de Guanajuato, Secretaría de Salud de Guanajuato  
 Correspondencia: Dra. Mónica Hernández Muñoz

Beta 208, Industrial Delta, C.P. 37545, León, Guanajuato, México  
 Dirección electrónica: controlmicrobiologico.laesap@gmail.com  
 Teléfono: 47 7132 2495

## Introducción

La tuberculosis es una enfermedad transmisible y es una de las principales causas de mala salud y muerte en el mundo<sup>1</sup> causada por el bacilo *M. tuberculosis*, éste se esparce cuando el portador libera bacterias en el aire mediante aerosoles; afecta principalmente a los pulmones, pero también puede dañar otros sitios.<sup>2</sup> Su principal manifestación es tos con expectoración de más de 15 días, y puede presentarse con fiebre por las tardes, pérdida de peso sin causa aparente, sudoraciones nocturnas, falta de apetito y sensación de cansancio.<sup>2</sup> Además, en un estado crónico puede existir dolor de pecho, dificultad para respirar, sangrado al toser y dolor de cabeza.<sup>3</sup>

Antes de la pandemia del coronavirus, la tuberculosis era la principal causa de muerte por una simple exposición al agente infeccioso.<sup>3</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene proyectado disminuir la incidencia de tuberculosis en 4% anual; sin embargo, de 2015 a 2020 sólo se alcanzó un 2% cada año; y para 2020, 9.9 millones enfermaron de tuberculosis (5.5 millones hombres, 3.3 millones mujeres y 1.1 millones niños).<sup>3</sup> Aun así, se estima que entre 2000 y 2020 se salvaron 66 millones de vidas gracias al diagnóstico y tratamiento oportunos.<sup>3</sup>

En México se cuenta con el Programa de Acción de Tuberculosis que contribuye a mejorar la calidad de vida de las personas infectadas y en riesgo mediante la promoción, prevención, tratamiento y vigilancia de la tuberculosis, disminuyendo los riesgos de enfermar y morir por esta causa. La vigilancia epidemiológica incluye el diagnóstico por medio de signos y síntomas, se confirma por el laboratorio mediante baciloscopia y cultivo y se evalúa el daño provocado con radiografía de tórax.<sup>4,5</sup> En 2019 en México la Secretaría de Salud notificó 24 448 casos de tuberculosis en todo el país, donde se reportó incremento de nuevos casos y muertes en ocho estados.

Actualmente el tratamiento contra la tuberculosis es seguro y eficaz hasta en 99% de los casos, siempre y cuando exista apego durante los seis meses indicados, de lo contrario, se puede producir resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, la terapia farmacológica se debe controlar y supervisar estrictamente para asegurar que el paciente cumpla con la prescripción.<sup>6,7</sup> Los fármacos de primera línea son la rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol con esquemas de seis meses. Si bien la incidencia de tuberculosis en México es baja comparada con países de Oriente e India, nuestro país ocupa el tercer lugar en resistencia a los antimicrobianos destinados a tratarla.<sup>4</sup>

La resistencia a antibióticos de primera línea sucede por factores propios de la bacteria, genéticos de la persona y falta de apego al tratamiento.<sup>8</sup> La rifampicina se ha usado desde la mitad del siglo pasado y sigue siendo el fármaco de elección contra la tuberculosis.<sup>1</sup> Dicho fármaco actúa a través de la unión con la ARN polimerasa de *M. tuberculosis* interfiriendo en la síntesis de proteínas, y con ello mata a la bacteria.<sup>9</sup> La resistencia a la rifampicina se puede dar por la presencia de genes resistentes (*rpoB*) que impiden la unión de la rifampicina a la ARN polimerasa; por la presencia de bombas de eflujo e inclusive por la disminución de la permeabilidad de la membrana.<sup>1</sup>

Por su parte, la pirazinamida es un profármaco que se hidroliza a ácido pirazinoico por medio de la pirazinamidas/nicotinamilasa, una amilasa que es codificada por el gen *pnca*, la cual se ha reportado que cuando disminuye su expresión o tiene una mutación en el gen *pnca* se asocia con resistencia.<sup>10</sup> La resistencia a los antibióticos de primera línea se ha convertido en un problema mayor en el control de la tuberculosis.

Por lo tanto, es de nuestro interés describir la prevalencia de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos de primera línea en el periodo 2021 a 2022 observada en el estado de Guanajuato.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo transversal retrolectivo del periodo 2021 a 2022 con 1 194 muestras de pacientes con sospecha de tuberculosis en el estado de Guanajuato, México. Los pacientes fueron diagnosticados mediante baciloscopia, radiología o sospecha clínica. De estos pacientes, para el estudio de farmacosenibilidad se incluyó a quienes tuvieron resultado positivo al complejo *M. tuberculosis* y resultados de PFS a rifampicina e isoniazida.

### Obtención de las muestras y preparación

Las muestras se obtuvieron por expectoración o aspirado broncoalveolar, posteriormente se descontaminaron con NaOH al 4%, se neutralizaron con HCl 1 N usando como indicador al rojo de fenol para tener un pH de 6.5-7.2 (técnica de Petroff). Se cultivaron en dos tubos de lotes diferentes de medio sólido de Löwenstein-Jensen, y uno en medio Stonebrink. Las siembras se incubaron a  $37 \pm 1$  °C, se realizó una lectura de evaluación del proceso de descontaminación a los dos a tres días, y posteriormente a los 7, 14, 21, 28 días y hasta por ocho semanas para observar desarrollo de colonias sugerentes de *M. tuberculosis*.

### Identificación de *Mycobacterium tuberculosis*

La identificación del complejo *M. tuberculosis* se realizó en las colonias sugerentes mediante la prueba inmunocromatográfica lateral para la detección del antígeno MPT64. Además, se realizó la tinción de Ziehl-Neelsen para identificar la morfología colonial característica de los bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) y evaluar la presencia de contaminación.

### Pruebas de farmacosenibilidad

Las cepas positivas al complejo *M. tuberculosis* y libres de contaminación se enviaron al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica para realizar las PFS de primera línea por el método fluorométrico MGIT960 para la resistencia a los antibióticos isoniazida y rifampicina. La resistencia a la pirazinamida se probó con el método enzimático Wayne<sup>11</sup> a partir del antibiótico liofilizado y suplemento de enriquecimiento.

## Análisis de datos

Los datos se recolectaron en forma estandarizada y se analizaron utilizando el *software* SPSS 23. Los resultados se muestran como prevalencia de *M. tuberculosis* resistentes a antibióticos de primera línea. Las *M. tuberculosis* se clasificaron como sensible, monorresistente, multirresistente y polirresistente de acuerdo con la NOM-006-SSA2-2013. Las variables categóricas se compararon usando la prueba Chi cuadrada. Los pacientes se categorizaron por tipo de resistencia y aplicación de tratamiento previo. Se consideraron resultados estadísticamente significativos con una  $p < 0.05$ .

## Resultados

De 1 194 muestras clínicas con sospecha de tuberculosis en el periodo de enero de 2021 a septiembre de 2022, 58 fueron positivas a la prueba del complejo *M. tuberculosis*, a 55 se les realizó PFS a rifampicina, isoniacida y pirazinamida y a tres sólo rifampicina e isoniacida (cuadro 1). En la figura 1 se muestran las prevalencias de la monorresistencia a los antibióticos.

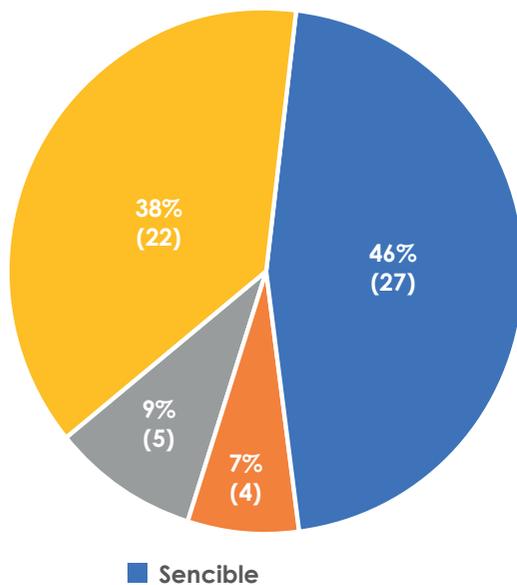
**Cuadro 1.**  
Pruebas de farmacosenibilidad en muestras positivas a *M. tuberculosis*

Id muestra	Tipo de muestra	Fecha recepción PFS	Resultado de identificación	Rifampicina	Isoniacida	Pirazinamida	Tratamiento previo
1	Expectoración	03/03/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	NR	SÍ
2	Expectoración	13/04/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	NR	SÍ
3	Expectoración	06/05/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	NR	NO
4	Expectoración	21/04/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	R	R	SÍ
5	Expectoración	09/06/2021	<i>M. tuberculosis</i>	R	S	S	SÍ
6	Expectoración	30/06/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
7	Expectoración	30/06/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
8	Expectoración	30/06/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
9	Expectoración	14/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
10	Expectoración	14/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
11	Expectoración	28/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
12	Expectoración	28/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	SÍ
13	Expectoración	04/08/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
14	Expectoración	19/08/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
15	Expectoración	28/07/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
16	Expectoración	25/08/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	NO
17	Expectoración	15/09/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	S/INF
18	Expectoración	22/09/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
19	Expectoración	15/09/2021	<i>M. tuberculosis</i>	R	S	R	SÍ
20	Expectoración	20/10/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	NO
21	Expectoración	29/09/2021	<i>M. tuberculosis</i>	R	R	S	SÍ
22	Expectoración	27/10/2021	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	SÍ
23	Expectoración	19/01/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
24	Expectoración	09/02/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	R	S	SÍ
25	Expectoración	02/03/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
26	Expectoración	09/03/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	SÍ
27	Expectoración	23/03/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
28	Expectoración	04/05/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
29	Asp. Broncoalveolar	04/05/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	NO
30	Expectoración	01/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
31	Expectoración	25/05/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	R	SÍ
32	Expectoración	01/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	NO
33	Expectoración	01/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ
34	Expectoración	08/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	S	S	S	SÍ

35	Expectoración	08/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	NO
36	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	NR	sí
37	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	R	s	NO
38	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
39	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
40	Expectoración	06/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
41	Expectoración	20/04/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	NR	NO
42	Expectoración	15/09/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
43	Expectoración	22/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
44	Expectoración	06/07/2022	<i>M. tuberculosis</i>	R	s	R	sí
45	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
46	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
47	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	NO
48	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	sí
49	Expectoración	03/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
50	Expectoración	23/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	NO
51	Expectoración	29/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	R	R	sí
52	Expectoración	22/06/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	sí
53	Asp. broncoalveolar	06/07/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	NO
54	Expectoración	17/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	sí
55	Expectoración	11/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
56	Expectoración	12/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	NR	sí
57	Expectoración	24/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	s	sí
58	Expectoración	31/08/2022	<i>M. tuberculosis</i>	s	s	R	sí

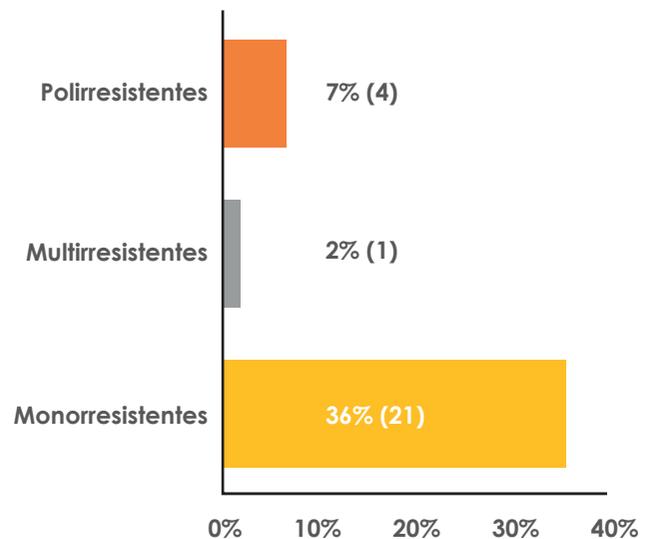
ASP: aspirado, NR: no realizado, s: sensible, SINF: sin información disponible, R: resistente.

Figura 1.



Resistencia a los fármacos de primera línea. Los resultados se presentan como la prevalencia de la resistencia en el periodo enero 2021-septiembre 2022

Figura 2.

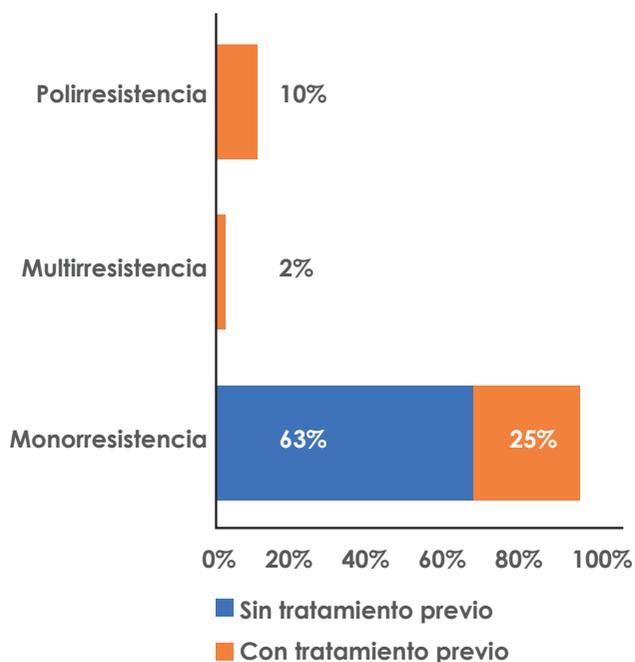


Tipo de resistencia presente en los cultivos de *M. tuberculosis*. Monorresistente: resistente a un solo fármaco. Multirresistente: resistente a rifampicina e isoniacida. Polirresistente: resistente a rifampicina y pirazinamida o resistente a rifampicina y pirazinamida.

Los resultados de la categorización de resistencia a *M. tuberculosis* definido en la NOM-006-SSA2-2013 y las PFS realizadas, se muestran en la figura 2. Cabe destacar que la monorresistencia se debió principalmente a la pirazinamida con 31% (18). La prevalencia a la resistencia a los antibióticos en los pacientes sin tratamiento previo (16) y con tratamiento previo (26) se muestran en la figura 3. Al evaluar la resistencia sin tratamiento previo encontramos que no presentaron multirresistencia ni polirresistencia. De manera interesante, 20% de los pacientes que tuvieron tratamiento previo presentaron monorresistencia a la pirazinamida, mientras que 50% de los pacientes sin tratamiento previo mostraron monorresistencia a la pirazinamida.

Por su parte, el 100% de los pacientes con resistencia a rifampicina habían recibido tratamiento previo, mientras que con la isoniacida fue el 80%. Sin embargo, sólo 55% de los pacientes con resistencia a pirazinamida recibieron un tratamiento previo.

Figura 3.



Prevalencia a la resistencia a los antibióticos en los pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo. La prevalencia se muestra en porcentaje

## Discusión

La Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato junto con el Laboratorio Estatal de Salud Pública (LaESAP) buscan la existencia de resistencia a antibióticos de primera línea en el tratamiento de tuberculosis.

En nuestro estudio encontramos que la prevalencia a *M. tuberculosis* monorresistentes es de 36%, la multirresistencia es de 2% y la polirresistencia es de 7%. En Jalisco, México, en 2017 se informó 26.9% de monorresistencia, 14.2% de polirresistencia y 7.9 de multirresistencia;<sup>12</sup> y para

2019 la monorresistencia se incrementó a 47.7% y disminuyó la multirresistencia 11.6%.<sup>5</sup> Por su parte, en 2017 en el Estado de México se reportó 31% de monorresistencia y 12% de multirresistencia<sup>5</sup>; a su vez, en Veracruz se informó 17% de monorresistencia y 6% de multirresistencia.<sup>13</sup> Los hallazgos sugieren que aunque son estados del mismo país, e incluso se miden en diferente tiempo, la prevalencia a la resistencia a los antibióticos contra la tuberculosis es dinámica y de ahí la importancia de crear programas que detecten las causas y se enfoquen en disminuir la resistencia.

Por otra parte, encontramos menor resistencia a rifampicina (7%) e isoniacida (9%), pero alta resistencia a la pirazinamida (38%). Diferente a lo reportado en 2015 en Jalisco, donde la prevalencia a la resistencia a isoniacida fue de 40% y a rifampicina de 20%.<sup>14</sup> La pirazinamida tiene una mayor actividad a pH de cinco en los fagolisosomas, a diferencia de los otros fármacos.<sup>10</sup> La micobacteria secreta la pirazinamidasa que cataliza la conversión de nicotinamida en niacina, así alcaliniza el medio y permite su proliferación, al administrar la pirazinamida dicha enzima activa la pirazinamida en ácido pirazinoico, teniendo un efecto micobactericida. Se ha reportado que 70% de las micobacterias que son resistentes a la pirazinamida presentan mutaciones en el gen *pncA*, el cual codifica para la pirazinamidasa inactivando el fármaco.<sup>15,16</sup> Dentro del organismo, el principal reservorio de *M. tuberculosis* son los macrófagos alveolares, debido a que tardan en generar la respuesta inflamatoria que permite eliminar la *M. tuberculosis*,<sup>16</sup> de manera que el comienzo tardío podría permitir la proliferación y la adquisición de resistencia a la pirazinamida.

Cuando hay infección por COVID la respuesta inicial al patógeno se constituye por los factores antimicrobianos solubles y los macrófagos alveolares, en donde existe desregulación de la respuesta inflamatoria y alteración del inflammasoma que desencadena la piroptosis y promueve el fenómeno de inmunoparálisis.<sup>17</sup> En 2022 un estudio realizado alrededor del mundo evidenció que la coinfección con tuberculosis y COVID-19 incrementa los daños pulmonares y la mortalidad en los pacientes, y que los factores que influyen para agravar la enfermedad son la edad, el tratamiento previo y las comorbilidades como la diabetes.<sup>18</sup> En nuestro estudio, 55% (12) de los pacientes con resistencia a rifampicina se habían sometido a un tratamiento previo y 50% (11) de los declaró padecer una comorbilidad, principalmente diabetes, caracterizada por un estado inflamatorio constante, que unido a la probable presencia de COVID podrían desencadenar la respuesta inmune que favoreciera la resistencia a pirazinamida.

Nuestro estudio es el primero que describe la prevalencia epidemiológica de la resistencia de fármacos de primera línea contra la tuberculosis en el estado de Guanajuato, y con ello se evidencia la importancia de monitorear su patrón de resistencia, a fin de dirigir las futuras investigaciones a elucidar los mecanismos de resistencia de la pirazinamida y de los demás antibióticos empleados contra tuberculosis para mejorar la eficacia de los tratamientos y disminuir su resistencia. Por su parte, este estudio evidencia la necesidad de implementar metodologías moleculares como PCR para la identificación de genes de resistencia o espectrometría de masas (como la MALDI-TOF) para identificar metabolitos característicos de resistencia a

los antibióticos de primera línea contra la tuberculosis, que ayuden reducir el tiempo de diagnóstico y realizar un mejor enfoque del tratamiento. Cabe mencionar que este estudio presenta algunas limitaciones a considerar, como realizar las PFS para algunas muestras y para algunos antibióticos de primera línea, no contar con todo el historial clínico de los pacientes que nos permitan dar un mejor seguimiento para atribuir causas de resistencia a los antibióticos, lo que remarca la importancia de hacer un diagnóstico integral de los pacientes.

## Conclusión

La prevalencia de *M. tuberculosis* resistente a pirazinamida es de 38%, la cual es mayor que a la rifampicina (7%) y la isoniacida (9%) en los pacientes con tuberculosis en Guanajuato en el periodo enero 2021-septiembre 2022. Los factores que influyen son la aplicación de tratamientos previos y la presencia de comorbilidades. Dato que se debe considerar para prevenir el fracaso terapéutico de los fármacos de primera línea contra la tuberculosis.

