



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

12 de diciembre de 2022

Subdirector de Estudios de Posgrado

Presente.-

Por medio de la presente, me permito saludarle y a su vez informarle que el trabajo de tesis de la **Dra. Fanny Cecilia Cordero Martínez**, con matrícula **1989351**, titulado "**Aislamiento y caracterización genética de micobacterias atípicas en cuerpos de agua de Monterrey, Nuevo León**" fue evaluado mediante la herramienta Turnitin para la detección de similitud y plagio.

Los resultados fueron los siguientes:

-Porcentaje de similitud: 16%

-Similitud máxima con documentos existentes: 8%

En base a lo anterior y a la reglamentación de no superar un 30% de similitud, me permito dictaminar que no considero que exista evidencia de plagio en el trabajo.

Se adjunta el dictamen de Turnitin en caso de ser requerido para su verificación.  
Sin más por el momento, quedo de usted.

Atentamente.  
"Alere Flamman Veritatis"  
Monterrey, N.L.

Dr. med. Minerva Gómez Flores  
Coordinadora de Enseñanza de Posgrado del  
Programa de Especialización en Dermatología  
Hospital Universitario "Dr. José E. González"

**SERVICIO DE DERMATOLOGÍA**

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,  
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407  
[www.dermatologiauanl.com](http://www.dermatologiauanl.com)



## Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 12-dic.-2022 10:08 a. m. CST

Identificador: 1979205484

Número de palabras: 6638

Entregado: 1

Índice de similitud

16%

Similitud según fuente

Internet Sources:	16%
Publicaciones:	3%
Trabajos del estudiante:	1%

### AISLAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE MICOBACTERIAS ATÍPICAS EN CUERPOS DE AGUA DE

MONTERREY, NUEVO LEÓN Por

Fanny Cecilia Cordero Martinez

8% match (Internet desde 02-ago.-2021)

<https://revistasojs.ucaldas.edu.co/index.php/biosalud/article/download/11/4>

1% match (trabajos de los estudiantes desde 25-nov.-2022)

[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2022-11-25](#)

1% match (trabajos de los estudiantes desde 19-sept.-2016)

[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2016-09-19](#)

1% match (Internet desde 26-sept.-2022)

[https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182019000600778&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182019000600778&script=sci_arttext)

1% match (Internet desde 11-nov.-2022)

[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/508316/AE\\_MESOTERAPIA\\_24102019.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/508316/AE_MESOTERAPIA_24102019.pdf)

1% match (Fernando Valdés, Ana Cid. "Micobacterias atípicas", Actas Dermo-Sifiliográficas, 2004)

[Fernando Valdés, Ana Cid. "Micobacterias atípicas", Actas Dermo-Sifiliográficas, 2004](#)

1% match (Internet desde 21-jul.-2022)

[https://nanopdf.com/download/revision-micobacterias-atipicas\\_pdf](https://nanopdf.com/download/revision-micobacterias-atipicas_pdf)

1% match (Internet desde 09-mar.-2020)

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-888X2019000100108&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-888X2019000100108&script=sci_arttext)

1% match (Internet desde 24-nov.-2022)

<https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2019/ei194c.pdf>

1

"Aislamiento y caracterización genética de micobacterias atípicas en cuerpos de agua de Monterrey, Nuevo León"

A mi directora de tesis, la Dra. Carmen Molina, por su guía, colaboración, disposición, y paciencia durante mi estancia en el laboratorio de Dermatología. Gracias por todas sus enseñanzas estos 4 años, por su apoyo incondicional en este trabajo; siempre la recordaré con mucho cariño. A mis co-directores, el Dr. Lucio Vera y el Dr. Jorge Ocampo, gracias por su paciencia, su tiempo, y sus enseñanzas. A todos los compañeros del laboratorio de Dermatología: Mayra, Anabel, Wendy, Diego, Alex, Dariela, y Carlos, gracias por su paciencia y su apoyo a lo largo de mi estancia con ustedes, me dio mucho gusto poder compartir y aprender de ustedes también. A Dulce Manzanares, estudiante de Medicina y miembro de la Incubadora que me apoyo mucho con la estadística. A Emma, Vale, Gis, Mich y Moly, quienes se convirtieron en estos cuatro años en mi segunda familia, vivimos un sinfín de

**“Aislamiento y caracterización genética de micobacterias atípicas en  
cuerpos de agua de Monterrey, Nuevo León”**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dra. Carmen A. Molina Torres**  
**Directora de Tesis**



---

**Dr. Sc. Lucio Vera Cabrera**  
**Co-director de Tesis**



---

**Dr. med. Jorge Ocampo Candiani**  
**Co-director de Tesis**  
**Jefe del Servicio de Dermatología**



---

**Dra. med. Minerva Gómez Flores**  
**Coordinador de Enseñanza**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE MEDICINA



**“AISLAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE  
MICOBACTERIAS ATÍPICAS EN CUERPOS DE AGUA DE  
MONTERREY, NUEVO LEÓN”**

POR

DRA. FANNY CECILIA CORDERO MARTÍNEZ

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER

EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DICIEMBRE 2022

**“Aislamiento y caracterización genética de micobacterias atípicas en  
cuerpos de agua de Monterrey, Nuevo León”**

**Aprobación de la tesis:**

---

**Dra. Carmen A Molina Torres  
Directora de Tesis**

---

**Dr. Sc. Lucio Vera Cabrera  
Co-director de Tesis**

---

**Dr. med. Jorge Ocampo Candiani  
Co-director de Tesis  
Jefe del Servicio de Dermatología**

---

**Dra. med. Minerva Gómez Flores  
Coordinador de Enseñanza**

---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a mis padres, quienes han sido mi pilar y ejemplo a lo largo de la vida, me han apoyado en cada uno de mis pasos, y siempre han estado felices de verme alcanzar todos mis sueños y metas. Este logro es para ustedes, espero poder retribuirles todo lo que han dado por mi y mi hermana.