## Referencias

- Xu, G., Liu, H., Jia, X., Wang, X. y Xu, P., "Mechanisms and detection methods of *Mycobacterium tuberculosis* rifampicin resistance: the phenomenon of drug resistance is complex", *Tuberculosis*, 2021, 128.
- World Health Organization, "Global tuberculosis report 2021", Ginebra, WHO, 2021.
- Organización Mundial de la Salud, "Tuberculosis 2021". Consultado el 1 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
- Tuberculosis | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx, 2016. Consultado el 1 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/tuberculosis>.
- Flores-Treviño, S., Rodríguez-Noriega, E., Garza-González, E., González-Díaz, E., Esparza-Ahumada, S., Escobedo-Sánchez, R. *et al.*, "Clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in Mexico", *PLoS One*, 2019, 14 (8): 1-9.
- Organización Panamericana de Salud-Organización Mundial de la Salud, "Tuberculosis". Consultado el 1 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>.
- Caminero, J.A., Cayla, J.A., García-García, J.M., García-Pérez, F.J., Palacios, J.J. y Ruiz-Manzano, J., "Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos", *Arch Bronconeumol*, 2017, 53 (9): 501-509.
- Castillo Rodal, A.I., "Tuberculosis, enfermedad antigua sin erradicarse", *Boletín UNAM-DGCS*, 2022, 232. Consultado el 1 de junio de 2022. Disponible en: [https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2022\\_232.html](https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2022_232.html).
- Zaw, M.T., Emran, N.A y Lin, Z., "Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*", *J Infect Public Health*, 2018, 11 (5): 605-610.
- Lamont, E.A., Dillon, N.A. y Baughn, A.D., "The bewildering antitubercular action of pyrazinamide", *Microbiol Mol Biol Rev*, 2020, 84 (2): 1-15.
- Gutiérrez-Aroca, J.B., Ruiz, P. y Casal, M., "Antimicrobial resistance in tuberculosis", *Rev Esp Quimioter*, 2013, 26 (4): 332-336.
- López-Ávalos, G., González-Palomar, G., López-Rodríguez, M., Vázquez-Chacón, C.A., Mora-Aguilera, G., González-Barrios, J.A. *et al.*, "Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* and transmission associated with first-line drug resistance: a first analysis in Jalisco, Mexico", *J Glob Antimicrob Resist*, 2017, 11: 90-97.
- Almaraz-Velasco, R., Munro-Rojas, D., Fuentes-Domínguez, J., Muñoz-Salazar, R., Ibarra-Estela, M., Guevara-Méndez, A. *et al.*, "A first insight into the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Veracruz, Mexico", *Int J Mycobacteriology*, 2017, 6 (1): 14.
- Flores-Treviño, S., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., González-Díaz, E., Pérez-Gómez, H.R., Bocanegra-García, V. *et al.*, "Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* from Guadalajara, Mexico and identification of a rare multidrug resistant Beijing genotype", R. Manganeli, ed., *PLoS One*, 2015, 10 (2): e0118095.
- Che, Y., Bo, D., Lin, X., Chen, T., He, T. y Lin, Y., "Phenotypic and molecular characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Ningbo, China", *BMC Infect Dis*, 2021, 21 (1): 1-8.
- Ahmad, F., Rani, A., Alam, A., Zarin, S., Pandey, S., Singh, H. *et al.*, "Macrophage: a cell with many faces and functions in tuberculosis", *Front Immunol*, 2022, 13: 1-18.
- Sánchez-Pérez, J.H., "Tuberculosis in Mexico in times of COVID-19: some reflections", *Enf Emerg*, 2021, 20 (3): 160-165.
- Migliori, G.B., Casco, N., Jorge, A.L., Palmero, D.J., Alffenaar, J.W., Denholm, J. *et al.*, "Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort", *Eur Respir J*, 2022, 59 (3): 2102538.

## Agradecimientos

Agradecemos a INDRE por las PFS realizadas, así como al Instituto de Salud Pública del Estado de Guanajuato (ISAPEG).

Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y publicación del presente artículo de investigación.

Financiamiento: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Caracterización clínica de pacientes pediátricos con infección por herpes virus

Duque Echeverri, Laura<sup>1</sup>  
 Martínez-Sánchez, Lina María<sup>1</sup>  
 Aránzazu Ceballos, Andrés David<sup>1</sup>  
 Trujillo Honeysberg, Mónica Rosa<sup>1</sup>  
 Saavedra Valencia, Miguel Eduardo<sup>1</sup>  
 Flórez Castaño, Luis Miguel<sup>1</sup>

## Clinical characterization of pediatric patients with herpes virus infection

Fecha de aceptación: noviembre 2023

### Resumen

**ANTECEDENTES.** El herpes constituye una amplia familia de virus ácido desoxirribonucleico de doble cadena. Los serotipos 6A y 6B forman parte de la subfamilia que causa infecciones durante los primeros años de vida, entre los seis meses a los dos años, tienen un mayor tropismo por el sistema nervioso central y son los responsables del daño neurológico en la mayoría de los casos.

**MATERIALES Y MÉTODOS.** Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo con pacientes menores de 18 años diagnosticados con infección por herpes virus. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

**RESULTADOS.** Se incluyó a 56 pacientes infectados por herpes virus. La edad más frecuente fue seis años, predominó el sexo masculino con 53.6%. La principal causa de inmunosupresión fue el cáncer, el más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda con 14%. La presentación clínica predominante al momento del diagnóstico fue la fiebre sin foco con 21.4%. El diagnóstico fue clínico en 46.4% y el tratamiento principal fue el aciclovir en 46.4%.

**CONCLUSIONES.** El herpes virus afecta principalmente a pacientes pediátricos masculinos inmunosuprimidos. El diagnóstico es sobre todo clínico, lo que dificulta la identificación del subtipo de virus. Se requiere implementar métodos diagnósticos específicos que permitan mejorar el manejo y la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** *herpes simple, exantema súbito, meningitis viral, vesícula.*

### Abstract

**BACKGROUND.** Herpes constitutes a large family of double-stranded deoxyribonucleic acid viruses. Serotypes 6A and 6B are part of the subfamily that cause infections during the first years of life, between six months and two years of age, due to the decrease in maternal antibodies, they also have a greater tropism for the central nervous system and they are responsible for the neurological compromise in most cases.

**MATERIALS AND METHODS.** A retrospective descriptive study was carried out with patients under 18 years of age diagnosed with herpes virus infection. A non-probabilistic sampling of consecutive cases was carried out.

**RESULTS.** 56 patients infected by herpes virus were included. The most frequent age was six years, with a predominance of the male sex with 53.6%. The main cause of immunosuppression was cancer, the most frequent being acute lymphoblastic leukemia with 14%. The predominant clinical presentation at the time of diagnosis was fever without focus with 21.4%. The diagnosis was clinical in 46.4% and the main treatment was acyclovir in 46.4%.

**CONCLUSIONS.** The herpes virus mainly affects immunosuppressed male pediatric patients as in acute lymphoblastic leukemia. The diagnosis is mainly clinical in this pathology, without the use of paraclinical tests for confirmation, which makes it difficult to identify the subtype of virus that causes the disease, therefore it is important to emphasize the implementation of accurate diagnostic methods that allow improving the diagnosis, management and quality of life of patients

**Keywords:** *herpes simplex, exanthema subitum, meningitis viral, blister.*

<sup>1</sup> Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana

Correspondencia: Dra. Laura Duque Echeverri

Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad

Pontificia Bolivariana, sede Robledo. Calle 78b núm. 72a 109, Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: Laura.duquee@upb.edu.co

## Introducción

El herpes constituye una amplia familia de virus ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena.<sup>1</sup> El herpes simple tipo 1 (VHS 1) es el más representativo de esta familia, con una prevalencia de 67% de los casos.<sup>2,3</sup> Los serotipos de herpes humano 6A y 6B son parte de la subfamilia Beta herpesviridae, y causan infecciones durante los primeros años de vida, entre los seis meses a los dos años, debido a la disminución de los anticuerpos maternos.<sup>4,6</sup> A su vez, tienen un mayor tropismo por el sistema nervioso central (SNC) y son los responsables del daño neurológico en la mayoría de los casos.<sup>7-9</sup>

El herpes virus 6B tiene una seroprevalencia de 90% y es el agente causal de la roséola del lactante, una enfermedad que se presenta en menores de tres años, caracterizada por fiebre autolimitada con seroconversión, linfadenopatías y exantema súbito.<sup>10,11</sup> Sin embargo, al ser un virus neurotrópico, puede producir secuelas que afectan el SNC.<sup>12,13</sup>

Los neonatos se pueden infectar por transmisión vertical durante el periodo periparto, al pasar por el canal vaginal.<sup>5</sup> En caso de que la madre tenga una infección activa por herpes virus, se realizan medidas profilácticas durante el embarazo para prevenir la transmisión al recién nacido. La cesárea se realiza siempre y cuando la madre gestante presente lesiones herpéticas o clínica compatible con infección por herpes virus. Por último, se recomienda tratamiento antiviral en las últimas semanas del embarazo para disminuir el número de copias del virus y así reducir el riesgo de transmisión.<sup>14</sup>

De acuerdo con lo anterior, esta investigación tiene como objetivo determinar las características clínicas de los pacientes pediátricos con infección por herpes virus en un hospital de alto nivel de complejidad entre 2015 y 2021 en Medellín, Colombia, y dar a conocer el tema a la comunidad científica debido a que en la literatura existe poca información actualizada.

## Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo que incluyó pacientes menores de 18 años, diagnosticados durante la estancia hospitalaria con infección por herpes virus, atendidos en un hospital de alto nivel de complejidad en la ciudad de Medellín entre los años 2015 y 2021. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

La información se obtuvo de manera secundaria, a través de la recolección de historias clínicas de la institución. Se hizo un análisis de variables en el programa Jamovi, en el cual para las variables de naturaleza cualitativa se utilizaron frecuencias relativas y absolutas, descritas con porcentajes y proporciones; y las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central, mediana y rangos intercuartílicos (riq).

Este proyecto investigativo se clasificó como una investigación sin riesgo, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, el cual contó con el aval ético de las instituciones participantes.

## Resultados

Se incluyó a 56 pacientes menores de 18 años, diagnosticados con infección por herpes virus, con una media de edad de 6.13 años y una desviación estándar (ds) de 4.82 años. Además, predominó el sexo masculino con 53.6% (30). El 91.1% (51) de los pacientes eran de procedencia urbana.

Figura 1.  
Selección de los pacientes



Cuadro 1.  
Presentación clínica al momento del diagnóstico

Diagnóstico*	% (n)
Fiebre sin foco	21.4 (12)
Mononucleosis infecciosa	14.3 (8)
Convulsión febril	8.9 (5)
Meningitis	7.1 (4)
Sepsis	5.4 (3)
Convulsión afebril	3.6 (2)
Encefalitis	3.6 (2)
Meningoencefalitis	3.6 (2)
Falla de injerto	3.6 (2)
Hepatitis	3.6 (2)
Falla de injerto de médula ósea	3.6 (2)
Neumonitis	1.8 (1)
ND	3.6 (2)
Otros	41.1 (23)

\* No son excluyentes

El 28.6% (16) de los pacientes estaban en condición de inmunosupresión secundaria a trasplante de órgano, entre éstos se encontró que habían recibido trasplante de médula ósea alogénico 10.7% (6), 5.4% (3) tuvo trasplante de hígado y 1.8% (1) trasplante de corazón. Por otro lado, algunos pacientes recibieron dosis de esteroides mayor a 2 mg/kg día o mayor a 20 mg/día durante más de 15 días (estos diagnósticos no son excluyentes).

Otra causa de inmunosupresión fue el diagnóstico de cáncer con 21.4% (12), el tipo de cáncer que predominó fue la leucemia linfoblástica aguda con 14.2% (8), seguido de hemangioendoteloma metastásico, leucemia mieloide aguda, anemia aplásica congénita y síndrome linfoproliferativo, que se presentaron en 1.78% (1) en cada uno.

Respecto de la presentación clínica, la más frecuente fue la fiebre sin foco con 21.4% (12) (cuadro 1).

**Cuadro 2.**  
Método de confirmación diagnóstica

Método	% (n)
Diagnóstico clínico	46.4 (26)
Serología	26.8 (15)
Biopsia	10.7 (6)
PCR	7.1 (4)
Inmunohistoquímica	3.6 (2)
Cultivo	1.8 (1)
ND	7.1(4)

**Cuadro 3.**  
Tratamiento antiviral

Medicamento	% (n)
Aciclovir	46.4 (26)
Expectante	17.9 (10)
Ganciclovir	8.9 (5)
Esteroides	7.1 (4)
ND	19.6(11)

El 41.1% (23) de los pacientes tuvo otras manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, de éstos, presentaron blefaroconjuntivitis herpética, lesiones dermatológicas, gingivostomatosis herpética, migraña, rechazo de trasplante hepático, urticaria, neumonía, falla multisistémica, lesiones en la cavidad oral, falla hepática, impétigo, neutropenia febril, pancitopenia y leucemia linfoblástica aguda el 1.79% (1) cada uno. Mientras que 3.57% (2) presentó amigdalitis aguda y lesiones ampulares, y 5.36% (3) faltante celulitis facial.

El principal método diagnóstico usado para confirmar la presencia de herpes virus fue el clínico en 46.4% (26) (cuadro 2).

En cuanto al tratamiento, el aciclovir se utilizó en 46.4% (26) (cuadro 3).

En cuanto a los resultados clínicos de los pacientes, al final de la hospitalización se obtuvo que 5.4% (3) tuvo resolución del cuadro viral, mientras que 1.8% (1) presentó epilepsia.

Respecto del manejo, 48.2% (27) tuvo atención ambulatoria, 7.1% (4) falleció. El 37.5% (21) de los casos no tenía información sobre la conclusión en la historia clínica.

## Discusión

Conocer el comportamiento de la infección por herpes virus en la población pediátrica es relevante para la práctica clínica, ya que esto influye en el diagnóstico precoz, el manejo y la calidad de vida de los pacientes con un tratamiento adecuado, mejores resultados terapéuticos y desenlaces clínicos de larga data.

Con respecto al sexo, en el estudio realizado por Melvin y colaboradores<sup>15</sup> se evidenció un predominio del género masculino con 53.9% de un total de 130 pacientes evaluados, se observó similitud en el presente estudio, donde se evaluó a 56 pacientes, con un predominio del sexo masculino en 53.6%.

Entre las manifestaciones clínicas, en nuestro estudio el principal signo fue la fiebre sin foco con 21.4%, mientras que la blefaroconjuntivitis con 1.79%, en comparación con el estudio de Huang y colaboradores<sup>16</sup> donde se evaluó a 185 pacientes y se obtuvo una mayor prevalencia de fiebre con 77.3% y 2.2% de conjuntivitis.

De acuerdo con el método utilizado para el diagnóstico de herpes virus, en el estudio realizado por el equipo de Domínguez<sup>17</sup> se analizaron 97 pacientes, donde a 95% se le realizó PCR para confirmar el diagnóstico y sólo 7% fue confirmado con el diagnóstico, mientras que en nuestro trabajo a 7.1% se les hizo un diagnóstico por PCR, y el diagnóstico clínico se realizó en 46.4%.<sup>17</sup>

## Conclusión

El herpes virus afecta principalmente a pacientes pediátricos masculinos inmunosuprimidos, como en la leucemia linfoblástica aguda. El diagnóstico es sobre todo clínico en esta patología, sin el uso de paraclínicos para su confirmación, lo que dificulta la identificación del subtipo de virus que causa la enfermedad. Por lo anterior es importante hacer énfasis en la implementación de métodos diagnósticos precisos que permitan mejorar el manejo y la calidad de vida de los pacientes y, por lo tanto, realizar más investigaciones acerca del tema debido a que la literatura es escasa y hay poca información acerca de la caracterización de estos pacientes tanto en Latinoamérica como en el resto de la población.

## Referencias

1. Madavaraju, K., Koganti, R., Volety, I., Yadavalli, T. y Shukla, D., "Herpes simplex virus cell entry mechanisms: an update", *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 10:617578. doi: 10.3389/fcimb.2020.617578.
2. Zhu, S. y Viejo-Borbolla, A., "Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus", *Virulence*, 2021, 12 (1): 2670-2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373.
3. Xu, X., Zhang, Y. y Li, Q., "Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development", *Rev Med Virol*, 2019, 29 (4): e2054. doi: 10.1002/rmv.2054.
4. Halme, L., Arola, J., Höckerstedt, K. y Lautenschlager, I., "Human herpesvirus 6 infection of the gastroduodenal mucosa", *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46 (3): 434-439. doi.org/10.1086/525264.
5. Renesme, L., "Herpès néonatal: épidémiologie, manifestations cliniques et prise en charge. Recommandations pour la pratique clinique du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF)", *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2017, 45 (12): 691-704. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.10.005.
6. Tayyar, R. y Ho, D., "Herpes simplex virus and varicella zoster virus infections in cancer patients", *Viruses*, 2023, 15 (2): 439. doi: 10.3390/v15020439.
7. Eliassen, E., Hemond, C.C. y Santoro, J.D., "HHV-6-associated neurological disease in children: epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations", *Pediatr Neurol*, 2020, 105: 10-20. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2019.10.004.
8. Meier, U.C., Cipian, R.C., Karimi, A., Ramasamy, R. y Middeldorp, J., "Cumulative roles for Epstein-Barr virus, human endogenous retroviruses, and human herpes virus-6 in driving an inflammatory cascade underlying MS pathogenesis", *Front Immunol*, 2021, 1 (12): 757302. doi: 10.3389/fimmu.2021.757302.
9. Amin, I., Vajeaha, A., Younas, S., Afzal, S., Shahid, M., Nawaz, R. et al., "HSV-1 infection: role of viral proteins and cellular receptors", *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2019, 29 (5): 461-469. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019025561.
10. Sevilla-Acosta, F., Araya-Amador, J. y Ulate-Campos, A., "Human herpesvirus 6 associated encephalitis with fulminant brain edema in a previously healthy child", *Cureus*, 2020, 12 (5): e8018. doi: 10.7759/cureus.8018.
11. You, S.J., "Human herpesvirus-6 may be neurologically injurious in some immunocompetent children", *J Child Neurol*, 2020, 35 (2): 132-136. doi: 10.1177/0883073819879284.
12. Eliassen, E., Hemond, C.C. y Santoro, J.D., "HHV-6-associated neurological disease in children: epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations", *Pediatr Neurol*, 2020, 105: 10-20. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2019.10.004.
13. Aimola, G., Beythien, G., Aswad, A. y Kaufer, B.B., "Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration", *Antiviral Res*, 2020, 176: 104720. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104720.
14. Grupo de Trabajo de infección neonatal por virus herpes simplex de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, "Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex [The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of neonatal herpes simplex infections]", *An Pediatr* (ed. en inglés), 2018, 89 (1): 64.e1-64.e10. Español. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.01.004.
15. Melvin, A.J., Mohan, K.M., Vora, S.B., Selke, S., Sullivan, E. y Wald, A., "Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and outcomes in the modern era", *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2022, 11 (3): 94-101. doi: 10.1093/jpids/piab105.
16. Huang, C.W., Hsieh, C.H., Lin, M.R. y Huang, Y.C., "Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children", *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1): 782. doi: 10.1186/s12879-020-05509-2.
17. Domínguez, S.R., Pretty, K., Hengartner, R. y Robinson, C.C., "Comparison of herpes simplex virus PCR with culture for virus detection in multisource surface swab specimens from neonates", *J Clin Microbiol*, 2018, 56 (10): e00632-18. doi: 10.1128/JCM.00632-18.

## Tuberculosis extrapulmonar en niños, experiencia de un hospital del Occidente de México, periodo 2015-2018

Merlo Palomera, Mariana<sup>1</sup>  
Luévanos Velázquez, Antonio<sup>1</sup>  
Murillo Nerí, María V.<sup>1</sup>  
Mercado Uribe, Mónica C.<sup>1</sup>  
Martínez Arce, Pedro A.<sup>1</sup>  
Guerrero Becerra, Martín<sup>1</sup>  
Plasencia Hernández, Arturo<sup>1</sup>

Aquino Villagómez, Diana<sup>1</sup>  
Ornelas Gutiérrez, Karolina<sup>1</sup>  
Orozco Andrade, Isaías<sup>2</sup>  
Reyes Gómez, Ulises<sup>3</sup>  
Reyes Hernández, Katy L.<sup>4</sup>  
Montaño Avilán, Alondra<sup>3</sup>

## Extrapulmonary tuberculosis in children, experience of a hospital in the West of Mexico, period 2015-2018

Fecha de aceptación: agosto 2023

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** La tuberculosis (TB) es la decimotercera principal causa de muerte en todo el mundo, y desde el año 2007 había sido la primera causa de muerte por un solo agente infeccioso; se presenta predominantemente en los pulmones, pero esta patología también puede afectar a otros órganos del cuerpo humano, representa entre 15 y 25% del total de casos de TB en inmunocompetentes; en personas con SIDA o con inmunocompromiso severo puede aumentar hasta 50 a 70%. Se reporta la casuística de TB extrapulmonar (TBEp) en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara durante el periodo 2015-2018.

**CASOS CLÍNICOS.** Presentaron 26 casos: cinco de tipo miliar (1 VIH positivo); tres peritoneales; siete ganglionares; cuatro del sistema nervioso central (SNC), dos tuberculomas y dos meningitis; cuatro óseas; dos cutáneas y uno nasofaríngea. La relación hombre mujer fue de 2.5:1, con edad promedio al diagnóstico de 6.8 años, el signo más frecuente fue fiebre (80%), seguido de adenopatías (48%); los síntomas específicos reportados fueron dolor abdominal en la presentación peritoneal (100%), cefalea (90%) en los de SNC, polipnea y dolor torácico (50 y 70%, respectivamente) en la miliar. El 40% de los pacientes presentó desnutrición. En relación con los métodos diagnósticos: 68% resultó con PPD positivo; 16% con cultivo positivo y 100% se confirmó mediante PCR en TB peritoneal (tres en líquido abdominal y uno además en ganglio) y meningitis (LCR). Se registró una mortalidad de 12% y curación de 88%.

**CONCLUSIÓN.** El porcentaje TBEp fue de 80.7% de todos los casos de TB reportados durante el periodo de estudio, cifra que rebasa los datos mundiales y los informados en nuestro país, lo que nos alerta para realizar diagnósticos primarios más tempranos ante datos de sospecha clínica.

**Palabras clave:** *tuberculosis miliar, tuberculosis ganglionar, desnutrición, niños, PPD, PCR.*

### Abstract

**INTRODUCTION.** Tuberculosis (TB) is the thirteenth leading cause of death worldwide. Since 2007 it had been the leading cause of death as a single infectious agent, it occurs predominantly in the lungs, but this pathology can also affect to other organs of the human body, representing between 15-25% of the total cases of tuberculosis in immunocompetent patients, and, in those individuals with AIDS or with severe immunocompromise, it can increase up to 50-70%. We report our casuistry of extrapulmonary tuberculosis of the Civil Hospital of Guadalajara during the period 2015-2018.

**CLINICAL CASES.** 26 cases are presented, five were miliary (1 HIV positive), three peritoneal, seven lymph nodes, four central nervous system (CNS): two tuberculomas, two meningitis; four bone, two skin and one nasopharyngeal. The male-female ratio was 2.5:1, with an average age at diagnosis of 6.8 years, the most frequent sign being fever (80%) followed by adenopathy (48%); the specific symptoms reported were abdominal pain in the peritoneal presentation (100%), headache (90%) in the CNS presentation, polypnea and chest pain (50 and 70% respectively) in the miliary presentation. 40% of the patients presented malnutrition. In relation to diagnostic methods: 68% resulted with positive PPD (purified protein derivative); 16% with positive culture and 100% confirmed by PCR (polymerase chain reaction) in peritoneal tuberculosis (three in abdominal fluid and one in lymph node) and meningitis (cerebrospinal fluid). A mortality of 12% and cure of 88% were registered.

**CONCLUSION.** Extrapulmonary tuberculosis corresponded to 80.7% of all tuberculosis cases reported during the study period, a figure that exceeds the world data and those reported in our country, which alerts us to make earlier primary diagnoses given data from clinical suspicion.

**Keywords:** *miliary tuberculosis, lymph node tuberculosis, malnutrition, children, PPD, PCR.*

<sup>1</sup> Departamento de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco

<sup>2</sup> Centro de Diagnóstico y Tratamiento Integral de la Tuberculosis, Servicios Médicos de la Frontera, Ciudad Juárez, Chihuahua

<sup>3</sup> Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

<sup>4</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Central

"Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí

**Correspondencia:** Dra. Mariana Merlo Palomera  
Departamento de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Coronel Calderón 777, El Retiro, C.P. 44200, Guadalajara, Jalisco

**Dirección electrónica:** mariana\_merlo10@hotmail.com

## Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, aun con los grandes avances en técnicas de diagnóstico y esquemas nuevos de tratamiento. A nivel mundial, se estima que alrededor de dos mil millones de personas están infectadas con el bacilo de la tuberculosis (25% de la población total); y que aproximadamente 260 millones tienen enfermedad activa. En el ámbito global, también se presume un rango de nueve a once millones de casos nuevos y de uno a dos millones de muertes anuales atribuidas a dicha patología. De las personas infectadas, una de cada diez padecerá tuberculosis activa.

La tuberculosis es la decimotercera principal causa de muerte en todo el mundo, y desde el año 2007 había sido la primera causa de muerte por un solo agente infeccioso, clasificada incluso por encima del VIH/SIDA; sin embargo, entre 2020 y 2022 el SARS-COV-2 superó en mortalidad al bacilo de la tuberculosis.<sup>1,2</sup>

La TB se presenta predominantemente en los pulmones, pero esta patología también puede afectar a otros órganos del cuerpo humano, representa entre 15 y 25% del total de casos de TB en inmunocompetentes, y en las personas con SIDA o con inmunocompromiso severo, puede aumentar hasta 50 a 70%.<sup>3</sup>

La tuberculosis extrapulmonar (TBEP) se define como cualquier caso de TB confirmado bacteriológica o clínicamente diagnosticado que afecte a órganos distintos de los pulmones (por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos periféricos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges, entre otros).<sup>4</sup>

restante 21.5%, extrapulmonares (cuadro 1). De todos estos casos, el 9% se presentó en menores de 19 años y 1% en menores de cinco años.<sup>5</sup>

Algunas formas de TBEP pueden ser adquiridas por vías diferentes a la respiratoria, tal es el caso de la TB intestinal, cuya vía de adquisición es la digestiva a través de la ingesta de productos lácteos no pasteurizados contaminados con *M. bovis*; o por contigüidad de un órgano adyacente afectado. Habitualmente, la TBEP adquirida a través de foco pulmonar primario (sea o no visible en la radiografía de tórax), se produce por diseminación linfática o hematogena, esta última es la causante de la mayoría de los casos.<sup>3</sup>

Por otro lado, los análisis genómicos de muestras de pulmón y biopsias extrapulmonares de pacientes coinfectados con VIH han demostrado que la diseminación de *M. tuberculosis* desde los pulmones a sitios extrapulmonares puede ocurrir con la misma frecuencia que entre sitios pulmonares.<sup>6</sup>

Los niños tienen un elevado riesgo para presentar tuberculosis extrapulmonar, presumiblemente por inmadurez de su respuesta inmune adaptativa e innata, aunque los defectos que aumentan el riesgo en niños no se conocen bien. La patogénesis de la tuberculosis extrapulmonar difiere en los niños con respecto a los adultos, en los niños es más común la evolución primaria que la reactivación de una infección latente como en los adultos. En la edad pediátrica, la tuberculosis extrapulmonar corresponde aproximadamente al 12% de todos los casos. La tuberculosis del oído es muy rara, y las lesiones óseas se observan aproximadamente entre 4 y 10% de las formas extrapulmonares. Algunos autores comentan que la linfadenitis es la manifestación extrapulmonar más común.

La tuberculosis abdominal es un sitio inusual que compromete sobre todo al intestino delgado, principalmente el tejido linfoide ileocecal y representa alrededor de 11% de las formas extrapulmonares y 0.5% del total de los casos nuevos, es predominante en adultos jóvenes, entre la segunda y cuarta décadas de la vida. La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) puede representar hasta 10% de todos los casos de tuberculosis, y sus manifestaciones clínicas pueden ser devastadoras, con altos índices de secuelas neurológicas y mortalidad.<sup>1,7</sup> Cuando la tuberculosis del SNC involucra la columna vertebral, se le conoce como "mal de Pott", forma relativamente común, que alcanza hasta el 2% de todos los casos en el mundo.<sup>1</sup> Los abscesos cerebrales por tuberculosis (ACT) son demasiado raros, en la literatura médica sólo se han reportado nueve casos en pacientes pediátricos y 12 en adultos desde 1896.<sup>1,8</sup>

La tuberculosis renal es rara, pero como en todos los casos de tuberculosis, su diagnóstico depende de la sospecha de dicha variante de esta patología. En este tipo de tuberculosis, los síntomas habitualmente se presentan cinco años después de adquirida la infección. En la tuberculosis cutánea se pueden presentar eritema nodoso, tubercúlides y lupus vulgaris, que se caracteriza por la presencia de lesiones dolorosas en la piel. La incidencia de tuberculosis laríngea es inferior al 1% de todos los casos de tuberculosis, y más de la mitad de los casos de tuberculosis laríngea se deben a la siembra hematogena.

Dada su localización, es la forma clínica con mayor capacidad infectante.<sup>1</sup> La clasificación de la linfadenopatía

**Cuadro 1.**  
**Tuberculosis en México. Localización anatómica extrapulmonar, 2021**

Localización	Porcentaje
Miliar	21.8
Ganglionar	21.8
Pleural	14.8
Meníngea/SNC	10.7
Intestinal/peritoneal	9.7
Otras	8.3
Ósea	5.6
Piel	2.3
Ojo	2.3
Genitourinaria	1.9
Renal	0.9

Fuente: ss/DGE/SUIVE Sistema Integral de Vigilancia Epidemiológica de TB, Base 21 de marzo de 2022 "Preliminar".

En México, de acuerdo con las cifras oficiales, en el año 2021 se presentaron 20 382 casos nuevos de tuberculosis en todas sus formas, de los cuales, 78.5% fueron pulmonares y el

intratorácica en niños se actualizó como TB pulmonar luego de una consulta de expertos en septiembre de 2021; al igual que la TB miliar que también se clasifica como tuberculosis pulmonar, pero a menudo esta forma de TB involucra características extrapulmonares que pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo.

Se considera tuberculosis extrapulmonar grave a la presencia de TB miliar (diseminada) o meningitis tuberculosa. En niños y adolescentes menores de 15 años, las formas extrapulmonares de la enfermedad distintas de las adenopatías (ganglios linfáticos periféricos o masa mediastínica aislada sin compresión) se consideran graves. La TBEP es común en niños pequeños y en niños y adolescentes que viven con el VIH. Dado que es más difícil de diagnosticar, los niños con presunta TBEP, especialmente los que están muy enfermos, deben ser evaluados con urgencia o remitidos para una evaluación adicional y estudio diagnóstico. Los síntomas de TBEP varían dependiendo del sitio de la enfermedad, y suelen ser persistentes y progresivos; asimismo, pueden estar asociados a pérdida de peso, poco aumento de peso y fiebre.

En relación con el cuadro clínico de los tipos de TBEP más frecuentes, la tuberculosis ganglionar se caracteriza por agrandamiento asimétrico e indoloro de los ganglios linfáticos (a menudo mayor a 2 cm de diámetro) durante más de un mes y que no responde a otro tratamiento (por ejemplo antibióticos), y con mayor frecuencia, en ganglios cervicales. La tuberculosis meníngea se distingue por dolor de cabeza de inicio subagudo (más de cinco días), irritabilidad y/o cambios de conducta, vómitos, letargo, nivel reducido del estado de conciencia, convulsiones, rigidez de la nuca y parálisis de los nervios craneales.<sup>4</sup> Los signos y síntomas de otras formas de tuberculosis dependen del órgano afectado.<sup>1</sup>

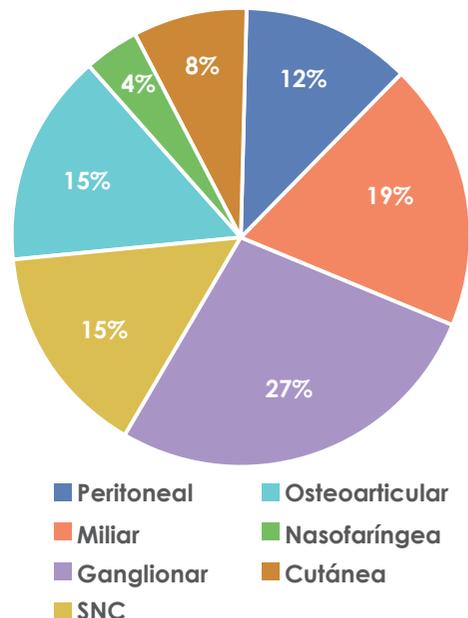
## Casos

Se presentan 26 casos del periodo 2015 a 2018: cinco fueron de tipo miliar (uno VIH positivo); tres peritoneales; siete ganglionares; cuatro del sistema nervioso central (SNC), dos tuberculomas y dos meningitis; cuatro óseas, dos cutáneas y una nasofaríngea (gráficas 1 y 2).

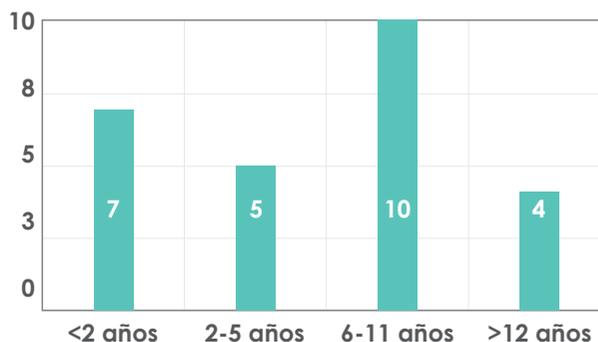
La relación hombre mujer fue de 2.5:1, con edad promedio al diagnóstico de 6.8 años, el signo más frecuente fue fiebre (80%), seguido de adenopatías (48%); los síntomas específicos reportados fueron dolor abdominal en la presentación peritoneal (100%), cefalea (90%) en las del SNC, polipnea y dolor torácico (50 y 70%, respectivamente) en la miliar.

El 40% de los pacientes presentó desnutrición. En relación con los métodos diagnósticos: 68% resultó con PPD positivo; 16% con cultivo positivo y 100% se confirmó mediante PCR en TB peritoneal (tres en líquido abdominal y uno además en ganglio) y meningitis (LCR). Se registró una mortalidad de 12% y curación de 88% (gráficas 3 y 4).

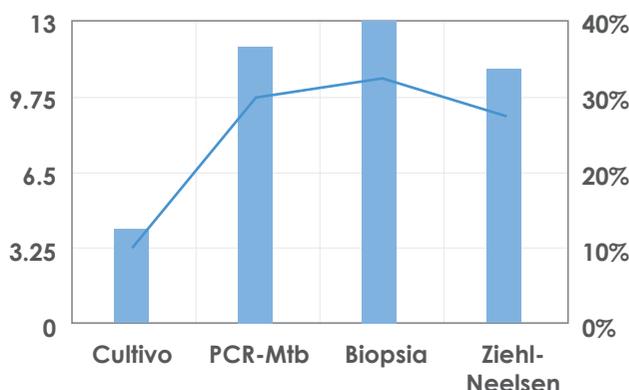
**Gráfica 1.**  
Clasificación con base en su distribución



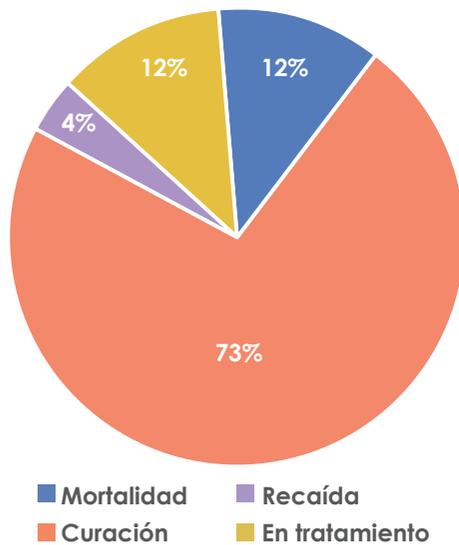
**Gráfica 2.**  
Grupos etarios. Predominio de casos en escolares



**Gráfica 3.**  
Positividad de los estudios específicos realizados



**Gráfica 4.**  
Evolución y resolución de los casos



## Discusión

Los porcentajes reportados en los datos oficiales de nuestro país (21.5% del total de casos) se encuentran dentro del rango de TBEP referidos en la literatura internacional (15 a 25%) en personas inmunocompetentes. En la presente investigación, el porcentaje TBEP fue de 80.7% de todos los casos de TB reportados durante el periodo de estudio, cifra que rebasa los datos mundiales y los informados en

nuestro país. En relación con los porcentajes de las diferentes formas de TBEP reportados en la literatura médica y en las cifras nacionales oficiales, encontramos que la TB peritoneal (abdominal) en nuestra investigación fue de 12 vs. 11% en cifras internacionales y 9.7% en México; la TB ósea en nuestro estudio fue de 15 vs. 4-10% en cifras internacionales y 5.6% en México; la forma miliar fue de 19% contra 21.8% en México; la forma ganglionar fue de 27% vs. 21.8% en México; la TB del SNC fue de 15% contra 10.7% en México; la forma cutánea fue de 8% contra 2.3% en México; y otras formas EP fueron 4% vs. 28.2% en México. Las cifras observadas entre algunas formas de TBEP son similares entre las reportadas en el presente trabajo y los datos oficiales de nuestro país. Sin embargo, las diferencias observadas entre los porcentajes de algunas formas de TBEP de nuestro estudio con las reportadas en México, que incluso parecerían muy altas, hay que interpretarlas con mucho cuidado, dado que la muestra de esta investigación fue muy inferior con el total de casos de TBEP presentados en nuestro país en 2021.<sup>9-11</sup>

Como se comentó en párrafos anteriores, el cuadro clínico de las formas de TBEP dependen del órgano afectado, y los datos encontrados en esta investigación concuerdan con los publicados en la literatura médica internacional; asimismo, como se menciona en otras fuentes bibliográficas, se demostró que la desnutrición ocupa un lugar preponderante entre los factores de riesgo para adquirir tuberculosis. El éxito terapéutico entre los casos del presente estudio también fue afín con lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y México, cuyos porcentajes estriban alrededor del 87%. En cuanto a la mortalidad, nuestra investigación arrojó 12 vs. el 16% reportado por la OMS y 11.2% informado en México.

## Referencias

- Orozco Andrade, I., *Tuberculosis*, 4ª ed., Independently Published, 2023.
- WHO, "Global tuberculosis report", 2022.
- Ramírez-Lapausa, M., Menéndez-Saldaña, A. y Noguera-Asensio, A., Tuberculosis extrapulmonar, una revisión", *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 2015, 17 (1): 3-11. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/S1575-06202015000100002>.
- WHO operational handbook on tuberculosis, Module 5: "Management of tuberculosis in children and adolescents", 2022.
- SS/DGE/SUIVE Sistema Integral de Vigilancia Epidemiológica de TB, Base 21 de marzo de 2022, "Preliminar".
- Qian, X., Nguyen, D.T., Lyu, J., Albers, A.E., Bi, X. y Graviss, E.A., "Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis", *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7 (1): 102. DOI: 10.1038/s41426-018-0106-1. PMID: 29872046; PMCID: PMC5988830.
- Orozco-Andrade, I., Nesbitt-Falomir, C., González-Ortiz, S. y Rivera-Manjarrez, J.M., "Mielitis asociada a meningitis tuberculosa: reporte de un caso", *Rev Enf Inf Ped*, 2009, xxiii (89): 24-30.
- Nesbitt-Falomir, C., Orozco-Andrade, I., Avitia-Estrada, A. y González-Ortiz, S., "Abscesos cerebrales múltiples por tuberculosis: reporte de un caso", *Rev Enf Inf Ped*, 2004, xvii (68): 112-117.
- Vázquez Rosales, J.G., Acosta Gallegos, C., Miranda Novales, M.G., Fuentes Pacheco, Y., Labra Zamora, M.G., Pacheco Rosas, D. y Solórzano Santos, F., "Análisis de una serie de casos de tuberculosis en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de tercer nivel", *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2017, 74 (1): 27-33.
- Saldaña, N.G., Parra, M.M., Olguín, H.J., Bejarano, J.I.C., Soto, M.P. y Jiménez, F.T., "Tuberculosis in children in a pediatric hospital in Mexico", *Am J Trop Med Hyg*, 2021, 106 (1): 75-79.
- Lona-Reyes, J.C., González-Valadez, J., Maytorena, H.C.S., Paredes-Casillas, P., Cordero-Zamora, A., López-Godínez, A. y Gómez-Ruiz, L.M., "Factors associated with tuberculosis disease in children from a hospital in Western Mexico", *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2023, 80 (2): 129-134.