A mi hermana Diana, quien es además mi mejor amiga y consejera. Gracias por todo tu amor y apoyo.

A mis familiares y amigos, por todos los buenos momentos que hemos compartido juntos.

A Dios por permitirme estar con vida y salud para lograr esta meta.

## AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis, la Dra. Carmen Molina, por su guía, colaboración, disposición, y paciencia durante mi estancia en el laboratorio de Dermatología. Gracias por todas sus enseñanzas estos 4 años, por su apoyo incondicional en este trabajo; siempre la recordaré con mucho cariño.

A mis co-directores, el Dr. Lucio Vera y el Dr. Jorge Ocampo, gracias por su paciencia, su tiempo, y sus enseñanzas.

A todos los compañeros del laboratorio de Dermatología: Dariela, Alex, Mayra, Anabel, Wendy, Diego, y Carlos, gracias por su paciencia y su apoyo a lo largo de mi estancia con ustedes, me dio mucho gusto poder compartir y aprender de ustedes también.

A Dulce Manzanares, estudiante de Medicina y miembro de la Incubadora que me apoyo mucho con la estadística.

A Emma, Vale, Gis, Mich y Moly, quienes se convirtieron en estos cuatro años en mi segunda familia, vivimos un sinfín de momentos juntos que quedaran en mi memoria y corazón siempre.

A mis maestros y a todo el personal del Servicio de Dermatología, quienes día a día me ayudaron en mi formación. Gracias por todo.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Capítulo</b>	<b>Página</b>
Capítulo I	
1. RESUMEN.....	10
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	11
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	27
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.....	28
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	29

Capítulo VI

6. RESULTADOS.....35

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN.....38

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN.....43

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA.....44

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....51

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
Tabla 1. Enfermedades asociadas a MNT.....	13
Tabla 2. Guía para el manejo de infecciones por MNT.....	21
Tabla 3. Especies de MNT aisladas por municipio en Monterrey y área Metropolitana...	36

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
Figura 1. Placas, nódulos y cicatrices asociadas a infección por MNT.....	14
Figura 2. Nódulos con disposición esporotricoide por <i>Mycobacterium marinum</i> .....	16
Figura 3. Enfermedad pulmonar por <i>Mycobacterium abscessus</i> .....	17
Figura 4. Equipo para recolección y filtrado de las muestras.....	29
Figura 5. Crecimiento de colonias de MNT en medio M7H10.....	30
Figura 6. BAAR con tinción ZN.....	31
Figura 7. Gel de agarosa revelado para hsp65.....	33
Figura 8. Gel de agarosa revelado para las enzimas de restricción.....	34
Figura 9. Número de casos de aislamiento de MNT por municipios.....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>MNT</b>	Micobacterias no tuberculosas
<b>MAC</b>	Complejo Mycobacterium avium
<b>VIH</b>	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>MABC</b>	Complejo Mycobacterium abscessus
<b>CONAVE</b>	Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica
<b>TMP/SMX</b>	Trimetroprima-sulfametoxazol
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>ZN</b>	Ziehl Neelsen
<b>BAAR</b>	Bacterias ácido-alcohol resistentes
<b>VO</b>	Vía oral
<b>M7H10</b>	Medio de cultivo Middlebrook 7H10
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>CDMX</b>	Ciudad de México

## CAPÍTULO I

### RESUMEN

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) incluyen aquellas micobacterias fuera del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. En general se acepta que la exposición ambiental, particularmente al agua, es la fuente principal de la mayoría de las infecciones humanas causadas por micobacterias no tuberculosas y que estas son ubicuas y pueden aislarse de diferentes cuerpos de agua. La exposición cutánea a MNT resultante de abrasiones en la piel o la penetración a través de algún trauma (p. ej. inyecciones, piercing, acupuntura, tratamiento quirúrgico), puede producir una infección cutánea que a menudo requiere tratamiento con una combinación de antibióticos durante varios meses.

Estas infecciones en piel y tejidos blandos pueden afectar a pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes, y tienen presentaciones clínicas diversas que varían de un individuo a otro; se requiere de una buena historia clínica, así como muestras del tejido afectado para cultivo, histología y técnicas moleculares para llegar a un correcto diagnóstico.

Debido al repunte de infecciones por micobacterias atípicas asociadas a mesoterapia, tatuajes, y otros procedimientos médico-estéticos, se pretende aislar y caracterizar genéticamente diferentes especies de micobacterias atípicas presentes en cuerpos de agua potable de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, así como de su área Metropolitana.

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

#### Introducción

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) incluyen aquellas micobacterias fuera del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. En 1950, los investigadores Timpe y Runyon propusieron una clasificación útil para el género *Mycobacterium* de acuerdo con su velocidad de crecimiento y producción de pigmento en la oscuridad o por exposición a la luz. Se clasifican en: fotocromógenos, especies que producen pigmentos (cristales amarillos de caroteno por exposición a la luz, aunque no lo generan en la oscuridad); escotocromógenos, los organismos desarrollan un pigmento amarillo brillante en la luz y en la oscuridad; no fotocromógenos, que incluyen especies que producen pequeñas cantidades de pigmento amarillo pálido (sin embargo si son expuestas a la luz brillante no intensifican su coloración); y finalmente las micobacterias de crecimiento rápido.<sup>1</sup>

A su vez, por su significancia clínica se pueden clasificar en 3 grupos: el primero incluye patógenos obligados en humanos y animales como *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. mungi*); *M. leprae*; *M. lepraemurium* y *avium paratuberculosis*; el segundo grupo incluye micobacterias potencialmente patógenas a humanos y animales (micobacterias oportunistas) como *M. ulcerans*; *M. leprae* y *M. lepraemurium*; por último, el tercer grupo abarca especies saprófitas, no patógenas o solo “excepcionalmente patógenas”, a estas pertenecen las MNT que pueden ser de crecimiento lento (> 7 días), o bien, de crecimiento rápido (<7 días).<sup>2</sup>

En general se acepta que la exposición ambiental, particularmente al agua, es la fuente principal de la mayoría de las infecciones humanas causadas por micobacterias no tuberculosas.<sup>3</sup> Estas especies son ubicuas y pueden aislarse de una amplia variedad de ecosistemas acuáticos, incluyendo agua natural, aguas residuales, agua potable, agua de áreas recreativas, agua industrial, y en sistemas de distribución de agua potable en edificios, casas, e incluso hospitales. <sup>1,4,5</sup>

La exposición cutánea a MNT resultante de abrasiones en la piel o la penetración a través de algún trauma (p. ej. inyecciones, piercing, acupuntura, tratamiento quirúrgico), puede producir una infección cutánea que a menudo requiere tratamiento con una combinación de antibióticos durante varios meses. En recientes años, varios brotes de infecciones por MNT asociados con aplicación de tatuajes han sido reportados en la literatura; así como reportes por diversos procedimientos estéticos. <sup>6,7,12</sup>

## **Epidemiología**

Se ha informado que el agua es uno de los depósitos más importantes de MNT; por lo tanto, las personas están expuestas a las micobacterias al beber, ducharse, o estar en contacto con cuerpos de agua.<sup>8</sup> Incluso algunos estudios también han demostrado que el agua potable puede ser una fuente de infección.<sup>9</sup>

En la Ciudad de México se ha reportado que el suministro público de agua potable alberga MNT.<sup>10</sup> Otro estudio demostró que el 29.7% de las muestras colectadas de agua potable de 12 municipios de la misma ciudad, también esta contaminada con MNT en concentraciones de 1-14 UFC/500mL.<sup>11</sup>

Las infecciones por MNT en la actualidad han ido en aumento, ya que diversos procedimientos estéticos como la liposucción, injerto de grasa autóloga, aumento de senos, abdominoplastia, y mesoterapia han ganado popularidad.<sup>12</sup> Se asocian a técnicas inadecuadas con el empleo de agua no estéril colonizada con estos microorganismos; también se debe tomar en cuenta el lugar donde se realizan, ya que se ha reportado alta incidencia en zonas de turismo con fines médicos como República Dominicana.<sup>13</sup>

### Cuadro clínico

Las formas clínicas de presentación de las micobacterias atípicas son la enfermedad pulmonar, la linfadenitis, la infección de catéteres, la afectación esquelética, la enfermedad diseminada y las infecciones de piel y tejidos blandos. (Tabla 1) Los factores de riesgo asociados son el tabaquismo (66 %), la enfermedad pulmonar crónica (42 %), la infección por VIH (26 %), y el alcoholismo (20 %).<sup>29</sup>

<b>Enfermedad</b>	<b>MNT asociadas</b>
Broncopulmonar crónica	<i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>
Linfadenitis	<i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. scrofulaceum</i>
Esquelética	<i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. chelonae</i>
Infección diseminada	VIH (+): <i>M. avium</i> , <i>M. kansasii</i> VIH (-): <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>
Infección de catéteres	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>
Piel y tejidos blandos	<i>M. marinum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. kansasii</i> <i>M. simiae</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. szulgai</i>

**Tabla 1. Enfermedades asociadas a MNT<sup>29</sup>**

La mesoterapia se a asociado con infecciones por MNT; estos procedimientos no siempre se realizan siguiendo estándares de seguridad e higiene, e incluso son realizados por personal no médico en lugares sin registro sanitario.<sup>14</sup> En Francia se diagnosticaron 10 casos de infecciones subcutáneas graves por *M. chelonae*, uno por *M. frederiksbergense*, y otro por ambas micobacterias, asociados al agua corriente de la habitación donde se realizó la técnica de mesoterapia.<sup>15</sup> Recientemente, un equipo de dermatólogos en la Ciudad de México publicó una serie de 6 casos de mujeres quienes, tras la aplicación mediante mesoterapia con plasma rico en plaquetas, así como de un material de relleno intradérmico de origen desconocido, desarrollaron una infección en los sitios de inyección asociada a *Mycobacterium massiliense*.<sup>16</sup> (Figura 1)



**Figura 1. Placas, nódulos y cicatrices asociadas a infección por MNT<sup>16</sup>**

Otra micobacteria de rápido crecimiento que se ha asociado a mesoterapia y otros procedimientos cosméticos sin un adecuado proceso de esterilización es *M. chelonae*.<sup>17</sup>