## Evolución de la resistencia de bacilos gram negativos en un hospital de tercer nivel en México: 2001-2020

Esparza Ahumada, Sergio<sup>1</sup>  
Garza González, Elvira<sup>2</sup>  
González Díaz, Esteban<sup>1,3</sup>  
Pérez Gómez, Héctor R.<sup>1</sup>  
Morfin Otero, Rayo<sup>1</sup>  
Vázquez León, Marisela<sup>3</sup>  
Pérez Santana, Cristian<sup>1</sup>

Heredia Cervantes, Julia R.<sup>1</sup>  
Zavala Silva, Martha L.<sup>1</sup>  
Escobedo Sánchez, Rodrigo<sup>3</sup>  
Aguirre Díaz, Sara A.<sup>3</sup>  
Garay Silva, Antonio<sup>3</sup>  
Pitones Paz, María G.<sup>3</sup>  
Rodríguez Noriega, Eduardo<sup>1</sup>

## Evolution of resistance of gram-negative bacilli in a tertiary hospital in Mexico: 2001-2020

Fecha de aceptación: noviembre 2023

### Resumen

Se investigó la resistencia de bacterias gram negativas aisladas durante 2001-2020 en un hospital de tercer nivel en México. Se analizaron los resultados de resistencia antimicrobiana en aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. obtenidos de especímenes clínicos durante 20 años. Los aislamientos con susceptibilidad intermedia se agruparon con los resistentes y se asignaron como no susceptibles (NS). Todos los resultados se analizaron utilizando el software WHONET 5.6. Los resultados se estratificaron en cuatro periodos de cinco años y se compararon. Se registró un total de 61 691 aislamientos únicos, de los cuales 28 518 fueron de *E. coli*, 9 629 de *K. pneumoniae*, 9 124 de *A. baumannii*, 10 031 de *P. aeruginosa* y 4 389 de *Enterobacter* spp. Hubo un aumento significativo en la resistencia de *K. pneumoniae* NS a la mayoría de los antibióticos. Por el contrario, se observó una disminución en la NS de *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp. a la mayoría de los antibióticos. Además, hubo un aumento en la NS de *A. baumannii* a cefepime y meropenem durante 2010-2020. Por último, la NS de *E. coli* aumentó constantemente para cefalosporinas de tercera generación y ciprofloxacino. La resistencia de bacilos gram negativos está aumentando para algunos antibióticos en un hospital de tercer nivel en México. Es crucial la necesidad de un monitoreo continuo de la resistencia a los antibióticos.

**Palabras clave:** *ESKAPE*, resistencia, gram negativo, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

### Abstract

Gram-negative bacteria are steadily evolving and developing antibiotic resistance. In this study, the resistance of gram-negative bacteria isolated during 2001-2020 in a tertiary care hospital in Mexico was studied. Routine drug resistance results for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* spp. isolates from clinical specimens over twenty years were analyzed. The isolates with intermediate susceptibility were grouped with resistant ones, forming a non-susceptible group (NS). All results were analyzed using the WHONET 5.6 software. Results were stratified into four five-year periods and compared. A total of 61 691 unique isolates were recorded, of which 28 518 were *E. coli* isolates, 9 629 *K. pneumoniae*, 9 124 *A. baumannii*, 10 031 *P. aeruginosa*, and 4 389 *Enterobacter* spp. There was a significant increase in the resistance of NS *K. pneumoniae* to most antibiotics. In contrast, there was a decrease in the non-susceptibility of *P. aeruginosa* and *Enterobacter* spp. to most antibiotics. Furthermore, there was an increase in the NS of *A. baumannii* to cefepime and meropenem during 2010-2020. Lastly, the NS of *E. coli* constantly increased for third generation cephalosporins, and ciprofloxacin. Gram-negative bacilli resistance is increasing for some antibiotics in a third-level hospital in Mexico. The need for continuous monitoring of antibiotic resistance is crucial.

**Keywords:** *ESKAPE*, resistance, gram-negative, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

<sup>1</sup> Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario, Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey

<sup>3</sup> Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Correspondencia: Dr. Eduardo Rodríguez Noriega

Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario, Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

Dirección electrónica: idfcolima@yahoo.com

## Introducción

La resistencia bacteriana a antibióticos se ha convertido en un problema global. Las bacterias gram negativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* encabezan la epidemia de la resistencia antimicrobiana, ya que han disminuido su susceptibilidad a carbapenémicos y cefalosporinas. Este fenómeno es seguido de *Acinetobacter baumannii* multirresistente. La evolución de patógenos nosocomiales resistentes a los antibióticos y la necesidad de financiamiento adecuado para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos llevaron a la creación de las siglas ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.).<sup>1-3</sup> Las bacterias gram negativas del grupo ESKAPE se encuentran entre las causas más frecuentes de infecciones adquiridas en el hospital (IAH), son resistentes a la mayoría de los antibióticos de primera línea y están asociadas con una alta mortalidad.<sup>4</sup>

El uso generalizado de antibióticos ha conducido a un previsible surgimiento de la resistencia bacteriana. Esto ha dado lugar a un mejor entendimiento de los distintos mecanismos genéticos y moleculares de los patógenos que afectan con mayor frecuencia al ser humano. A nivel mundial, las bacterias del grupo ESKAPE asociadas a la atención de la salud representan paradigmas de patogénesis, transmisión y resistencia.<sup>1</sup> El efecto de las IAH y el acceso a nuevos y efectivos antibióticos contra las bacterias gram negativas multirresistentes difieren entre los países desarrollados y en vías de desarrollo.<sup>5-7</sup> Se estima que más de 700 mil personas mueren cada año en todo el mundo a causa de infecciones provocadas por bacterias resistentes a los antibióticos, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que estas cifras podrían aumentar a más de 10 millones para el año 2050.<sup>8</sup> En 2019 la mortalidad global causada por infecciones se estimó en 13.7 millones de muertes relacionadas con infecciones y, de éstas, 7.7 millones de muertes asociadas con cinco patógenos principales (*S. aureus*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*), y las infecciones del torrente sanguíneo son responsables de más de 2 millones de muertes.<sup>9</sup> En 2019, en América Latina la tasa de mortalidad estandarizada por edad de las muertes causadas por los cinco patógenos bacterianos mencionados fue de 50-100 por cada 100 mil personas.<sup>9</sup> La resistencia antimicrobiana representa un importante desafío en la actualidad, ya que la pérdida de antimicrobianos efectivos podría transformar infecciones comunes en amenazas potenciales para la vida y obstaculizar la capacidad para llevar a cabo procedimientos quirúrgicos estándar y otros tratamientos médicos.<sup>10</sup>

La evolución de esta resistencia antimicrobiana en bacterias prioritarias, incluidas las bacterias gram negativas del grupo ESKAPE, es un factor en constante cambio en México que amenaza con infecciones adquiridas en el hospital en centros de atención terciaria. Este informe describe la evolución de las bacterias gram negativas resistentes en el grupo ESKAPE encontradas en un hospital de tercer nivel desde 2001 hasta 2020.

## Material y métodos

Los datos fueron recopilados en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Este hospital es un centro de tercer nivel con 899 camas, ubicado en Guadalajara, la segunda ciudad más grande de México. Ofrece atención a pacientes adultos y pediátricos en 31 áreas distribuidas en tres edificios conectados. Este estudio observacional incluyó datos de susceptibilidad rutinaria de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* recuperados de infecciones provenientes de vías urinarias, sangre, tracto respiratorio, piel, tejidos blandos y líquidos estériles.

La susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante el sistema VITEK 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia), según las indicaciones del fabricante. Se incluyó sólo un aislado por paciente. La clasificación de los aislados como susceptibles, intermedios o resistentes se basó en la guía clínica del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2020 (<https://clsi.org>). Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de tigeciclina se incluyeron en el inserto del paquete aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos.

Los datos de las tasas de resistencia de 2001 a 2020 se estratificaron en periodos de cinco años de la siguiente manera: 1 (2001-2005), 2 (2006-2010), 3 (2011-2015) y 4 (2016-2020). Se incluyó sólo un aislado por paciente. Los aislados con susceptibilidad intermedia se agruparon con los resistentes, formando el grupo no susceptible (NS). Se utilizó el programa WHONET 5.6 para analizar las bases de datos. Finalmente, los datos se analizaron utilizando SPSS (IBM SPSS Statistics, Estados Unidos) v. 24, y se empleó la prueba de  $\chi^2$  para evaluar las diferencias entre los grupos. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo.

## Resultados

### Especies detectadas de las muestras clínicas

Durante el periodo estudiado se analizaron 61 691 aislados exclusivos de gram negativos del grupo ESKAPE. De estos aislados, 28 518 fueron de *E. coli*, 9 629 de *K. pneumoniae*, 9 124 de *A. baumannii*, 10 031 de *P. aeruginosa* y 4 389 de *Enterobacter* spp. (cuadro 1). Además, se recuperaron 21 332 aislados del tracto urinario (ranquin 1), donde *E. coli* fue el más frecuente, seguido por *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* (cuadro 1). El resto de los aislamientos recuperados incluyeron 7 908 aislamientos de sangre (ranquin 4), con 1 808 pertenecientes a *K. pneumoniae* (ranquin 1); 9 823 aislamientos respiratorios (ranquin 3), con 2 754 pertenecientes a *A. baumannii* (ranquin 1); 19 618 aislamientos de piel y tejidos blandos (ranquin 2), *E. coli* fue el más frecuente; y 2 373 aislamientos de fluidos estériles (ranquin 5), también *E. coli* fue el más común. Los 637 aislamientos restantes pertenecían al grupo de otros sitios (ranquin 6).

**Cuadro 1.**  
Frecuencia de los bacilos gram negativos por sitio de aislamiento y número de bacterias (ranquin)

Sitio	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter sp.</i>	<i>E. coli</i>	Total
Tracto urinario	2 306 (2)	643 (4)	1 292 (3)	608 (5)	16 483 (1)	21 332 (1)
Sangre	1 808 (1)	1 783 (2)	1 641 (4)	995 (5)	1 681 (3)	7 908 (4)
Respiratorio	2 108 (3)	2 754 (1)	2 708 (2)	917 (5)	1 336 (4)	9 823 (3)
APTBS	2 963 (4)	3 352 (3)	3 847 (2)	1 554 (5)	7 902 (1)	19 618 (2)
Fluidos estériles	305 (4)	513 (2)	447 (3)	238 (5)	870 (1)	2 337 (5)
Otros	139 (2)	79 (4)	96 (3)	77 (5)	246 (1)	637 (6)
Total	9 629 (3)	9 124 (4)	10 031 (2)	4 389 (5)	28 518 (1)	61 691

APTBS: aislamientos de piel y tejidos blandos.

**Cuadro 2.**  
Distribución de la resistencia a fármacos en los periodos de estudio

	2001-2005		2006-2010		2011-2015		2016-2020		P
	No susceptible	Susceptible							
<b><i>E. coli</i></b>									
Amikacina	207	3 800	570	5 131	375	5 878	1 324	6 954	<0.001
Ceftriaxona	681	3 326	1 938	3 763	2 876	3 377	4 470	3 808	<0.001
Ciprofloxacino	1 963	2 044	3 535	2 166	4 190	2 063	5 381	2 897	<0.001
Meropenem	120	3 887	114	5 587	125	6 128	66	8 212	<0.001
Tigeciclina	NR	NR	NR	NR	188	6 065	166	8 112	<0.001
<b><i>K. pneumoniae</i></b>									
Amikacina	325	1 383	215	1 575	57	1 837	179	2 808	<0.001
Ceftriaxona	615	1 093	573	1 217	701	1 193	1 434	1 553	<0.001
Ciprofloxacino	376	1 332	555	1 235	758	1 136	1 344	1 643	<0.001
Meropenem	85	1 623	90	1 700	57	1 837	358	2 629	<0.001
Tigeciclina	NR	NR	NR	NR	379	1 515	777	2 210	<0.001
<b><i>Enterobacter sp.</i></b>									
Amikacina	170	777	162	852	62	826	95	1 091	<0.001
Ceftriaxona	426	521	345	669	258	630	344	842	<0.001
Ciprofloxacino	256	691	254	760	178	710	166	1 020	<0.001
Meropenem	47	900	41	973	27	861	107	1 079	<0.001
Tigeciclina	NR	NR	NR	NR	337	551	296	890	<0.001
<b><i>P. aeruginosa</i></b>									
Amikacina	366	1 097	527	1 499	621	1 767	293	1 800	<0.001
Ceftazidima	512	951	648	1 378	812	1 576	398	1 695	<0.001
Ciprofloxacino	424	1 039	527	1 499	764	1 624	419	1 674	<0.001
Meropenem	468	995	669	1 357	764	1 624	712	1 381	0.45833
Piperacilina/tazobactam	483	980	507	1 519	860	1 528	733	1 360	<0.001
Cefepime	439	1 024	466	1 560	549	1 839	356	1 737	<0.001
<b><i>A. baumannii</i></b>									
Amikacina	490	230	1 087	511	2 540	484	1 252	1 729	<0.001
Ceftazidima	590	130	1 294	304	2 752	272	2 743	238	<0.001
Ciprofloxacino	540	180	1 374	224	2 812	212	2 653	328	<0.001
Meropenem	180	540	927	671	2 722	302	2 623	358	<0.001
Ampicilina/sulbactam	NR	NR	1 087	511	1 572	1 452	2 415	566	<0.001
Cefepime	252	468	767	831	2 147	877	2 683	298	<0.001
Tigeciclina	NR	NR	NR	NR	1 966	1 058	1 252	1 729	<0.001

NR: no realizado.

Figura 1.  
Distribución de la resistencia a antimicrobianos en los periodos estudiados



## Resistencia a antibióticos

Para *E. coli*, la NS a ceftriaxona y ciprofloxacino aumentó durante el periodo de estudio ( $p < 0.001$ ), en el caso de la amikacina también su NS fue significativo, pero esta NS continúa estando por abajo de 20%. En cambio, la NS a meropenem disminuyó con el tiempo ( $p < 0.001$ ). En el caso de la tigeciclina, sólo se consideraron los dos últimos periodos (cuadro 2, figura 1). En el caso de *K. pneumoniae*, la NS a amikacina disminuyó ( $p < 0.001$ ), con un aumento en la NS a cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino, meropenem y tigeciclina ( $p < 0.001$ ) (cuadro 2, figura 1). En *Enterobacter* spp., la NS a amikacina, ceftriaxona y ciprofloxacino disminuyó durante el periodo de estudio ( $p < 0.001$ ), con un incremento en la NS a meropenem de 2016 a 2020 ( $p < 0.001$ ) (cuadro 2, figura 1). A lo largo de los veinte años a analizados, en el caso de *P. aeruginosa*, la NS a amikacina, ceftazidima, ciprofloxacino y cefepima disminuyó ( $p < 0.001$ ). La NS a piperacilina/tazobactam aumentó con el tiempo. No hubo cambio en cuanto a meropenem durante este tiempo ( $p = 0.0458$ ) (cuadro 2, figura 1). Finalmente, para *A. baumannii* se observó un aumento en la NS a ceftazidima, ciprofloxacino, meropenem, ampicilina/sulbactam y cefepima ( $p < 0.001$ ). Asimismo, el incremento más significativo en la NS a cefepima y meropenem ocurrió durante 2010-2020 y ampicilina/sulbactam durante 2016-2020 (cuadro 2, figura 1).

## Discusión

En este estudio se describe la evolución de la resistencia a medicamentos antimicrobianos en bacterias gram negativas a lo largo de 20 años en un hospital en México. Se detectó que para *E. coli* y *K. pneumoniae*, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y quinolonas se incrementó a lo largo del periodo de estudio.

La aparición de resistencia mediada por cefalosporinas de amplio espectro marcó el comienzo de tiempos difíciles en encontrar tratamientos adecuados para las infecciones causadas por bacilos gram negativos. Entre 1988 y 1991 hubo un aumento persistente en la resistencia de los gram negativos a las cefalosporinas de tercera generación, imipenem y quinolonas.<sup>11</sup> Un informe de 2012 describió las tendencias de resistencia de las bacterias gram negativas que causaron IAH en dos hospitales mexicanos durante 2005-2010.<sup>12</sup> *E. coli* fue el aislamiento más frecuente con más de 50% de resistencia a ciprofloxacino y levofloxacino, y 33.2% de resistencia a ceftazidima; *K. pneumoniae* tuvo una resistencia de 33.1% a ceftazidima, y *P. aeruginosa* presentó más de 12.8% de resistencia a carbapenémicos.<sup>12</sup> En 2013, la atención se centró en *A. baumannii*, que mostró una disminución persistente en la susceptibilidad a meropenem, pasó de 92% susceptible en 1999 a 12% en 2011.<sup>13</sup>

En 2014, las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación causaron aproximadamente 6.4 millones de infecciones del torrente sanguíneo y 50.1 millones de infecciones graves en todo el mundo.<sup>14</sup> De 2009 a 2016, *E. coli* causó 71 909 infecciones en 67 583 pacientes, y las infecciones del tracto urinario fueron recurrencias comunes. De estas *E. coli*, 9.18% fueron resistentes a las cefalosporinas de amplio espectro y

28.22% a las fluoroquinolonas. La resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro aumentó de 5.46 a 12.97% durante un periodo de estudio de ocho años.<sup>15</sup>

En 2022, durante la pandemia de COVID-19, se observó un aumento distintivo en la resistencia a carbapenémicos en los aislamientos de *K. pneumoniae*. Datos anteriores mostraron que los aislamientos respiratorios aumentaron los porcentajes de resistencia a imipenem y meropenem, pero esta tendencia desapareció para la resistencia a imipenem cuando sólo se analizaron los centros de COVID-19.<sup>16</sup>

El análisis de aislamientos de sangre indicó un aumento en la resistencia a imipenem y meropenem.<sup>16</sup> *Klebsiella* se ha vuelto altamente resistente a los antibióticos debido a la adquisición generalizada de genes que codifican enzimas, como las betalactamasas de espectro extendido (ESBL) y las carbapenemasas.<sup>8</sup> En este estudio se detectó un aumento en la resistencia a meropenem, pasó de 5.24% (85/1 623) a 13.6% (358/2 629) ( $p < 0.001$ ) durante los 20 años analizados.