Estas infecciones en piel y tejidos blandos pueden afectar a pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes, y tienen presentaciones clínicas diversas; se requiere de una buena historia clínica, así como muestras del tejido afectado para cultivo, histología y técnicas moleculares para llegar a un correcto diagnóstico.<sup>18</sup>

Junto con *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae*, los miembros del complejo *M. abscessus* (*M. abscessus*, *Mycobacterium massiliense* y *Mycobacterium bolletii*) son las principales micobacterias no tuberculosas asociadas con afectación cutánea. Las manifestaciones clínicas de afectación cutánea incluyen celulitis, lesiones papulares, nódulos con decoloración púrpura, abscesos, nódulos subcutáneos, y ulceraciones.<sup>19</sup>

*M. haemophilum* se ha asociado con infecciones subcutáneas, linfadenitis, artritis séptica, osteomielitis, neumonitis y enfermedad diseminada en individuos inmunocomprometidos. Las manifestaciones cutáneas incluyen múltiples pápulas, placas, o nódulos eritematosos o violáceos, que a veces evolucionan a abscesos necróticos y úlceras profundas.<sup>20</sup>

La exposición a agua salada o aguas residuales se asocia a infecciones por *M. marinum*, micobacteria responsable del "granuloma de las peceras". Clínicamente se aprecia una pápula o nódulo solitario que puede ulcerarse y luego diseminarse en un patrón esporotricoide, generalmente afecta extremidades, y en pacientes inmunocomprometidos puede involucrar tejidos profundos.<sup>21</sup> (Figura 2)



**Figura 2. Nódulos con disposición esporotricóide por *Mycobacterium marinum***

Existen algunos reportes de infecciones cutáneas causadas por el complejo MAC secundarias a procedimientos quirúrgicos y estéticos. El espectro de manifestaciones clínicas incluye lesiones papulares, nodulares con un patrón esporotricóide, úlceras verrugosas, seudotumores inflamatorios, y abscesos fríos.<sup>22</sup>

Aproximadamente el 90% de las infecciones por MNT involucran el sistema pulmonar; por lo que se debe tomar en cuenta con un cuadro respiratorio aunado a datos radiológicos compatibles como opacidades nodulares o cavernas, presencia de bronquiectasias acompañadas por pequeños nódulos múltiples, además de cultivos positivos para estos microorganismos obtenidos de muestras de esputo lavado bronquial o biopsia pulmonar. (Figura 3)

El aislamiento de especies del complejo MAC, MABC, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi* y *M. szulgai* de muestras respiratorias indica una probabilidad alta de enfermedad pulmonar por MNT; mientras que las especies menos virulentas, como *M. gordonae*, *M. terrae* y *M. fortuitum complex*, suelen ser contaminantes.<sup>23</sup>



**Figura 3. Enfermedad pulmonar por *Mycobacterium abscessus*<sup>23</sup>**

El uso cada vez mayor de medicamentos inmunosupresores, como los biológicos anti-TNF, los pacientes con infección por VIH, y los pacientes sometidos a trasplantes de células madre y órganos sólidos, representan un número creciente de personas en riesgo de desarrollar infecciones por MNT. Las manifestaciones extra-pulmonares, incluida la enfermedad diseminada, las manifestaciones cutáneas, y las relacionadas con catéteres infectados son más frecuentes en esta población. El complejo MAC sigue siendo el agente más comúnmente aislado en todos los sitios; pero *M. abscessus*, *M. chelonae* y *M. fortuitum*, son también responsables de infecciones cutáneas y relacionadas a catéter en estos pacientes.<sup>24</sup>

## Diagnóstico

### Medio de cultivo

Tanto los medios líquidos como los sólidos se utilizan para el cultivo de micobacterias. Los cultivos en medios sólidos permiten la observación de la morfología de la colonia, las tasas de crecimiento, la categorización de especies según la pigmentación y la cuantificación del organismo infectante. Los sistemas líquidos son más sensibles y reducen el retraso en la detección de MNT, pero son propensos a la contaminación por otros microorganismos y al crecimiento excesivo de bacterias.<sup>23</sup> Estudios previos han demostrado aislamiento de MNT de diferentes fuentes de agua y su crecimiento en los medios de cultivo Ogawa, Löwenstein-Jensen, Middlebrook 7H11, Stonebrink, Middlebrook 7H10, y medio de yema de huevo de Herrold con y sin micobactina.<sup>1, 3, 30, 31</sup>

### Tinción Ziehl Neelsen

Es una tinción rápida y económica, usada para la identificación de BAAR. Sin embargo, la tinción ZN no puede diferenciar entre *Mycobacterium tuberculosis* y MNT.<sup>23</sup>

### Pruebas fenotípicas

El reconocimiento tradicional de las MNT se basa en el análisis de ciertas características fenotípicas (biológicas y bioquímicas) tales como la velocidad de crecimiento, la producción de pigmento y la actividad de ciertas enzimas. Muchas de esas técnicas requieren de algunas semanas, por lo que no es posible en determinados casos la diferenciación entre los miembros pertenecientes a un mismo complejo de micobacterias.

Las pruebas como niacina positivas, reducción de nitritos y la prueba de catalasa termolábil, son útiles para el complejo tuberculosis.

Las pruebas bioquímicas son de utilidad para la identificación de algunas especies, sin embargo suelen ser incompletas debido a la falta de disponibilidad de un número suficiente de ensayos discriminatorios para identificar todas las especies; siendo las herramientas moleculares las más apropiadas y rápidas.<sup>1</sup>

### Pruebas moleculares

El método de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-RFLP) es uno de los métodos moleculares económicos y fáciles de aplicar. Con el método PCR-RFLP de hsp65 una determinada región del gen hsp65 de micobacterias se reproduce y se corta con enzimas de restricción, y los patrones de bandas obtenidos se comparan con la especie de referencia en algoritmos de detección de especies.<sup>35</sup>

Una dificultad importante con este método es que cuando se evalúa con electroforesis en gel de agarosa, la distinción entre las bandas de casi el mismo tamaño es bastante difícil de hacer y las bandas menores de 60 pares de bases no se pueden usar en la distinción entre especies de micobacterias.<sup>36</sup>

Dentro del genoma de las micobacterias existen regiones bien conservadas de ADN, específicas de género que flanquean regiones hipervariables determinadas de especie. Las regiones más empleadas y amplificadas en tuberculosis han sido las regiones de la subunidad ribosómica IS6110 y 16S rRNA. Existen otras regiones empleadas para la tipificación como son: rpoB que codifica la subunidad  $\beta$  de RNA polimerasa; el recA gen y el gen hsp65 que codifica una proteína en las micobacterias de 65KDa. Esta es una proteína de choque térmico: 65kDa contiene epítopes que son comunes a diversas especies de micobacterias.<sup>1</sup>

En la última década, el uso PCR y la secuenciación del gen 16S rRNA ha jugado un papel central en el descubrimiento de nuevas bacterias. Sin embargo, este marcador genético también tiene limitaciones; tiene secuencias muy similares y a veces las mismas en varias especies de micobacterias, especialmente en las micobacterias de crecimiento rápido. Además, se pueden encontrar dos copias del gen 16S rRNA (con diferentes secuencias) en la misma micobacteria.<sup>8</sup> El gen hsp65 que codifica una proteína en las micobacterias de 65KDa. Esta es una proteína de choque térmico: 65kDa contiene epítopes que son comunes a diversas especies de micobacterias.

Por tanto, es viable el uso de la secuenciación del gen hsp65 para identificar micobacterias y analizar su variabilidad genética.<sup>1</sup> Este marcador genético ha sido una mejor herramienta de identificación de micobacterias y tiene el potencial de ser preciso, confiable y eficaz para la identificación de micobacterias de crecimiento rápido aisladas de muestras clínicas y del medio ambiente.<sup>1,8</sup>

## **Tratamiento**

La piedra angular en el tratamiento de infecciones por MNT es el uso de antibióticos por periodos largos. El tratamiento debe iniciarse de forma empírica para evitar secuelas, incluso antes de contar con el diagnóstico definitivo de infección por MNT. Para infecciones localizadas de piel y tejidos blandos, 4-6 meses de 2 antibióticos orales diferentes son el estándar de oro.

Para infecciones severas y extensas, se debe prescribir claritromicina o azitromicina al menos 2 semanas junto con 2 de los siguientes medicamentos parenterales: amikacina 7-10 mg/kg

al día, imipenem 1 g dos veces al día, o cefoxitina 8-12 g/día; posteriormente, los antibióticos orales deben continuarse por una duración mínima de 4-6 meses. (Tabla 2)

Las intervenciones quirúrgicas suelen ser complementarias a los antimicrobianos, sobre todo en material de relleno o implantes infectados. <sup>12</sup>

<b>Infecciones localizadas de piel y tejidos blandos</b>	<b>Infecciones severas y extensas de piel y tejidos blandos</b>
Combinación de 2 de los siguientes medicamentos VO por 4-6 meses: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Claritromicina 500 mg 2 veces/día</li> <li>- Azitromicina 250-500 mg/día</li> <li>- Levofloxacino 500 mg/día</li> <li>- TMP/SMX 800/160 mg 2 veces/día</li> <li>- Doxiciclina 100-200 mg/día</li> </ul> *Ajustar al contar con sensibilidad y susceptibilidad a antibióticos *	Claritromicina o azitromicina VO al menos 2 semanas + 2 de los siguientes medicamentos parenterales: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Amikacina 7-10mg/kg/día</li> <li>-Imipenem 1 g 2 veces/día</li> <li>-Cefoxitina 8-12 g/día, dividir en 2-3 dosis</li> </ul> *Ajustar al contar con sensibilidad y susceptibilidad a antibióticos*
Drenaje quirúrgico, desbridamiento y remoción de material externo si es necesario.	Drenaje quirúrgico, desbridamiento y remoción de material externo si es necesario.
Si no hay mejoría clínica o hay extensión tratar como infección severa.	Continuar al menos 4-6 meses con antibióticos orales.