En cuanto a *P. aeruginosa*, su resistencia a aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y quinolonas exhibió una notable reducción a lo largo de dos décadas ( $p < 0.001$ ). En contraste, la resistencia a agentes antipseudomonas y piperacilina/tazobactam mostró una tendencia creciente. De manera interesante, no hubo cambio en la resistencia a carbapenémicos en este periodo. Un reporte integral de 2012 describió a *Pseudomonas aeruginosa* como el tercer organismo más prevalente en el grupo estudiado, después de *E. coli* y *Klebsiella* spp. Es importante destacar que estas tendencias coinciden con hallazgos de un estudio previo sobre la resistencia de bacterias gram negativas que causan IAH en dos hospitales de México durante 2005-2010,<sup>12,17</sup> donde *P. aeruginosa* presentó 17.8% de resistencia a imipenem y 12.8% de resistencia a meropenem.<sup>12</sup>

De forma similar, *A. baumannii* mostró una tendencia ascendente en la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como a quinolonas ( $< 0.001$ ). En 2020 se obtuvo información sobre la evolución de la resistencia bacteriana a partir de 46 centros mexicanos en 22 estados, desde enero de 2009 hasta diciembre de 2018.<sup>18</sup> Los aislamientos del complejo *A. baumannii* presentaron resistencia a múltiples fármacos, incluida la resistencia a carbapenémicos, *Klebsiella* sp. en el torrente sanguíneo tuvo resistencia a meropenem.<sup>18</sup>

En otra cohorte examinada durante 2005-2010, se encontró que este organismo fue el cuarto bacilo gram negativo más comúnmente aislado, y más de 60% de los aislamientos mostraron resistencia a todos los antibióticos probados, excepto imipenem, meropenem y colistina/polimixina B, los cuales presentaron menos de 40% de resistencia.<sup>13</sup>

En México la evolución de la resistencia ha sido implacable. En un informe de 2012, los organismos más frecuentemente aislados fueron *A. baumannii* (15.8%) y *P. aeruginosa* (14.3%), con resistencia a carbapenémicos detectada en 75.3% de *A. baumannii*. En 2018 y 2020, las bacterias del grupo ESKAPE-E se identificaron como los patógenos más significativos, en aislamientos de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con cáncer.<sup>20,21</sup> En 2019 se recopilieron 22 943 aislamientos de 47 centros mexicanos durante seis meses. Estos aislamientos revelaron que tres

patógenos *ESKAPE-E* eran resistentes a múltiples fármacos: *Acinetobacter* sp., *Klebsiella* sp. y *E. coli*, con resistencia a carbapenémicos de 12.5% en *Klebsiella* sp. y de 40% en *P. aeruginosa*.<sup>22</sup>

En 2021 se investigaron fenotipos y genotipos en 51 laboratorios en México.<sup>23</sup> En *K. pneumoniae* se detectaron *bla*<sub>TEM</sub> (68.79%), *bla*<sub>SHV</sub> (72.3%) y *bla*<sub>CTX</sub> (91.9%), y en *E. coli*, se detectaron *bla*<sub>TEM</sub> (20.8%), *bla*<sub>SHV</sub> (4.53%) y *bla*<sub>CTX</sub> (85.7%). Entre las Enterobacteriaceae, el gen que codifica carbapenemasas más frecuentemente detectado fue *bla*<sub>NDM-1</sub> (81.5%).<sup>23</sup> En otro informe, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* causaron brotes significativos en pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica.<sup>19</sup>

En nuestro informe, *E. coli* es una bacteria cuya resistencia ha evolucionado prominentemente, esto respalda su inclusión en el grupo *ESKAPE* original. En 2014, *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación causaron aproximadamente 6.4 millones de infecciones del torrente sanguíneo y 50.1 millones de infecciones graves en todo el mundo.<sup>14</sup> *E. coli* es una causa frecuente de bacteriemia. En una revisión sistemática de la literatura, este patógeno representó 27% de los episodios documentados (18% en IAH, 33% adquiridos en la comunidad), la tasa de incidencia aumentó con la edad (>300 por 100 mil en el grupo de 75-85 años) y tuvo una tasa de mortalidad de 12%.<sup>24</sup> En Israel, *E. coli* fue la principal causa de bacteriemias durante 2018-2019; 11 113 episodios ocurrieron en 10 218 pacientes para una incidencia anual de 92.5 por cada 100 mil.<sup>25</sup> En este informe, 65% de los aislamientos fueron resistentes a múltiples fármacos, con una tasa de mortalidad a un año de 47%.<sup>25</sup> Las infecciones del torrente sanguíneo causadas por otros gram negativos del grupo *ESKAPE-E* son de particular interés. La sepsis a partir de una infección es una causa significativa de morbilidad y mortalidad que requiere intervenciones agresivas tempranas, incluidos antibióticos empíricos.<sup>26</sup> Sin embargo, el efecto de la resistencia a múltiples fármacos afecta la selección apropiada de antibióticos.<sup>27</sup> Las infecciones del torrente sanguíneo causadas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes inmunosuprimidos tienen tasas de mortalidad elevadas.<sup>20,21,28</sup>

Las infecciones del torrente sanguíneo por Gram negativos resistentes a múltiples fármacos se pueden abordar como infecciones difíciles de tratar.<sup>4</sup> De acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), las definiciones fenotípicas de bacterias difíciles de tratar se suman a la definición de bacterias resistentes a carbapenémicos, bacterias productoras de cefalosporinas de amplio espectro y bacterias resistentes a fluoroquinolonas.

Las bacterias difíciles de tratar tienen un nivel intermedio o son resistentes a todos los agentes informados en las categorías de los CDC.<sup>4</sup> El desarrollo de antibiogramas a nivel estatal para detectar tendencias en la resistencia a antibióticos de patógenos *ESKAPE* es otro esfuerzo para encontrar tempranamente tratamientos apropiados.<sup>29</sup> El uso de algoritmos de grupos de palabras en el texto del código de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) durante la admisión (por ejemplo, *Staph*, *Pseudomonas pneumoniae*, *tract*, *ulcer*, *abscess*, *foot*, *leg*, *cutaneous*, *shock*, *pressure*, *anemia*) puede ayudar a prever un cultivo de sangre positivo con bacterias *ESKAPE*.<sup>30</sup>

El traslado entre instituciones de la persona infectada por bacterias resistentes es una causa significativa de la diseminación de estas bacterias. Una diferencia importante entre los patógenos pandémicos es que las bacterias resistentes pueden sobrevivir y viajar en individuos colonizados. Las personas con bacterias colonizadas en sus intestinos suelen ser asintomáticas y pueden portar patógenos resistentes. Por ejemplo, el personal sanitario que trabaja en diferentes instituciones puede transportar bacterias problemáticas entre hospitales.<sup>31</sup>

Este reporte presenta varias limitaciones, incluida la falta de resultados de los pacientes, la ausencia de información sobre la terapia adecuada de la infección una vez que se confirmó el patógeno, y la falta de seguimientos prolongados de los pacientes infectados.

En conclusión, la evolución continua de la resistencia en las bacterias gram negativas sigue siendo un obstáculo constante para el uso efectivo de antibióticos. Los organismos resistentes a múltiples fármacos a menudo causan infecciones difíciles de tratar, y el uso inadecuado de antibióticos en entornos de atención médica es un impulsor fundamental de la resistencia bacteriana. Las infecciones causadas por bacterias resistentes aumentan los costos de la estancia hospitalaria y producen una mayor mortalidad.

La crisis de salud global causada por la continua pandemia de resistencia bacteriana debe enfrentarse con programas adecuados de gestión de antimicrobianos, una vigilancia completa de las bacterias resistentes y programas de educación para el personal de salud y el público en general. En la actualidad existen opciones de tratamiento limitadas para algunas bacterias resistentes a múltiples fármacos. Hay una necesidad urgente de nuevos antibióticos y de nuevos enfoques en la combinación de antibióticos.

Conflictos de interés: No

Financiamiento: No

## Referencias

- Rice, L.B., "Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no escape", *J Infect Dis*, 2008, 197: 1079-1081. doi: 10.1086/533452. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419525>.
- Boucher, H.W., Talbot, G.H., Bradley, J.S., Edwards, J.E., Gilbert, D., Rice, L.B., Scheld, M., Spellberg, B. y Bartlett, J., "Bad bugs, no drugs: no escape! An update from the infectious diseases society of America", *Clin Infect Dis*, 2009, 48: 1-12. doi: 10.1086/595011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035777>.
- De Angelis, G., Fiori, B., Menchinelli, G., D'Inzeo, T., Liotti, F.M., Morandotti, G.A., Sanguinetti, M., Posteraro B. y Spanu, T., "Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by escape and *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a

- 9-year analysis (2007-2015)", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37: 1627-1636. doi: 10.1007/s10096-018-3292-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29948360>.
4. Kadri, S.S., Adjemian, J., Lai, Y.L., Spaulding, A. B., Ricotta, E., Prevots, D.R., Palmore, T.N., Rhee, C., Klompas, M., Dekker, J.P. *et al.*, "Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents", *Clin Infect Dis*, 2018, 67: 1803-1814. doi: 10.1093/cid/ciy378. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30052813>.
  5. Allegranzi, B., Bagheri Nejad, S., Combescure, C., Graafmans, W., Attar, H., Donaldson, L. y Pittet, D., "Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis", *Lancet*, 2011, 377: 228-241. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61458-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146207>.
  6. Ayobami, O., Brinkwirth, S., Eckmanns, T. y Markwart, R., "Antibiotic resistance in hospital-acquired escape infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis", *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11: 443-451. doi: 10.1080/22221751.2022.2030196. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35034585>.
  7. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D.L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y. *et al.*, "Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis", *Lancet Infect Dis*, 2018, 18: 318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276051>.
  8. Mancuso, G., Midiri, A., Gerace E. y Biondo, C., "Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens", *Pathogens*, 2021, 10: doi: 10.3390/pathogens10101310. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34684258>.
  9. Collaborators GBDAR, "Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019", *Lancet*, 2023, 400: 2221-2248. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36423648>.
  10. European Antimicrobial Resistance, "The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis", *Lancet Public Health*, 2022, 7: e897-e913. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00225-0. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36244350>.
  11. Rodríguez Noriega, E., Morfin Otero, R. y Esparza Ahumada, S., "Beta-lactamase production and the patterns of bacterial resistance, 1988-1991", *Gac Med Mex*, 1994, 130: 355-360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607365>.
  12. Morfin-Otero, R., Tinoco-Favila, J.C., Sader, H.S., Salcido-Gutiérrez, L., Pérez-Gómez, H.R., González-Díaz, E., Petersen, L. y Rodríguez-Noriega, E., "Resistance trends in gram-negative bacteria: surveillance results from two mexican hospitals, 2005-2010", *BMC Res Notes*, 2012, 5: 277. doi: 10.1186/1756-0500-5-277. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22676813>.
  13. Morfin-Otero, R., Alcantar-Curiel, M.D., Rocha, M.J., Alpuche-Aranda, C.M., Santos-Preciado, J.I., Gayoso-Vázquez, C., Araiza-Navarro, J.R., Flores-Vaca, M., Esparza-Ahumada, S., González-Díaz, E. *et al.*, "Acinetobacter baumannii infections in a tertiary care hospital in Mexico over the past 13 years", *Chemotherapy*, 2013, 59: 57-65. doi: 10.1159/000351098. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839011>.
  14. Temkin, E., Fallach, N., Almagor, J., Gladstone, B.P., Tacconelli, E., Carmeli, Y. y Consortium, D.-A., "Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study", *Lancet Glob Health*, 2018, 6: e969-e979. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30278-X. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30103998>.
  15. Begier, E., Rosenthal, N.A., Gurtman, A., Kartashov, A., Donald R.G.K. y Lockhart, S.P., "Epidemiology of invasive *Escherichia coli* infection and antibiotic resistance status among patients treated in us hospitals: 2009-2016", *Clin Infect Dis*, 2021, 73: 565-574. doi: 10.1093/cid/ciab005. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33420788>.
  16. López-Jácome, L.E., Fernández-Rodríguez, D., Franco-Cendejas, R., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, M.D.R., Rodríguez-Noriega, E., Ponce-de-León, A., Ortiz-Brizuela, E., Rojas-Larios, F., Velázquez-Acosta, M.D.C. *et al.*, "Increment antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic: results from the invifar network", *Microb Drug Resist*, 2022, 28: 338-345. doi: 10.1089/mdr.2021.0231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34870473>.
  17. Morfin-Otero, R., Mendoza-Olazarán, S., Silva-Sánchez, J., Rodríguez-Noriega, E., Laca-Díaz, J., Tinoco-Carrillo, P., Petersen, L., López, P., Reyna-Flores, F., Alcantar-Curiel, D. *et al.*, "Characterization of Enterobacteriaceae isolates obtained from a tertiary care hospital in Mexico, which produces extended-spectrum beta-lactamase", *Microb Drug Resist*, 2013, 19: 378-383. doi: 10.1089/mdr.2012.0263. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725513>.
  18. Garza-González, E., Franco-Cendejas, R., Morfin-Otero, R., Echaniz-Avilés, G., Rojas-Larios, F., Bocanegra-Ibarias, P., Flores-Trevino, S., Ponce-de-León, A., Rodríguez-Noriega, E., Alavez-Ramírez N. *et al.*, "The evolution of antimicrobial resistance in Mexico during the last decade: results from the invifar group", *Microb Drug Resist*, 2020, 26: 1372-1382. doi: 10.1089/mdr.2019.0354. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32027229>.
  19. Loyola-Cruz, M.A., Durán-Manuel, E.M., Cruz-Cruz, C., Márquez-Valdelamar, L.M., Bravata-Alcántara, J.C., Cortés-Ortiz, I.A., Cureno-Díaz, M.A., Ibáñez-Cervantes, G., Fernández-Sánchez, V., Castro-Escarpullí, G. *et al.*, "Escape bacteria characterization reveals the presence of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in COVID-19/vap patients", *Am J Infect Control*, 2022. doi: 10.1016/j.ajic.2022.08.012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36002081>.
  20. Velázquez-Acosta, C., Cornejo-Juárez, P. y Volkow-Fernández, P., "Cepas e-escape multidrogresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cancer", *Salud Pública Mex*, 2018, 60: 151-57. doi: 10.21149/8767. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29738654>.
  21. De la Cruz-Hernández, I., Cornejo-Juárez, P., Téllez-Miranda, O., Barrera-Pérez, L., Sandoval-Hernández, S.,

- Vilar-Compte, D., Velázquez-Acosta C. y Volkow, P., "Microbiology and prevalence of escape-resistant strains in catheter-related bloodstream infections in patients with cancer", *Am J Infect Control*, 2020, 48: 40-45. doi: 10.1016/j.ajic.2019.06.008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31395288>.
22. Garza-González, E., Morfín-Otero, R., Mendoza-Olazarán, S., Bocanegra-Ibarias, P., Flores-Trevino, S., Rodríguez-Noriega, E., Ponce-de-León, A., Sánchez-Francia, D., Franco-Cendejas, R., Arroyo-Escalante, S. *et al.*, "A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period", *PLoS One*, 2019, 14: doi: e0209865. 10.1371/journal.pone.0209865. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30913243>.
23. Garza-González, E., Bocanegra-Ibarias, P., Bobadilla-Del-Valle, M., Ponce-de-León-Garduño L.A., Esteban-Kenel, V., Silva-Sánchez J., Garza-Ramos, U., Barrios-Camacho, H., López-Jacome, L.E., Colín-Castro, C.A. *et al.*, "Drug resistance phenotypes and genotypes in Mexico in representative gram-negative species: results from the infivar network", *PLoS One*, 2021, 16: doi: e0248614. 10.1371/journal.pone.0248614. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33730101>.
24. Bonten, M., Johnson, J.R., Van den Biggelaar, A.H.J., Georgalis, L., Geurtsen, J., De Palacios, Pl., Gravenstein, S., Verstraeten, T., Hermans, P y Poolman, J.T., "Epidemiology of *Escherichia coli* bacteremia: a systematic literature review", *Clin Infect Dis*, 2021, 72: 1211-19. doi: 10.1093/cid/ciaa210. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32406495>.
25. Feldman, S.F., Temkin, E., Wullfhart, L., Nutman, A., Schechner, V., Shitrit, P., Shvartz, R., Schwaber, M.J., Andremont, A. y Carmeli, Y., "A nationwide population-based study of *Escherichia coli* bloodstream infections: incidence, antimicrobial resistance and mortality", *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28: 879 e1-79. doi: 10.1016/j.cmi.2021.12.009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34922002>.
26. Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., Colombara, D.V., Ikuta, K.S., Kisson, N., Finfer, S. *et al.*, "Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study", *Lancet*, 2020, 395: 200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31954465>.
27. Girometti, N., Lewis, R.E., Giannella, M., Ambretti, S., Bartoletti, M., Tedeschi, S., Tumietto, F., Cristini, F., Trapani, F., Gaibani, P. *et al.*, "*Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy", *Medicine* (Baltimore), 2014, 93: 298-309. doi: 10.1097/MD.0000000000000111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398065>.
28. Gómez-Simmonds, A., Greenman, M., Sullivan, S.B., Tanner, J.P., Sowash, M.G., Whittier, S. y Uhlemann, A.C., "Population structure of *Klebsiella pneumoniae* causing bloodstream infections at a New York city tertiary care hospital: diversification of multidrug-resistant isolates", *J Clin Microbiol*, 2015, 53: 2060-7. doi: 10.1128/JCM.03455-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25878348>.
29. Guarascio, A.J., Brickett, L.M., Porter, T.J., Lee, N.D., Gorse E.E. y Covvey, J.R., "Development of a statewide antibiogram to assess regional trends in antibiotic-resistant escape organisms", *J Pharm Pract*, 2019, 32: 19-27. doi: 10.1177/0897190017735425. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29017424>.
30. Marturano, J.E. y Lowery, T.J., "Escape pathogens in bloodstream infections are associated with higher cost and mortality but can be predicted using diagnoses upon admission", *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6: ofz503. doi: 10.1093/ofid/ofz503. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31844639>.
31. Pop-Vicas, A.E. y D'Agata, E.M., "The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital", *Clin Infect Dis*, 2005, 40: 1792-1798. doi: 10.1086/430314. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909268>.

Galindo Dorantes, Carlos Emiliano<sup>1,2</sup>  
 Pérez Andrade, Ángel Jacobo<sup>1,2</sup>  
 Hernández Sánchez, Yassiel<sup>1,2</sup>  
 Hernández Sanchez, Nohemí<sup>1</sup>  
 Balderas Gómez, F. L.<sup>3</sup>

## Inmunorregulación por las moléculas de la pared micobacteriana en la patogenia de la tuberculosis

## Mycobacterial wall molecules in the tuberculosis pathogenesis immunoregulation

Fecha de aceptación: noviembre 2023

### Resumen

La compleja estructura de la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis* está distribuida en cuatro capas constituidas principalmente por peptidoglicano, arabinogalactano, ácidos micólicos y trehalosa-6, 6'-dimicolato (factor cordón). En la membrana celular de estas bacterias surgen las moléculas de lipoarabinomannano con cabeza de manano (MANLAM), las cuales al llegar a la superficie entran en estrecho contacto con el factor cordón (FC); cuando éstas (FC y LAM) se unen a sus receptores específicos inducen una serie de eventos que impiden que el fagoso- ma temprano que envuelve a las micobacterias fagocitadas pase a su etapa tardía, donde el pH ácido (5.5-6.0) restringe su crecimiento y supervivencia. En el presente trabajo se revisa el papel que tienen dos componentes de la pared de *M. tuberculosis* en la génesis de la enfermedad, y se describen las rutas inmunológicas que éstos bloquean dentro de los macrófagos alveolares para evitar la formación del fagolisosoma, lo que permite su estado de latencia dentro del humano.

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*, fagocitosis, inmunología, fagosomas, factor cordón, trehalosa-dimicolato, lipoarabinomannan.

### Abstract

The complex structure of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis* is distributed in four layers, consisting mainly of peptidoglycan, arabinogalactan, mycolic acids and trehalose-6, 6'-dimycolate (cord factor). In the cell membrane of these bacteria, lipoarabinomannan (LAM) molecules arise, which upon reaching the surface come into close contact with the cord factor (FC). When these molecules (FC and LAM) bind to their specific receptors, they induce a series of events that prevent the early phagosome, which engulfs the phagocytosed mycobacteria, from passing to its late stage where the acidic pH (5.5-6.0) restricts the growth and survival of mycobacteria. In the present work, the role of two components of the wall of *M. tuberculosis* in the genesis of the disease is exposed in a particular way, and the immunological pathways that they block within the alveolar macrophages to avoid the formation of the phagolysosome are described, thus which allows the state of latency of these bacteria within the human.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*, phagocytosis immunology, phagosomes, cord factor, trehalose dimycolates, lipoarabinomannan.

## Introducción

La tuberculosis (TB) fue y continúa siendo un desafío para la medicina. Esta enfermedad conocida como *phthisis* desde los tiempos de Hipócrates,<sup>1</sup> fue hasta 1882 cuando Robert Koch describió el agente etiológico y lo denominó *Bacterium tuberculosis*;<sup>2</sup> posteriormente se sustituyó por *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>3</sup> El término *Mycobacterium*

significa hongo-bacteria y se debe al aspecto de los cultivos, que en ciertos rasgos recuerdan a los de los hongos.<sup>4</sup> Esta semejanza se debe a la composición de su pared, la cual le atribuye cualidades especiales que hacen que estas bacterias sean morfológicamente diferentes al resto de bacterias patógenas para el ser humano. Actualmente se estima que alrededor de una cuarta parte de la población mundial tiene infección de TB latente (LTBI),<sup>4</sup> con el riesgo de

<sup>1</sup> Estudiante de la Licenciatura en Medicina, BUAP-CRS, México

<sup>2</sup> Capítulo Estudiantil Mission: Brain BUAP, México

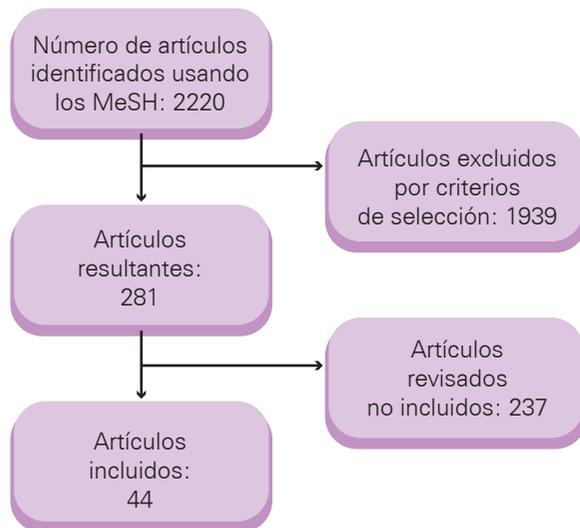
<sup>3</sup> Profesor investigador titular B, Licenciatura en Medicina, BUAP-CRS, México

**Correspondencia:** Carlos Emiliano Galindo Dorantes  
 Calle Hidalgo 4, Colonia Centro, C.P. 68540, Teotitlán de Flores  
 Magón, Oaxaca, México.

**Dirección electrónica:** carlos.galindodorantes@viep.com.mx  
**Teléfono:** (+52) 23 6113 8417

desarrollar la enfermedad activa a lo largo de su vida. A este problema se le agrega la aparición de cepas resistentes a los dos grupos principales de medicamentos antituberculosos establecidos en las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS): resistencia a la rifampicina (TB-RR), resistencia a al menos dos de los fármacos antituberculosos más potentes, la isoniazida y la rifampicina (TB-MDR) y TB-XDR (TB-MDR más resistencia a al menos un fármaco de cada una de las dos clases importantes de agentes de segunda línea).<sup>5</sup> Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en su informe "Tuberculosis en las Américas", en su edición de 2021, México representaba el 7% de los casos totales de TB-RR/MDR con un total de 270 casos reportados. Además, en 2020 catorce países de la región notificaron un total de 210 casos de tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) y pre-XDR, donde México ocupó el tercer lugar.

En esta revisión bibliográfica se hace particular énfasis en dos componentes de la pared micobacteriana: lipoarabinomanano con cabeza de manano y trehalosa-6,6'-dimicolato, y se describe cómo éstos participan en la patogénesis de la enfermedad.



## Objetivo

Revisar y describir el papel de las moléculas trehalosa-6,6'-dimicolato y el lipoarabinomanano en la inhibición de la respuesta inmune como un mecanismo en la patogénesis de la tuberculosis.

## Metodología

Estudio de carácter observacional, descriptivo y retrospectivo. Se realizó una revisión bibliográfica en los buscadores de PubMed y Google Scholar durante el mes de marzo de 2023 usando como palabras clave los Medical Subjects Headings (MeSH) "Mycobacterium tuberculosis, phagocytosis immunology, phagosomes, cord factors, trehalose dimycolates, lipoarabinomannan", con el fin de buscar e identificar

artículos con información relevante acerca de los componentes de la pared bacteriana de *M. tuberculosis* y el papel que éstos desarrollan en su patogenia. De la búsqueda con estos MeSH se obtuvo un total de 2 220 trabajos. Posteriormente se realizó un cribado de los resultados, para esto se usaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Cualquier fecha de publicación
2. Selección de artículos duplicados
3. Artículos que en su formato no incluyeran: casos clínicos, series de casos clínicos, ensayos aleatorios controlados, cartas al editor y reseñas
4. Artículos cuyas referencias estuvieran disponibles para consulta o que estuvieran correctamente referenciadas

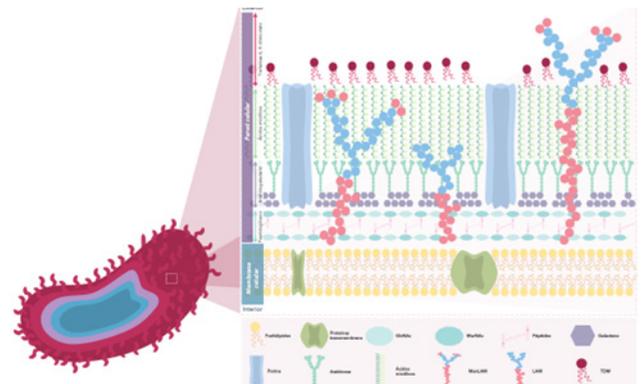
Quedó un total de 281 artículos que fueron revisados y finalmente en esta revisión se incluyó un total de 44 artículos que contenían información afín a los objetivos de este trabajo. Cabe mencionar que aunque no se discriminaron artículos por su idioma o zona geográfica, los resultados encontrados en lengua española fueron casi nulos.

## Desarrollo y discusión

### Estructura de las micobacterias

La envoltura de las micobacterias consiste en una membrana citoplasmática y una pared celular,<sup>6</sup> lo cual es la estructura básica de las bacterias gram positivas. Sin embargo, las micobacterias poseen una pared celular compleja y rica en lípidos que representa aproximadamente el 25% del peso seco de la bacteria.<sup>7</sup> De manera didáctica se pueden diferenciar cuatro capas en la pared celular (figura 1).

Figura 1. Estructura de la pared micobacteriana



De manera didáctica se pueden diferenciar cuatro capas en la pared celular, cada una constituida predominantemente por peptidoglicano, arabinogalactano, ácidos micólicos y trehalosa-6,6'-dimicolato (factor cordón). Dentro de estas capas emergen moléculas de lipoarabinomanano manosilado, un políglicano anfipático de alto peso molecular con un papel crítico definido en la supervivencia de las micobacterias durante la infección.

Fuente: elaboración propia.

La primera capa está compuesta de peptidoglicano, el cual proporciona a la bacteria forma y rigidez.<sup>8</sup> La segunda capa se encuentra constituida por arabinogalactano, un biopolímero formado por dos monosacáridos: arabinosa y galactosa.<sup>9</sup> Este biopolímero está unido al peptidoglicano por enlaces fosfodiéster,<sup>10</sup> superior al arabinogalactano están los ácidos micólicos, los cuales se esterifican con los extremos distales del arabinogalactano.<sup>11</sup> Estos ácidos grasos complejos no son exclusivos del género *Mycobacterium*, ya que bacterias de importancia médica que pertenecen al mismo suborden (*Corynebacterineae*) tienen en su pared ácidos micólicos (cuadro 1). La principal diferencia entre *M. tuberculosis* y el resto de bacterias con ácidos micólicos radica en el número de carbonos de las cadenas, aquellos con 30 carbonos (c30) se encuentran entre las corinebacterias (ácidos corinemicolénicos), los de c50 están en especies de *Nocardia* (ácidos nocárdicos) y aquellos con 90 carbonos (c90) o más constituyen los ácidos encontrados en el género *Mycobacterium*.<sup>12</sup>

**Cuadro 1.**  
**Taxonomía de *Mycobacterium tuberculosis***

Taxonomía y clasificación	
Reino	Bacteria
Filo	Actinobacteria
Orden	Actinomycetales
Suborden	Corynebacterineae
Familia	Corynebacteriaceae Dietziaceae Gordoniaceae Nocardiaceae Tsukumurellaceae Williamsiaceae Mycobacteriaceae
Género	<i>Mycobacterium</i>
Especie	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Se muestra la taxonomía del suborden Corynebacterineae.<sup>13</sup> Podemos observar que algunas de las bacterias de las familias que pertenecen a este suborden comparten características en sus paredes celulares, principalmente la presencia de ácidos micólicos.<sup>12</sup>

Fuente: Elaboración propia.

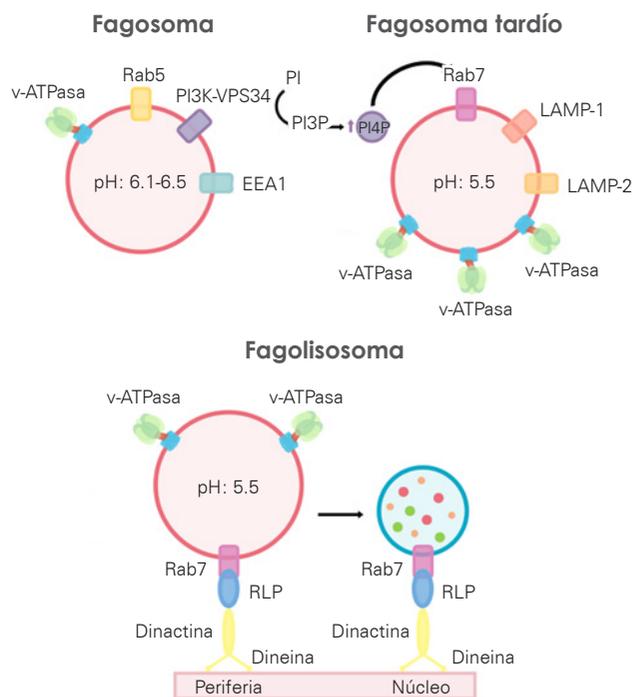
El exterior de la bacteria está formado por trehalosa-6,6'-dimicolato, también conocido como factor cordón (FC), llamado así por su asociación con la forma acordonada que adoptan las micobacterias virulentas.<sup>8</sup> La estructura química de este glucolípido está conformada por dos ácidos micólicos unidos a una molécula de trehalosa.<sup>14</sup>

En la membrana plasmática se anclan otras proteínas y un glucolípido importante: el lipoarabinomanano cubierto de manosa (MANLAM), un componente importante de la pared celular que permite que la micobacteria sobreviva en el entorno de la célula huésped.<sup>15</sup>

## Fagocitosis

En los organismos pluricelulares, la fagocitosis es un proceso complejo de ingestión y eliminación de patógenos.<sup>16</sup> En los mamíferos la fagocitosis está mediada por células presentadoras de antígeno profesionales, que incluyen macrófagos, monocitos, células dendríticas y neutrófilos.<sup>17</sup> La fagocitosis se puede dividir en varios pasos principales: 1) reconocimiento microbiano, 2) formación de fagosomas y 3) formación y maduración de fagolisosomas<sup>16</sup> (figura 2).

**Figura 2.**  
**Formación del fagolisosoma**



La génesis del fagosoma temprano es mediado por la unión de cuatro proteínas importantes: v-ATPasa, Rab5, PI3K-VPS34 y EEA1. Estas proteínas permiten que el fagosoma temprano adquiera propiedades que lo preparen para pasar al siguiente estadio: el fagosoma tardío. Este nuevo fagosoma pierde algunas proteínas y adquiere tres nuevas: Rab7, LAMP-1 y LAMP-2, además, se le unen más bombas de protones (v-ATPasa) que ayudan a acidificar más su interior, haciéndolo hostil para la supervivencia bacteriana. Por último, los fagosomas tardíos que expresan Rab7 se mueven hacia el extremo (-) del microtúbulo. El fagosoma tardío luego interactúa y se fusiona con el lisosoma, para así crear el organero bactericida final: el fagolisosoma.

Fuente: elaboración propia.

## Reconocimiento microbiano

El primer paso en la fagocitosis es la detección de un microorganismo. Los patógenos son reconocidos directamente por receptores que se unen a MAMPs (microbe-associated molecular patterns) o de forma indirecta por receptores que se unen a opsoninas (anticuerpos o proteínas del complemento principalmente).<sup>18</sup>

## Formación del fagosoma

Después de que los receptores de fagocitos interactúan con el microorganismo, se desencadenan eventos de señalización que remodelan la membrana y el citoesqueleto para iniciar la fagocitosis. En el punto de contacto se forma una depresión de la membrana (la copa fagocítica).<sup>18</sup> Luego, la polimerización de actina F permite la formación de pseudópodos que rodean al microorganismo objetivo y, de este modo, las protuberancias de la membrana se fusionan en el extremo distal. El cierre posterior de la copa fagocítica conduce a la formación del fagosoma e inicia su biogénesis impulsada por eventos de fusión y fisión posteriores.<sup>19</sup>

## Maduración del fagosoma

El nuevo fagosoma cambia rápidamente la composición de su membrana y su contenido al adquirir proteínas a través de una serie de eventos de fusión y fisión con orgánulos endocíticos (endosomas tempranos o de clasificación, endosomas tardíos y lisosomas)<sup>17</sup> para convertirse en una vacuola microbicida: el fagolisosoma.

El mecanismo para transferir material endocitado de los endosomas a los fagosomas es complejo y no está completamente descrito. La maduración del fagosoma se puede dividir en tres etapas: fagosoma temprano, fagosoma tardío y fagolisosoma.<sup>19</sup>

- **Fagosoma temprano:** la maduración del fagosoma inicia después de que el fagosoma recién formado se separa de la membrana celular.<sup>17</sup> El fagosoma temprano está marcado por la presencia de la pequeña GTPasa Rab5.<sup>16,20</sup> Esta GTPasa de membrana regula los eventos de fusión entre el fagosoma y los endosomas tempranos. Rab5 recluta la proteína vps34 PI-3K de clase III que genera fosfatidilinositol 3-fosfato (PI(3)P) a partir de fosfatidilinositol (PI).<sup>17,21</sup> Este producto lipídico promueve la unión del antígeno del endosoma temprano 1 (EEA1)<sup>17,22</sup> que ayuda a mejorar la interacción entre los endosomas tempranos y los fagosomas tempranos, al acoplarse a la membrana de los endosomas tempranos.<sup>17</sup> La unión de V-ATPasa a su membrana hace que el interior se vuelva un poco ácido (pH 6.1-6.5), pero no es muy destructivo.<sup>18</sup> La función de las V-ATPasa es translocar protones (H<sup>+</sup>) al interior del fagosoma.<sup>16,23</sup>
- **Fagosoma tardío:** para la formación del fagosoma tardío, Rab5 se pierde, y Rab7 se ancla sobre la membrana. Rab7 es un marcador de fagosomas tardíos<sup>24</sup> y media la fusión de fagosomas con endosomas tardíos.<sup>16,25</sup> Los fagosomas tempranos enriquecidos con PI3P interactúan con endosomas que contienen PI4P, el cual ayuda a incorporar Rab7.<sup>26</sup> Además, la fusión de endosomas tardíos ayuda a la incorporación de las proteínas de membrana asociadas a lisosomas 1 y 2 (LAMP),<sup>27</sup> claves para la unión del fagosoma tardío con el lisosoma.<sup>17</sup> El interior del fagosoma se torna más ácido (pH 5.5-6.0) por acción de más V-ATPasa.<sup>19</sup>
- **Fagolisosoma:** la presencia de Rab7 en la membrana del fagosoma prepara el escenario para la fusión del fagosoma tardío con el fagolisosoma.<sup>28</sup> Los fagosomas con Rab7 interactúan con dos nuevas

proteínas: RILP y ORP1L. RILP se une al complejo motor dineína-dinactina, que mueve los fagosomas tardíos hacia el extremo (-) del microtúbulo<sup>17</sup> donde se fusionará el lisosoma. Al fusionarse los fagosomas tardíos con los lisosomas, se crea el organelo microbicida definitivo: el fagolisosoma.<sup>29</sup> Los mecanismos de eliminación de patógenos que actúan dentro de los lisosomas son los siguientes: acidez (pH 4-4.5) y activación de enzimas como glucosidasas, ADNasas, catepsinas, proteasas, lisozimas y lipasas.<sup>30</sup> Otros componentes microbicidas son la lactoferrina que ayuda a secuestrar el hierro que algunas bacterias requieren para su crecimiento, y la NADPH oxidasa, la cual genera especies reactivas de oxígeno (ROS): anión superóxido, peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo.<sup>17</sup>

## Componentes implicados en la patogénesis

Varios receptores se coexpresan en un solo fagocito y cooperan para reconocer y digerir patógenos microbianos.<sup>17</sup> Las porciones glicosiladas de los antígenos microbianos son importantes en la interacción con los componentes de la respuesta inmune innata y específica del hospedero debido a que interactúan con los diferentes receptores.<sup>31</sup>

## Factor cordón

- **Estructura:** una molécula del factor cordón se compone de una molécula de trehalosa, la cual es un disacárido formado por un enlace 1,1-glicosídico entre dos unidades  $\alpha$ -glucosa.<sup>32,33</sup> que a su vez se esterifica a dos residuos de ácido micólico. Por lo anterior, el nombre científico de la molécula es trehalosa-6,6'-dimicolato,<sup>33</sup> y coloquialmente se denomina factor cordón (cord factor) debido a que estas moléculas permiten que *M. tuberculosis* crezca en forma de cordones serpentinos in vitro.<sup>34</sup>
- **Función:** en la superficie de las células de *M. tuberculosis*, el factor cordón impide la fusión entre las vesículas fagosomales que contienen las células de *M. tuberculosis* y los lisosomas que las destruirían por mecanismos que no se comprenden completamente. Los primeros estudios señalan que la detención de la fusión fagosoma-lisosoma mediada por TB es por inhibición del ion Ca<sup>+2</sup>, el cual es crucial en la maduración del fagosoma.<sup>35</sup> Recientemente se describió que el receptor lectina de tipo c inducible por monocitos (Mincle) es específico para DMT.<sup>36,37</sup> Cuando DMT se une a su receptor Mincle activa la inositol polifosfato 5'fosfatasa (SHP-1) que contiene el dominio SH2, el cual interfiere con la maduración del fagosoma.<sup>16</sup>

## Lipoarabinomano cubierto de manosa

- **Estructura:** el LAM consiste en tres dominios estructurales.<sup>38</sup> El primer dominio lo forma el fosfatidilinositol, el cual ancla la molécula a la membrana celular. El segundo está constituido por residuos de manosa, que forman el esqueleto de la molécula. El tercer dominio se compone de moléculas de arabi-

nosa.<sup>39</sup> Las moléculas de LAM manosilados (manLAM) se caracterizan por la presencia de tapas de manosilo en la parte terminal, donde se encuentra la arabinosa<sup>40</sup> (figura 2). Estos tipos de LAM están presentes en todos los miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y en otras *Mycobacterium* spp. patógenas.<sup>41</sup>

- Función: los receptores de manosa de los fagocitos se unen directamente a los residuos de manosa que se encuentran en manLAM. Esta unión detiene la maduración del fagosoma en una etapa entre la expresión de Rab5 y Rab7.<sup>16</sup> EEA1 se recluta en la membrana fagosómica a través de Rab5 y fosfatidilinositol 3-fosfatasa (PI3P), que es sintetizada por la PI-3K VPS34.<sup>42</sup> Se ha demostrado que manLAM bloquea la señalización PI-3K (fosfatidil-inositol-3-quinasa), con lo que inhibe la adquisición de EEA1 y esto detiene la maduración del fagosoma.

## Patogénesis

La fagocitosis se divide en tres etapas: formación del fagosoma temprano, fagosoma tardío y la unión de este último con los lisosomas para formar el fagolisosoma. Hay dos características fundamentales que diferencian a cada fagosoma entre sí y de los fagolisosomas: las proteínas que se anclan a la periferia y el pH en su interior. En la génesis de la tuberculosis es importante hablar de la constitución del fagosoma temprano que cuenta, a grandes rasgos, con cuatro proteínas en su periferia: la v-ATPasa, una bomba de hidrogeniones que ayuda a disminuir el pH del interior del fagosoma (aproximadamente, el fagosoma temprano cuenta con un pH de 6.1-6.5); una enzima GTPasa llamada Rab5 que ayuda a unir la membrana a una enzima cinasa y la PI3K-VPS34, la cual transforma fosfatidilinositol (PI) en fosfatidilinositol 3 fosfato (PI3P). Este último producto ayuda a incorporar la proteína EEA1, la cual es clave para la formación del fagosoma tardío, ya que recluta endosomas que contienen proteínas que ayudan a acidificar más el pH del fagosoma temprano, y así este último pase a su etapa tardía.

*M. tuberculosis* requiere un pH neutro para su crecimiento, puede sobrevivir a medios ácidos (~6.2)<sup>43</sup> como el que presenta el interior del fagosoma temprano (6.1-6.5), no así el pH de 5.5 que tiene el fagosoma tardío, por lo que la micobacteria debe evitar la evolución del fagosoma temprano a tardío. La clave para evitar este paso de la fagocitosis se encuentra en la pared micobacteriana. La pared micobacteriana tiene múltiples componentes, pero diversos estudios muestran que el manLAM y el FC están relacionados con la supervivencia de la micobacteria dentro del macrófago, manLAM nace en la membrana celular bacteriana y al crecer muestra dos variaciones: puede expresarse en la superficie de los ácidos micólicos o quedar oculto dentro de ellos; en tanto que el FC siempre se expresa en la periferia de las micobacterias.