**Tabla 2. Guía para el manejo de infecciones por MNT<sup>12</sup>**

## Antecedentes

El 14 de octubre de 2019, infectólogos y dermatólogos de práctica privada en la Ciudad de México, dieron a conocer casos con lesiones nodulares cutáneas, abscesos y reacciones granulomatosas, asociadas al uso de productos de mesoterapia. La revisión bibliográfica explica que se describen con frecuencia reacciones granulomatosas posteriores a la aplicación de sustancias como fosfatidilcolina, deoxicolato, buflomedil, silica o L-carnitina, asociado a infecciones cutáneas por MNT. Las especies de micobacterias aisladas, relacionadas con la aplicación de mesoterapia son: *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium abscessus*. Por lo anterior, el CONAVE emitió un aviso epidemiológico el 24 de octubre de 2019.<sup>25</sup>

En los últimos 3 años además existen varios reportes de caso de infecciones por micobacterias atípicas en la literatura. En la mayoría de ellos, los pacientes adquieren la infección por medio de procedimientos médico-estéticos: desde mesoterapia hasta procedimientos quirúrgicos.<sup>16</sup> En un grupo de hospitales privados de la Ciudad de México describieron 12 casos de infección por *Mycobacterium fortuitum* en cirugía plástica, asociados a procedimientos estéticos con colocación de material protésico, en donde el tratamiento antibiótico se realizó con claritromicina 500 mg cada 12 horas y levofloxacino 500 mg cada 24 horas, durante 12 semanas, asociado al retiro de material protésico infectado con una respuesta adecuada en todos los pacientes.<sup>26</sup>

De igual forma se han descrito presentaciones excepcionales de este tipo de infección cutánea; se comunicó el caso de una paciente femenina de 67 años con abscesos y gomas que seguían un trayecto linfangítico en el brazo izquierdo con infección por *Mycobacterium abscessus* secundaria a rasguño de un gato.<sup>27</sup> También, se reportó el caso de una infección tipo esporotricoides por *M. abscessus* en un paciente masculino de 35 años que recibió de tratamiento TMP/SMX 160 mg/800 mg dos veces al día y minociclina 100 mg al día, con una respuesta adecuada al mes.<sup>28</sup>

Lo anterior recalca la importancia de estas enfermedades producidas por micobacterias atípicas que representan un reto tanto en su diagnóstico por las diversas manifestaciones clínicas que pueden ocasionar en el huésped; como en su tratamiento por las diversas combinaciones de antibióticos por largos periodos de tiempo que se requieren para resolverlas.

En la literatura existen estudios previos en los cuales se han aislado MNT de diferentes fuentes de agua. Es evidente que los valores de cloro libre en el agua no son adecuados para el control de las MNT; en Bahía Blanca, Argentina lograron aislar micobacterias saprófitas tales como *M. gordonae*, *M. frederiksbergense*, *M. peregrinum*, y *M. chubuense*; al igual que una potencial patógena como *M. fortuitum* del sistema de agua potable de la ciudad.<sup>30</sup> También se ha reportado aislamiento de especies potencialmente patógenas como *M. chelonae*, *M. abscessus*, y *M. fortuitum* en botellas de agua obtenidas de plantas purificadoras en la CDMX.<sup>31</sup>

En Michoacán también se ha reportado aislamiento de MNT en plantas purificadoras de agua; de las 20 plantas muestreadas, 5 mostraron crecimiento de MNT: *M. porcinum* ( $n=2$ ),

*M. fortuitum* (n=1), *M. conceptense* (n=1), y *Mycobacterium sp.* (n = 1) <sup>37</sup> Otro estudio examinó la frecuencia de aparición de MNT en muestras de agua potable del grifo de la cocina en diferentes hogares de la Ciudad de México; logrando aislar en 16% de las muestras (19/120) especies como *M. mucogenicum*, *M. porcinum*, *M. avium*, *M. gordonae*, *M. cosmeticum*, y *M. fortuitum*.<sup>38</sup> También se han aislado las especies *M. nonchromogenicum*, *M. arupense*, y *M. peregrinum* del sistema de suministro de agua potable de la CDMX. <sup>39</sup>

Un hospital de trauma en la Ciudad de México evidenció la presencia de MNT en su sistema de agua potable en el 24,8% (36/69 muestras); las especies aisladas fueron: *M. mucogenicum* (n=29), *M. rhodesiae* (n=2), *M. peregrinum* (n=1), *M. fortuitum* (n=1), y *Mycobacterium spp.* (n=3).<sup>40</sup>

Por último, también se ha reportado la presencia de MNT en sitios arqueológicos de México. De las 45 cepas de micobacterias aisladas 21 correspondieron a *M. chelonae*; siete, *M. abscessus*; cinco, *M. flavescens*; cuatro, *M. alvei*; dos, *M. fortuitum*; y seis quedaron como *Mycobacterium sp.* La mayoría de las micobacterias no tuberculosas surgieron de dos de las zonas arqueológicas: 25 de Guachimontones (Jalisco) y 13 de Atetelco (Estado de México).

41

Este es el primer estudio que busca aislar y caracterizar genéticamente micobacterias atípicas en cuerpos de agua del estado de Nuevo León.

## CAPÍTULO III

### HIPÓTESIS

#### **Justificación**

Se ha informado que el agua es uno de los depósitos más importantes de MNT; por lo tanto, las personas están expuestas a las micobacterias al beber, ducharse, o estar en contacto con cuerpos de agua.<sup>8</sup> Incluso algunos estudios también han demostrado que el agua potable puede ser una fuente de infección.<sup>9</sup>

Debido al repunte de infecciones por micobacterias atípicas asociadas a mesoterapia, tatuajes, y otros procedimientos médico- estéticos, se pretende aislar y caracterizar genéticamente diferentes especies de micobacterias atípicas presentes en cuerpos de agua de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, y su área Metropolitana.

Los pacientes portadores de esta infección pueden desarrollar cuadros clínicos y características dermatológicas que varían dependiendo del individuo y la micobacteria causante de la infección. Sin embargo su presencia es muy pocas veces sospechada, llevando a un diagnóstico y tratamiento erróneos que conlleva a un avance de la enfermedad. Ahí radica la importancia del reconocimiento de las micobacterias en un compuesto tan elemental para la vida como lo es el agua, ya que el tener en cuenta su existencia nos llevará a tener mayores precauciones sobre la exposición diaria a la misma en todo tipo de procedimientos médicos.

**Pregunta de investigación:**

¿Hay micobacterias atípicas en los cuerpos de agua de la ciudad de Monterrey Nuevo León y su área Metropolitana?

## **Hipótesis**

Los cuerpos de agua de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, y su área Metropolitana albergan diferentes especies de micobacterias atípicas, representando una importante vía de transmisión de las enfermedades ocasionadas por las mismas.

## **CAPÍTULO IV**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Aislar y caracterizar genéticamente especies de micobacterias atípicas presentes en cuerpos de agua de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, y área Metropolitana.

#### **Objetivos específicos**

1. Colectar agua de distintos cuerpos de agua de la ciudad y realizar cultivo para el aislamiento de micobacterias no tuberculosas.
2. Realizar la identificación de las micobacterias atípicas aisladas mediante técnicas moleculares.
3. Realizar un mapa de Monterrey y su área Metropolitana señalando las fuentes de micobacterias atípicas encontradas durante este estudio.

#### **Metas**

1. Obtener diferentes muestras de agua de diferentes colonias de Monterrey y área Metropolitana que pudieran ser potenciales fuentes de aislamiento de diferentes especies de micobacterias atípicas.
2. Identificar las áreas de Monterrey, Nuevo León, y área Metropolitana donde se aislen micobacterias atípicas potencialmente patógenas para el ser humano.

## CAPÍTULO V MATERIAL Y MÉTODOS

### **Recolección de muestras y filtrado al vacío**

Se recolectaron muestras de 1000 mL de agua en recipientes estériles. Las fuentes de donde se obtuvieron las muestras de agua fueron de la red municipal de agua potable en Monterrey y municipios del área metropolitana; también se tomaron algunas muestras de ríos cercanos. Se procedió a la filtración de los 1000 mL de la muestra de agua recolectada a través de un equipo de filtrado al vacío con membrana desechable con poro de 0.45 micras. (Figura 4). Todo el procedimiento se realizó dentro de cabina de seguridad microbiológica Nivel II.



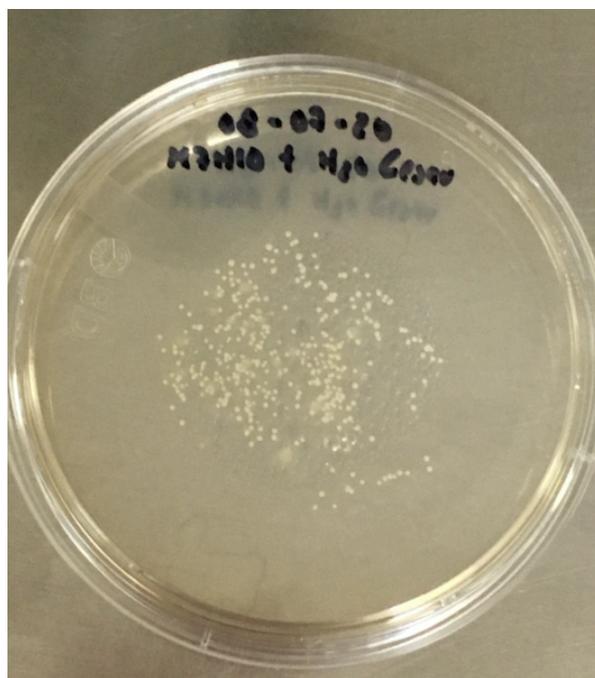
**Figura 4. Equipo para recolección y filtrado de las muestras**

Posteriormente, con ayuda de una pinza estéril se colocaba la membrana a forma de impronta en una caja de Petri con el medio de cultivo Middlebrook 7H10 adicionado con antibióticos (poner aquí cuales antibióticos y la concentración usada de cada uno de ellos).

Se etiquetaba la muestra procesada y se colocaba la caja de Petri en la incubadora a 35 °C.

### **Medio de cultivo**

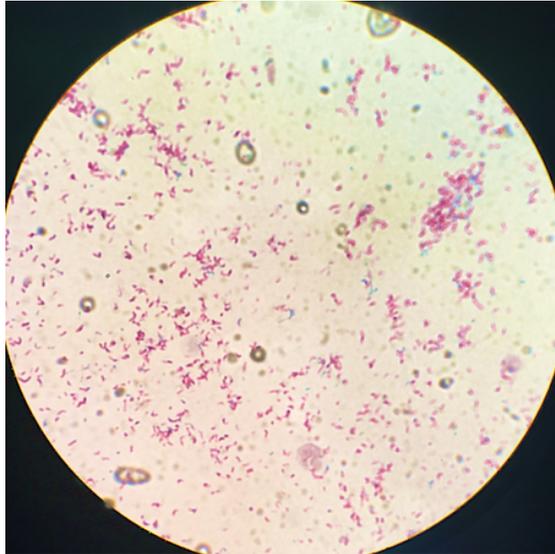
El medio de cultivo Middlebrook 7H10 se preparó siguiendo el instructivo del laboratorio, adicionando OADC y antibióticos; requirió de esterilización a 121°C por 10 min. Se vigilaban las placas de Petri cada semana para observar crecimiento de colonias, las cuales eran redondeadas, pequeñas, y blanquecinas. (Figura 5)



**Figura 5. Crecimiento de colonias de MNT en medio M7H10**

### **Tinción ZN y almacenamiento de MNT aisladas**

Cuando se observaba crecimiento en las placas de Petri, se tomaba una colonia con ayuda de un asa de metal estéril. Posteriormente se fijaba la muestra en un portaobjetos y se realizaba la tinción ZN para buscar BAAR. (Figura 6)



**Figura 6. BAAR con tinción ZN**

Las muestras positivas para la tinción ZN fueron aisladas en un tubo Eppendorf de 2mL, al cual se le agregaron 500  $\mu$ L de buffer TE. Se colocó también un fragmento de cada colonia en un microvial de 2 mL, al cual se agregó 1 mL de medio de conservación.