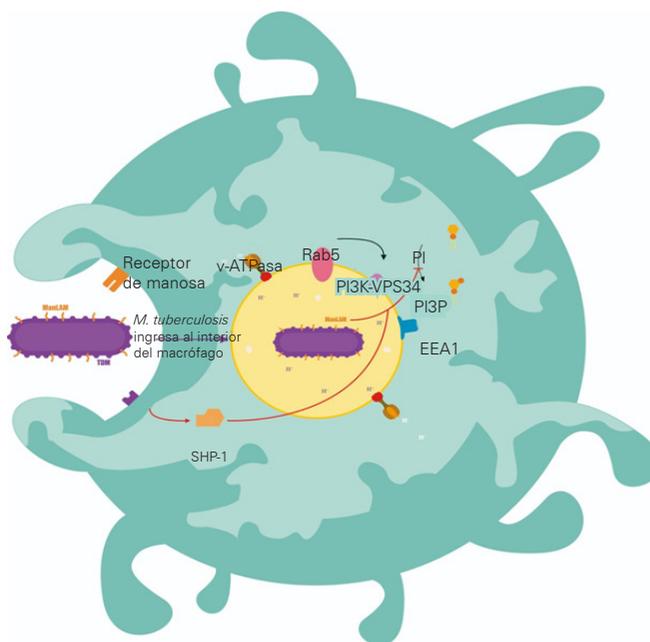
El macrófago alveolar tiene dos receptores específicos para cada componente antes mencionado: el receptor de manosa y el receptor tipo Mincl.

El receptor de manosa (RM) actúa en los dos estadios del manLAM: si el manLAM se encuentra dentro de los ácidos micólicos, el RM se une a los antes mencionados y promueve la formación del fagosoma temprano, el cual se

convertirá en fagolisosoma. Si el manLAM se expresa en la periferia, al unirse al RM bloquea el aumento  $Ca^{+2}$  citosólico de macrófagos, y por lo tanto, inhibe la interacción de PI3K-VPS34 con la calmodulina, un paso necesario para la producción de PI3-P involucrado en el reclutamiento del antígeno endosomal temprano 1 (EEA1).<sup>44</sup> Ante este proceso, no se formará el fagosoma tardío, por lo tanto, la bacteria no se somete al estado hostil del fagosoma tardío y queda de forma latente dentro del macrófago.

Por el otro lado, cuando el FC se une al receptor tipo Mincl induce la activación de la proteína SHP 1,<sup>36,45</sup> la cual tiene la misma actividad que manLAM: inhibir la actividad de VPS34, por consiguiente, no habrá incorporación de EEA1 para la formación del fagosoma tardío (figura 3).

**Figura 3.**  
Vías inmunológicas bloqueadas en la génesis de la tuberculosis



La supervivencia de *Mycobacterium tuberculosis* dentro de los macrófagos alveolares depende del bloqueo de vías intracelulares que permiten que el fagosoma temprano pase a su etapa tardía. La unión de manLAM y TDM a sus respectivos receptores permiten que se activen ligandos que tienen como objetivo bloquear la función de PI3K-VPS34. De esta manera, al no haber producción de PI3P, el antígeno del endosoma temprano 1 (EEA1) no se unirá a la membrana del fagosoma y la interacción entre los endosomas tempranos y los fagosomas tempranos se verá afectada.

Fuente: elaboración propia.

## Conclusiones

Debido a la emergente tasa de resistencia a fármacos antifímicos por parte de *M. tuberculosis* en México, resulta de suma importancia conocer los mecanismos inmunorreguladores que ejercen los componentes de la pared micobacteriana, principalmente la trehalosa-6,6'-dimicolato y el lipoarabinomano con cabeza de manano dentro de los

macrófagos alveolares, los cuales permiten la supervivencia de las micobacterias que posteriormente establecen un estado de latencia. Por lo anterior, es de vital importancia la investigación continua de esta bacteria, tanto para conocer los mecanismos de supervivencia que emplea para así crear

fármacos efectivos que eviten en gran escala la latencia de *M. tuberculosis* en el humano, como para aportar información relevante para lograr los objetivos de la Estrategia Fin de la TB establecidos para 2030 y 2035 por la OMS.

## Referencias

- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, "Historia del Día Mundial de la TB", 15 de marzo de 2021. Disponible en: [https://www.cdc.gov/tb/esp/worldtbdays/history\\_es.htm#print](https://www.cdc.gov/tb/esp/worldtbdays/history_es.htm#print).
- Dorransoro, I. y Torroba, L., "Microbiología de la tuberculosis", *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2007, 30 (Supl. 2): 67-85.
- Lehmann, K.B. y Neumann, R., *Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speciellen bakteriologischen Diagnostik*, Munich, J. F. Lehmann, 1896.
- Boom, W.H., Schaible, U.E. y Achkar, J.M., "The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection", *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131 (3): e136222.
- Seung, K.J., Keshavjee, S. y Rich, M.L., "Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015, 5 (9): a017863.
- Gorocica, P., Jiménez-Martínez, M., Garfias, Y., Sada, I. y Lascurain, R., "Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis" *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 2005, 18 (2): 142-153.
- De la Parte-Pérez, M., Hurtado, M. y Rivera, M., "Tuberculosis en el nuevo milenio", *Revista de la Facultad de Medicina*, 2001, 24 (2): 104-119.
- Ramírez, N., Cocotle, B., Méndez, A. y Arenas, J., "*Mycobacterium tuberculosis*: su pared celular y la utilidad diagnóstica de las proteínas 16 y 38 kDa", *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 2002, 2 (2): 39-43.
- Jankute, M., Cox, J.A., Harrison, J. y Besra, G.S., "Assembly of the mycobacterial cell wall", *Annual Review of Microbiology*, 2015, 69, 405-423.
- Alderwick, L.J., Harrison, J., Lloyd, G.S. y Birch, H.L. "The mycobacterial cell wall: peptidoglycan and arabinogalactan", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015, 5 (8): a021113.
- Abrahams, K.A. y Besra, G.S., "Mycobacterial cell wall biosynthesis: a multifaceted antibiotic target", *Parasitology*, 2018, 145 (2), 116-133.
- Koneman, E., Allen, S., Janda, W., Schreckenberger, P. y Winn, W., *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*, 6ª ed., Lippincott, 2006, p. 182.
- Koch, A. y Mizrahi, V., "*Mycobacterium tuberculosis*", *Tendencias en Microbiología*, 2018, 26 (6): 555-556.
- Li, C., Du, Q., Deng, W. y Xie, J., "La biología del factor del cordón de *Mycobacterium* y las funciones en la interacción patógeno-huésped", *Revisión Crítica en la Expresión Génica Eucariota*, 2012, 22 (4), 289-297.
- Rajni Rao, N. y Meena, L.S., "Biosynthesis and virulent behavior of lipids produced by mycobacterium tuberculosis: LAM and cord factor: an overview", *Biotechnology Research International*, 2011, 274: 693.
- Uribe-Querol, E. y Rosales, C., "Control of phagocytosis by microbial pathogens", *Frontiers in Immunology*, 2017, 8.
- Lee, H.-J., Woo, Y., Hahn, T.-W., Jung, Y. M. y Jung, Y.-J., "Formation and maturation of the phagosome: a key mechanism in innate immunity against intracellular bacterial infection", *Microorganisms*, 2020, 8 (9): 1298.
- Rosales, C. y Uribe-Querol, E., *Phagocytosis: a fundamental process in immunity*, BioMed Research International, 2017.
- Weiss, G. y Schaible, U.E., "Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria", *Immunological reviews*, 2015, 264 (1): 182-203.
- Gutiérrez, M.G., "Functional role(s) of phagosomal Rab GTPases", *Small GTPases*, 2013, 4 (3), 148-158.
- Vieira, O.V., Botelho, R.J., Rameh, L., Brachmann, S.M., Matsuo, T., Davidson, H.W., Schreiber, A., Backer, J.M., Cantley L.C. y Grinstein, S., "Distinct roles of class I and class III phosphatidylinositol 3-kinases in phagosome formation and maturation", *The Journal of Cell Biology*, 2001, 155 (1), 19-25.
- Christoforidis, S., McBride, H.M., Burgoyne, R.D. y Zerial, M., "The Rab5 effector EEA1 is a core component of endosome docking", *Nature*, 1999, 397 (6720): 621-625.
- Kinchen, J.M. y Ravichandran, K.S., "Phagosome maturation: going through the acid test. Nature reviews", *Molecular Cell Biology*, 2008, 9 (10): 781-795.
- Bohdanowicz, M. y Grinstein, S., "Vesicular traffic: a Rab sandwich", *Current Biology*, 2010, 20 (7), R311-R314.
- Rink, J., Ghigo, E., Kalaidzidis, Y. y Zerial, M., "Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes", *Cell*, 2005, 122 (5), 735-749.
- Jeschke, A. y Haas, A., "Deciphering the roles of phosphoinositide lipids in phagolysosome biogenesis", *Communicative & Integrative Biology*, 2016, 9 (3): e1174798.
- Fairn, G.D. y Grinstein, S., "How nascent phagosomes mature to become phagolysosomes", *Trends in Immunology*, 2012, 33 (8): 397-405.
- Nguyen, J.A. y Yates, R.M., "Better together: current insights into phagosome-lysosome fusion", *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 636078.
- Levin, R., Grinstein, S. y Canton, J., "The life cycle of phagosomes: formation, maturation, and resolution", *Immunological Reviews*, 2016, 273 (1): 156-179.
- Pauwels, A.M., Trost, M., Beyaert, R. y Hoffmann, E., "Patterns, receptors, and signals: regulation of phagosome maturation", *Trends in Immunology*, 2017, 38 (6): 407-422.
- Gorocica, P., Jiménez-Martínez, M.C., Garfias, Y., Sada, I. y Lascurain, R., "Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis", *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 2005, 18 (2): 142-153.
- Elbein, A.D., Pan, Y.T., Pastuszak, I. y Carroll, D., "New insights on trehalose: a multifunctional molecule", *Glycobiology*, 2003, 13 (4): 17R-27R.
- Noll, H., Bloch, H., Asselineau, J. y Lederer, E., "The chemical structure of the cord factor of *Mycobacterium*

- tuberculosis*", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1956, 20 (2): 299-309.
34. Saita, N., Fujiwara, N., Yano, I., Soejima, K. y Kobayashi, K., "Trehalose 6,6'-dimycolate (cord factor) of *Mycobacterium tuberculosis* induces corneal angiogenesis in rats", *Infection and immunity*, 2000, 68 (10), 5991-5997.
  35. Spargo, B.J., Crowe, L.M., Ionedá, T., Beaman, B.L. y Crowe, J.H., "Cord factor (alpha,alpha-trehalose 6,6'-dimycolate) inhibits fusion between phospholipid vesicles", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88 (3), 1991: 737-740.
  36. Patin, E.C., Geffken, A.C., Willcocks, S., Leszczyc, C., Haas, A., Nimmerjahn, F. y Schaible, U.E., "Trehalose dimycolate interferes with FcγR-mediated phagosome maturation through Mincle, SHP-1 and FcγRIIB signalling", *PLoS One*, 2017, 12 (4).
  37. Schoenen, H., Bodendorfer, B., Hitchens, K., Manzanero, S., Werninghaus, K., Nimmerjahn, F., Agger, E.M., Stenger, S., Andersen, P., Ruland, J., Brown, G.D., Wells, C. y Lang, R., "Cutting edge: Mincle is essential for recognition and adjuvanticity of the mycobacterial cord factor and its synthetic analog trehalose-dibehenate", *Journal of Immunology* (Baltimore), 2010, 184 (6): 2756-2760.
  38. Amin, P., Flores, A.G., Simpson, D.A., Dobos, K. y Chatterjee, D., "Structural implications of lipoarabinomannan glycans from global clinical isolates in diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection", *The Journal of Biological Chemistry*, 2021, 297 (5): 101265.
  39. Guerardel, Y., Maes, E., Ellass, E., Leroy, Y., Timmerman, P., Besra, G.S., Lochter, C., Strecker, G. y Kremer, L., "Structural study of lipomannan and lipoarabinomannan from *Mycobacterium chelonae*. Presence of unusual components with alpha 1,3-mannopyranose side chains", *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277 (34), 30635-30648.
  40. Driessen, N.N., Stoop, E.J.M., Ummels, R., Gurcha, S.S., Mishra, A.K., Larrouy-Maumus, G., Nigou, J., Gilleron, M., Puzo, G., Maaskant, J.J., Sparrius, M., Besra, G.S., Bitter, W., Vandembroucke-Grauls, C.M.J.E. y Appelmelk, B.J., "*Mycobacterium marinum* M<sub>MMAR</sub>\_2380, a predicted transmembrane acyltransferase, is essential for the presence of the mannose cap on lipoarabinomannan", *Microbiology* (Inglaterra), 2010, 156 (Pt 11), 3492-3502.
  41. Turner, J. y Torrelles, J.B., "Mannose-capped lipoarabinomannan in *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis", *Pathogens and Disease*, 2018, 76 (4): fty026. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/femspd/fty026>.
  42. Vergne, I., Gilleron, M. y Nigou, J., "Manipulation of the endocytic pathway and phagocyte functions by *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan", *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2015, 4: 187.
  43. Vandal, O.H., Nathan, C.F. y Ehrt, S., "Acid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*", *Journal of Bacteriology*, 2009, 191 (15): 4714-4721.
  44. Kang, P.B., Azad, A.K., Torrelles, J.B., Kaufman, T.M., Beharka, A., Tibesar, E., DesJardin, L.E. y Schlesinger, L.S., "The human macrophage mannose receptor directs *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan-mediated phagosome biogenesis", *The Journal of Experimental Medicine*, 2005, 202 (7): 987-999.
  45. Ishikawa, E., Ishikawa, T., Morita, Y.S., Toyonaga, K., Yamada, H., Takeuchi, O., Kinoshita, T., Akira, S., Yoshikai, Y. y Yamasaki, S., "Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by c-type lectin Mincle", *The Journal of Experimental Medicine*, 2009, 206 (13): 2879-2888.
  46. Boom, W.H., Schaible, U.E. y Achkar, J.M., "The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection", *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131 (3): e136222.

Castrejón Rafaela, Denia  
 Durán Piña, Andrea Elizabeth<sup>2</sup>  
 Guerra Alquicira, Marlen<sup>3</sup>

## Osteomielitis de la base del cráneo, una manifestación rara de tuberculosis extrapulmonar

## Skull base osteomyelitis, a rare manifestation of extrapulmonary tuberculosis

Fecha de aceptación: noviembre 2023

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** La tuberculosis es una infección causada por el grupo de organismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, genera una alta morbilidad y mortalidad, en especial en países de bajos ingresos. Aunque este bacilo es principalmente un patógeno pulmonar, *M. tuberculosis* puede causar enfermedad en cualquier parte del cuerpo, se denomina tuberculosis extrapulmonar y representa 25% de los casos de tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis* es responsable de 0.05 a 0.9% de las infecciones crónicas del oído medio.

**CASO CLÍNICO.** Se trata de un paciente de 77 años, con diabetes tipo 2 mal controlada, se presentó con un cuadro de otitis media crónica, complicada con osteomielitis de la base del cráneo.

**CONCLUSIONES.** La osteomielitis por *M. tuberculosis* es una presentación clínica poco frecuente de tuberculosis extrapulmonar con alto riesgo de mortalidad y complicaciones asociadas.

**Palabras clave:** tuberculosis extrapulmonar, otitis media crónica, osteomielitis de la base del cráneo.

### Abstract

**INTRODUCTION.** Tuberculosis is an infection caused by the group of organisms of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, it represents a high morbidity and mortality, especially in low income countries. This bacillus is mainly a pulmonary pathogen but *M. tuberculosis* can cause disease in any part of the body and when it occurs, it is called as extra pulmonary tuberculosis, it represents 25% of tuberculosis cases. *Mycobacterium tuberculosis* is responsible for 0.05 and 0.9% of cases for chronic infections of medium ear.

**CLINICAL CASE.** 77-year-old males with poorly controlled diabetes type 2, presented with chronic middle ear otitis complicated by skull base osteomyelitis.

**CONCLUSIONS.** Osteomyelitis by *M. tuberculosis* is a very rare manifestation of extra pulmonary tuberculosis with high mortality and associated complications.

**Keywords:** extra pulmonary tuberculosis, middle ear otitis, skull base osteomyelitis.

## Introducción

La tuberculosis es una infección causada por el grupo de organismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*; se considera una enfermedad sistémica que afecta mayoritariamente al sistema respiratorio;<sup>1</sup> esta enfermedad tiene una alta morbilidad y mortalidad, en especial en países de ingresos bajos.<sup>2</sup> Aunque este bacilo es principalmente un patógeno pulmonar, *M. tuberculosis* puede causar enfermedad en cualquier parte del cuerpo, misma que se conoce

como tuberculosis extrapulmonar y representa 25% de los casos de tuberculosis, como resultado de la diseminación hematógena y linfática del bacilo de *M. tuberculosis*.<sup>3</sup>

Se conoce como tuberculosis extrapulmonar primaria cuando sólo se encuentra en el sitio de la infección inicial; es secundaria cuando ocurre debido a la diseminación hematógena o linfática de bacterias desde el órgano primario o cuando existe reactivación de tuberculosis latente.<sup>4</sup> Los sitios de afección más comunes son: ganglios linfáticos (50%), la pleura (18%), el sistema genitourinario

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna

<sup>2</sup> Departamento de Infectología

<sup>3</sup> Departamento de Imagenología  
 Centro Médico Naval

**Correspondencia:** Dra. Denia Castrejón Rafaela  
 Calle E, Edif. 54, Depto. 46, Col. Alianza Popular Revolucionaria,  
 C.P. 04800, Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México  
**Dirección electrónica:** denia.dcr@hotmail.com  
**Teléfono:** 74 4344 0950

(13%), huesos y articulaciones (6%), el sistema gastrointestinal (6%), el sistema nervioso central (3%) y la columna vertebral (3%).<sup>5</sup>

A continuación presentamos el caso de tuberculosis extrapulmonar a nivel óseo.

## Caso clínico

Paciente de 77 años, originario y residente de Campeche, tiene antecedente de consumo de alcohol crónico, diabético con 20 años de diagnóstico, con complicaciones micro y macrovasculares, mal apego al tratamiento e hipertensión arterial de más de 20 años de diagnóstico. Acudió a valoración por tinnitus de siete meses de evolución, posteriormente presentó otorrea y otalgia severa, fiebre de 38.3°, recibió tratamiento con antibióticos tópicos y vía oral por 15 días, con mejoría del cuadro. Seis semanas después nuevamente presentó otalgia, de mayor intensidad, la cual persistió durante semanas, evolucionó con parálisis facial, edema periorbitario derecho, una semana después se agregó otorrea verde-amarillenta espesa y otorragia durante 24-48 horas. A su llegada al Servicio de Urgencias, clínicamente el paciente se encontraba con parálisis facial periférica derecha, hipoausia, sin datos de irritación peritoneal.

### Paraclínicos

26 de marzo de 2023: glucosa 103, creatinina 1.81, colesterol 128, triglicéridos 151, leucocitos 11 800, neutrófilos 73%, plaquetas 461 000, Hb 11g.

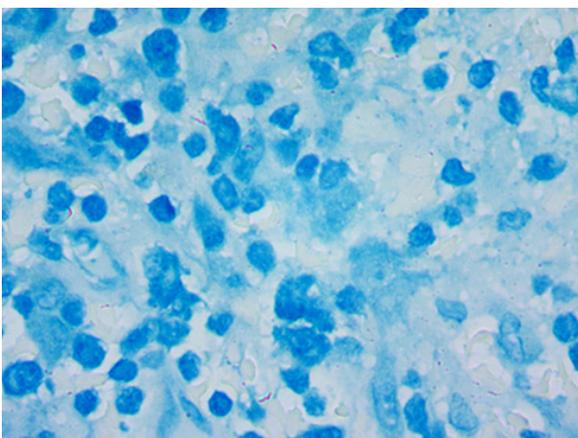
28 de marzo de 2023: Hb1ac 6.7%.

## Microbiología

28 de marzo de 2023: panel meningitis: bacterias negativo, virus negativo, C. neoformans negativo.

28 de marzo de 2023: LCR: glucosa 62 (sérica 93), proteínas 56.38, leu 0, BAAR no se observa, tinta china negativa, GRAM no se observan bacterias, tinción de Ziehl-Neelsen positiva (figura 1).

**Figura 1.**  
Tinción de Ziehl-Neelsen positiva



## Imagen

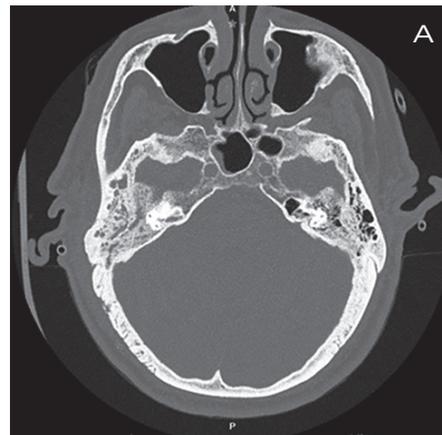
RM 27 de marzo de 2023: ocupación de las celdillas mastoideas con disrupción de la morfología normal, asimismo se observó alteración significativa del tejido retrofaríngeo y retromastoideo con incremento de volumen, incluso del tejido celular subcutáneo, se observó reforzamiento heterogéneo en todas estas localizaciones (mastoideo, retrofaríngeo y cervical). Sin reforzamiento meníngeo, con reforzamiento mastoideo (figuras 2-5).

Se realizó biopsia de CAE el 17 de abril de 2023: fragmento de piel con inflamación crónica y presencia de bacilos ácido alcohol resistentes más desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa wild type*.

El 26 de abril de 2023 se reportó PCR multiplex en tiempo real para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* y complejo de *Mycobacterium* positiva.

Ante el hallazgo histopatológico se inició tratamiento con doxyciclina, piridoxina y ciprofloxacino.

**Figura 2.**

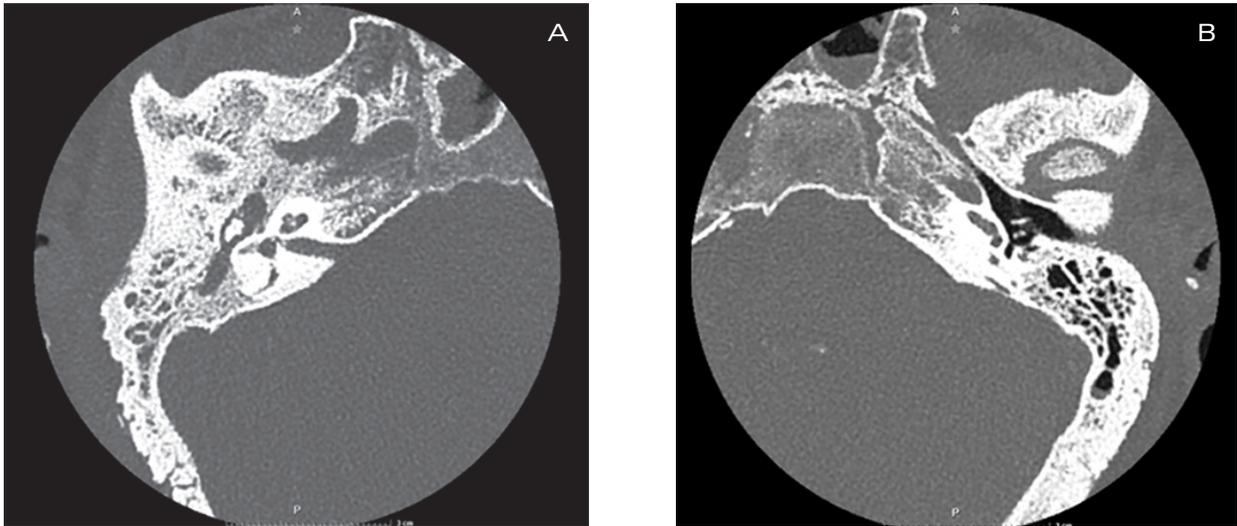


A) TC axial, ventana ósea: se observa la ocupación completa del oído medio derecho, con datos de esclerosis, así como erosión ósea de la región mastoidea, celdillas mastoideas, tabla externa y porción timpánica del hueso temporal derecho, hueso temporal derecho, sin alteraciones aparentes.



B) TC axial, ventana ósea: cambios posquirúrgicos a nivel de tejidos blandos y hasta la porción mastoidea, secundarios a mastoidectomía, persiste la ocupación del oído medio.

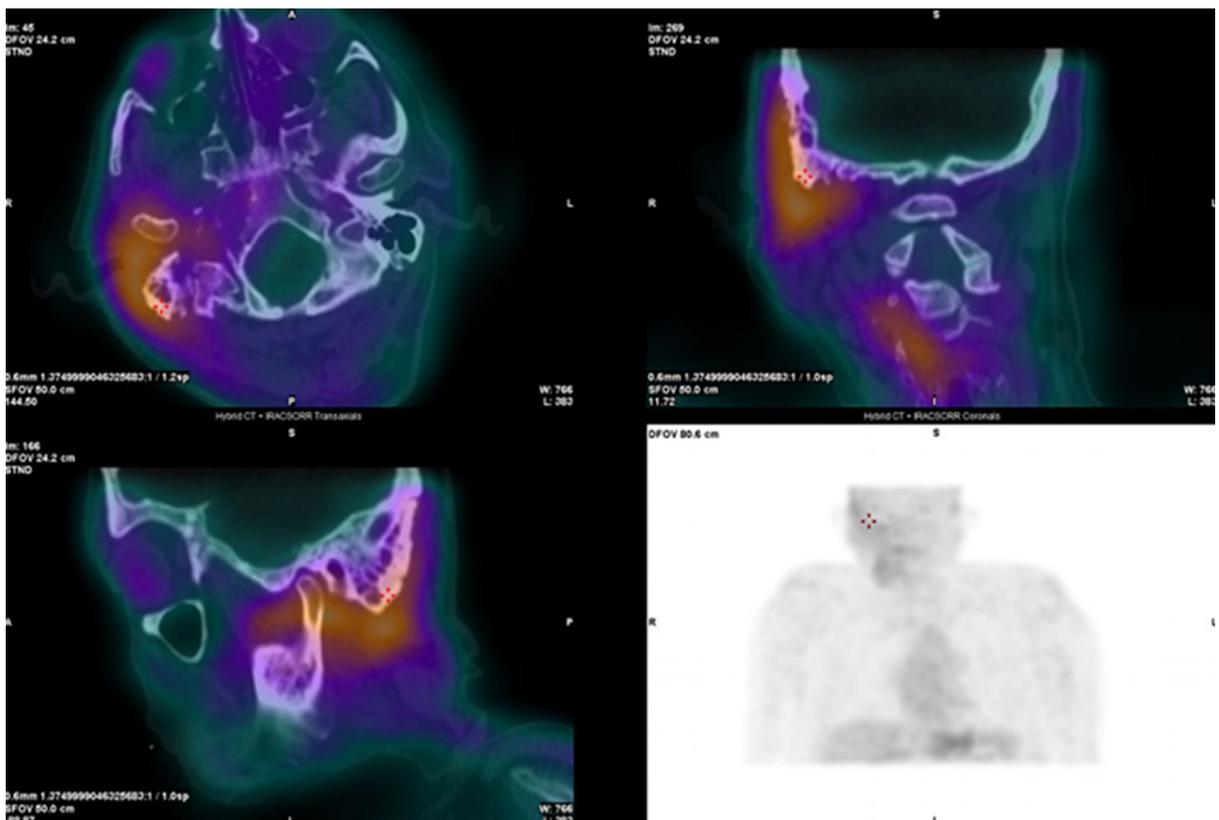
Figura 3.



A) TC axial del oído derecho, ventana ósea: persiste ocupación del oído medio y erosión ósea de la región mastoidea, visualizados en la figura 1.

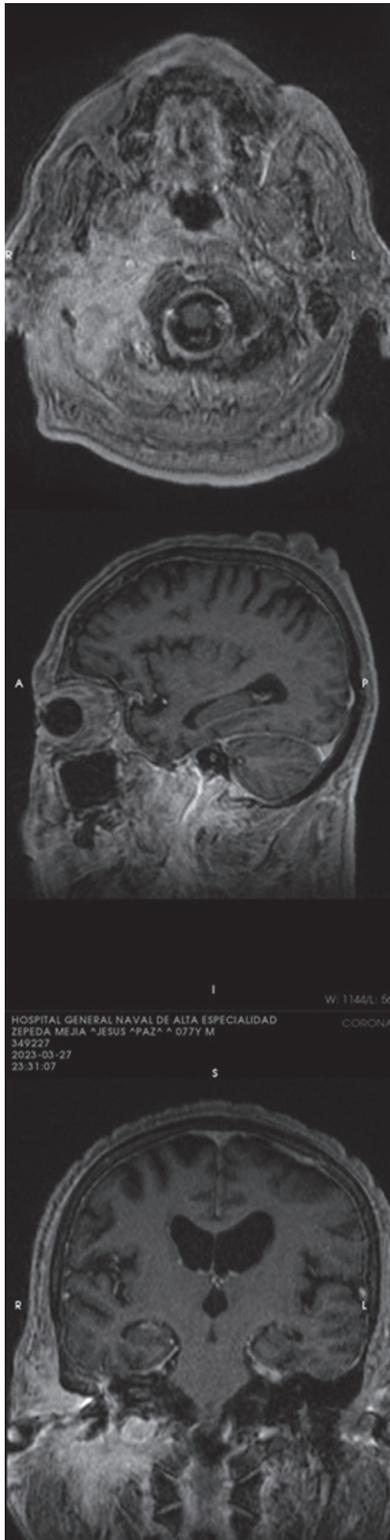
B) TC axial del oído izquierdo, con ventana ósea: se observan las estructuras contralaterales de forma comparativa, correspondientes al oído medio y celdillas mastoideas con neumatización habitual, las estructuras óseas de forma generalizada, sin alteraciones.

Figura 4.



Gammagrama Tc99 UBI: aumento en la captación en tejido celular subcutáneo adyacente al proceso mastoideo y conducto auditivo externo, de forma contigua se observa captación del radiofármaco en la cortical de las celdillas mastoideas, mismas que se encuentran engrosadas y con disminución en la neumatización. Hay incremento en la densidad de los tejidos blandos de la región parietooccipital derecha con engrosamiento de la pared del conducto auditivo externo, aumento de la densidad de los tejidos blandos de la base del cráneo asociado a erosión de la cortical del clivus.

Figura 5.



Resonancia magnética con contraste. Reconstrucción multiplanar de secuencia T1 con contraste, en donde se visualiza una imagen hiperintensa que involucra tejidos blandos, región mastoidea, con afectación significativa de los espacios retrofaringeo y retromastoideo y cervical, con aumento de volumen, con realce heterogéneo, sin que se observe disrupción intracraneal ni reforzamiento meníngeo.

## Discusión

La tuberculosis ósea es el resultado de diseminación hematógena, esta presentación clínica da lugar a una variedad de afecciones como artritis tuberculosa, osteomielitis tuberculosa, tenosinovitis tuberculosa e infecciones de prótesis articulares.<sup>4</sup> Todos los huesos pueden verse afectados, sin embargo, la tuberculosis de la columna y la articulación de la cadera son de las presentaciones más comunes, con una incidencia de 49 a 54% y 8 a 16%, respectivamente,<sup>6</sup> pero también se han demostrado afecciones en la articulación de la rodilla (13 a 18%), el tobillo/pie (8%), el codo (4%) y la muñeca (1 a 4%);<sup>4</sup> sin embargo, hay presentaciones inclusive más raras, como aquellas que se manifiestan en la región de la cabeza y el cuello,<sup>5</sup> que abarca entre 10 y 35% de la tuberculosis extrapulmonar; en orden de frecuencia se encuentra: 95% linfadenitis cervical; y 1% en garganta, amígdalas, nariz, oídos, senos nasales y glándulas salivales. La tuberculosis ótica sólo coexiste con la tuberculosis pulmonar en 10 a 20% de los casos.<sup>7</sup> *Mycobacterium tuberculosis* es responsable de 0.05 y 0.9% de las infecciones crónicas del oído medio. Una presentación es la otitis media tuberculosa y la mastoiditis tuberculosa, que ocurren juntas como un solo proceso patológico;<sup>8</sup> donde la infección se produce ya sea por vía primaria, es decir, directa a través del conducto auditivo externo y perforación de la membrana timpánica, o por implantación secundaria, o sea, por aspiración retrógrada por la trompa de Eustaquio o hematogénea en 79%.<sup>9</sup> En 1953 Wallmer describió las características clínicas de tuberculosis ótica: otorrea indolora, múltiples perforaciones en la membrana timpánica, tejido de granulación exuberante, pérdida auditiva y necrosis ósea,<sup>7</sup> sin embargo, tiempo después se demostró que la parálisis facial se encontraba presente en 16% de los casos.<sup>10</sup> La característica principal de la tuberculosis ótica es la formación de tejido de granulación en la mastoides bien neumatizada.<sup>11</sup> Las complicaciones asociadas a la infección ótica por *M. tuberculosis* son: pérdida auditiva neurosensorial profunda, parálisis de nervios craneales, especialmente del nervio facial; abscesos, fistulas mastoideas internas o externas y complicaciones intracraneales.<sup>7</sup>

En la otomastoiditis tuberculosa se observa un aumento de la densidad de los tejidos blandos en la cavidad timpánica, con ocupación total y sin evidencia de erosión ósea en la tomografía durante las primeras etapas; mientras que en etapas tardías, se puede observar destrucción en las estructuras del oído medio y abscesos retroauriculares/epidurales,<sup>12,13</sup> también se ha descrito que las fistulas cocleares y la destrucción ósea generalizada son características de esta entidad, pero propias de estadios avanzados.<sup>13</sup>

El diagnóstico diferencial incluye infección piógena o micótica, sarcoidosis, colesteatoma y granulomatosis de Wegener.<sup>12</sup>

La osteomielitis de la base del cráneo es una complicación de la otitis externa debida a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes diabéticos de edad avanzada, y afecta más comúnmente al hueso temporal;<sup>14</sup> mientras que la osteomielitis del hueso temporal ocurre como una complicación de la otitis media externa necrotizante y la infección del oído medio; se considera a la osteomielitis del hueso temporal una entidad rara pero muy agresiva.<sup>15</sup>

En cuanto al diagnóstico, la confirmación microbiológica o histológica es esencial antes de comenzar el tratamiento; la demostración de bacilos acidorresistentes mediante tinción de Ziehl-Neelsen o aislamiento de micobacterias a partir de cultivo es diagnóstica. En el examen microscópico se puede observar una gran cantidad de linfocitos, células gigantes de Langhans y múltiples células epitelioides y polimorfonucleares con vasos sanguíneos proliferantes, de igual manera, la presencia de granulomas caseosos en el examen histopatológico proporciona la evidencia más concluyente de infección tuberculosa.<sup>16</sup> Los cultivos CAE son positivos en sólo 5 a 35% de los casos porque la presencia de otros organismos como *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Streptococcus* pueden interferir con el crecimiento del bacilo; la PCR negativa no excluye el diagnóstico.<sup>7</sup>

Los principios subyacentes al tratamiento de la tuberculosis pulmonar también se aplican a la tuberculosis extrapulmonar.<sup>17</sup> Las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) mencionan que los regímenes de seis a nueve meses que contienen rifampicina para el tratamiento

de la tuberculosis ósea, articular y espinal son igual de efectivas que aquellos regímenes de 18 meses que no la contienen; el tratamiento se inicia con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida en una fase inicial de dos meses; después, si se trata de una cepa sensible, se pueden suspender el etambutol y la pirazinamida y continuar con isoniacida y rifampicina durante una fase de continuación.<sup>18</sup> La cirugía está indicada para establecer el diagnóstico, eliminar el tejido de granulación extradural y el hueso destruido para aliviar el efecto de masa,<sup>19</sup> por lo que el desbridamiento quirúrgico es necesario en casos específicos, incluidos aquellos con afectación extensa de los tejidos blandos, dolor intenso a pesar del tratamiento con antibióticos, complicaciones (formación de abscesos) o secuestro óseo, así como casos refractarios. Se deben individualizar otros enfoques de manejo de las complicaciones, como la terapia endovascular para los pseudoaneurismas y la terapia anticoagulante para la trombosis del seno venoso.<sup>20</sup>

Conflictos de interés: Ninguno

Financiamiento: Ninguno

## Referencias

1. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, "Para la prevención y control de la tuberculosis", *Diario Oficial de la Federación*, 2013.
2. Pai, M., Behr, M.A., Dowdy, D., Dheda, K., Divangahi, M., Boehme, C.C. *et al.*, "Tuberculosis", *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2 (1): 16076.
3. Ramírez-Lapausa, M., Menéndez-Saldaña, A. y Noguez-Asensio, A., "Tuberculosis extrapulmonar, una revisión", *Rev Esp Sanid Penit*, 2015, 17 (1): 3-11.
4. Gopaldaswamy, R., Dusthacker, V.N.A., Kannayan, S. y Subbian, S. "Extrapulmonary tuberculosis: an update on the diagnosis, treatment and drug resistance", *J. Respir*, 2021, 1: 141-164.
5. Baykan, A.H., Sayiner, H.S., Aydin, E., Koc, M., Inan, I. y Erturk, S.M., "Extrapulmonary tuberculosis: an old but resurgent problem", *Insights Imaging*, 2022, 13 (1): 39.
6. Sharma, S.K., Mohan, A. y Kohli, M., "Extrapulmonary tuberculosis", *Expert Rev Respir Med*, 2021, 15 (7): 931-948.
7. Diplan Rubio, J.M., Alarcón, A.V., Díaz, M.P., Vales, O., Hinojosa, R., Del Ángel, J.M. *et al.*, "Neuro-otologic manifestations of tuberculosis. 'The great imitator'", *Am J Otolaryngol*, 2015, 36 (3): 467-471.
8. Hand, J.M. y Pankey, G.A., "Tuberculous Otomastoiditis", *Microbiol Spectr*, 2016, 4 (6): 4.6.27.
9. Bhalla, R.K., Jones, T.M., Rothburn, M.M. y Swift, A.C., "Tuberculous otitis media: a diagnostic dilemma", *Auris Nasus Larynx*, 2001, 28 (3): 241-243.
10. Cho, Y., Lee, H., Kim, S., Chung, K., Lee, D., Koh, W. *et al.*, "Tuberculous otitis media: a clinical and radiologic analysis of 52 patients", *Laryngoscope*, 2006, 116 (6): 921-927.
11. Awan, M.S. y Salahuddin, I., "Tuberculous otitis media: two case reports and literature review", *Ear Nose Throat J*, 2002, 81 (11): 792-794.
12. Harisinghani, M.G., McCloud, T.C., Shepard, J.A.O., Ko, J.P., Shroff, M.M. y Mueller, P.R., "Tuberculosis from head to toe: (CME available in print version and on RSNA Link)", *RadioGraphics*, 2000, 20 (2): 449-470.
13. Vaamonde, P., Castro, C., García-Soto, N., Labella, T. y Lozano, A., "Tuberculous otitis media: a significant diagnostic challenge", *Otolaryngol: Head Neck Surg*, 2004, 130 (6): 759-766.
14. Bala, K., Kumari, S., Monga, R., Sagar, P., Thakar, A., Sharma, S.C. *et al.*, "Spectrum of mycobacterial pathogens responsible for head and neck tuberculosis-like presentation", *Access Microbiology*, 2021, 3 (12).
15. Patmore, H., Jebreel, A., Uppal, S., Raine, C.H. y McWhinney, P., "Skull base infection presenting with multiple lower cranial nerve palsies", *Am J Otolaryngol*, 2010, 31 (5): 376-380.
16. Raut, A.A., Nagar, A.M., Muzumdar, D., Chawla, A.J., Narlawar, R.S., Fattepurkar, S. y Bhatgadde, V.L., "Imaging features of calvarial tuberculosis: a study of 42 cases", *Am J Neuroradiol*, 2004, 25 (3): 409-414.
17. Pascual-Pareja, J.F., Carrillo-Gómez, R., Hontañón-Antoñana, V. y Martínez-Prieto, M., "Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pulmonar y extrapulmonar", *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2018, 36: 507-516.
18. Nahid, P., Dorman, S.E., Alipanah, N., Barry, P.M., Brozek J.L., Cattamanchi, A. *et al.*, "Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis", *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (7): e147-195.
19. Kommu, V.R., Khera, R., Tagore, R., Murthy, S.S., Sundaram, C. y Kotha, S., "Tuberculous osteomyelitis of frontal bone: a case study and review of the literature", *JCR*, 2019, 74-76.
20. Álvarez Jáñez, F., Barriga, L.Q., Íñigo, T.R. y Roldán Lora, F., "Diagnosis of skull base osteomyelitis", *Radio Graphics*, 2021, 41 (1): 156-174.