Se resguardaron las muestras etiquetadas en el congelador de muestras biológicas del laboratorio para el análisis molecular posterior.

### **Análisis molecular**

#### **Extracción del ADN**

Para la extracción del ADN de las MNT aisladas se siguió el protocolo descrito por Samira Mohammadi y colaboradores, el cual utiliza CTAB y cloroformo para la lisis de las paredes

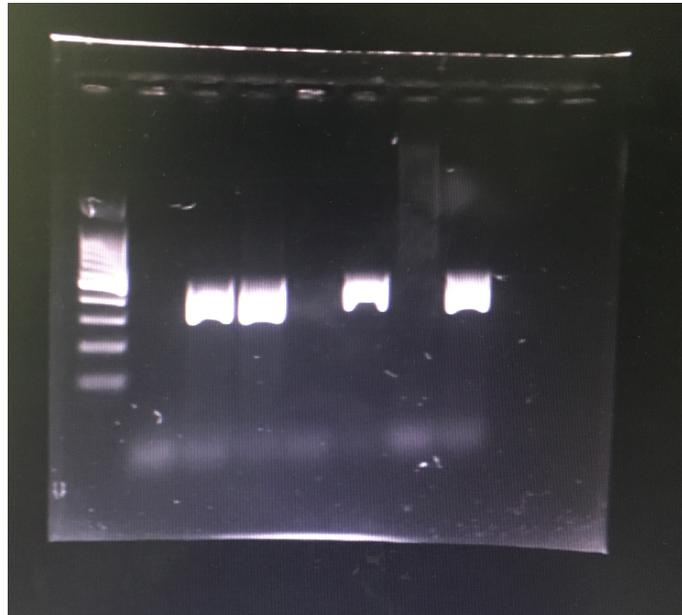
celulares de las MNT. <sup>32</sup> Las muestras de micobacterias aisladas se pusieron en el Termomixer a 65°C por 30 min; luego se agregó lisozima 50 µL y se dejó a 37°C en el Termomixer toda 1 noche. A cada muestra de micobacterias agregamos 70 µL de SDS 10% y 6 µL de proteinasa K; se invirtieron 20 veces cada muestra para mezclar, y se colocaron en Termomixer a 65°C por 10 min. Luego agregamos 100 µL de NaCl 5M a cada muestra y mezclamos 20 veces. Pre calentamos solución CTAB a 65°C y agregamos 80 µL a cada muestra, las mezclamos bien y pusimos en Termomixer a 65°C 10 min. Agregamos 700 µL de mezcla de cloroformo/alcohol isoamílico a cada muestra, pusimos en vórtex 10 segundos, y luego en la centrifuga a 12 000 rcf por 5 min. Tomamos tubos Eppendorf de 2 mL para transferir 50 µL de la capa acuosa de cada muestra centrifugada y les agregamos 500 µL de isopropanolol y mezclamos en vórtex brevemente. Dejamos muestras en congelador 1 noche y luego centrifugamos por 15 min a 12 000 rcf y descartamos el supernadante. El pellet de ADN se lavó con 1 mL de etanol al 70 %, se centrifugó durante 5 min a 14 000 g, posteriormente se descartó el supernadante y se dejó secar a temperatura ambiente durante una noche.

Se añadieron 50µL del buffer TE para poder realizar la cuantificación del ADN en el equipo NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, EUA) del laboratorio. Los valores de ADN fueron reportados en ng/µL.

#### **Análisis de polimorfismo de longitud de fragmento de restricción de PCR del gen hsp65**

El ADN bacteriano se preparó de la siguiente manera: se suspendió un bucle de bacterias en 300 ml de buffer TE (Tris 10 mM, EDTA 1 mM) y 100 ml de cuentas de vidrio lavadas con ácido (diámetro, 106 mm; Sigma, St. Louis, Mes.), calentado a 94 ° C durante 15 min, y sonificado a 35 kHz durante 15 min (sonicador en baño de agua de Ge Probe Inc., San Diego,

California). Luego 5  $\mu$ L del sobrenadante que contiene el extracto de ADN crudo se uso para PCR. La amplificación de un fragmento de 439 pb del gen hsp65 fue realizado con cebadores Tb11 (59-ACCAACGATGGTGTGT CCAT) y Tb12 (59 CTTGTCTGAACCGCATACCCT) por el método de Telenti y colaboradores.<sup>33</sup> (Figura 7)



**Figura 7. Gel de agarosa revelado para hsp65**

Posteriormente 22  $\mu$ L del producto de PCR se digirieron con las enzimas BstEII (Promega, Madison, Wis.) y HaeIII (BioLabs, Inc., Beverly, Mass.), y se cargaron 12 mL del producto digerido en un gel de agarosa 2.5 % (peso/peso\_vol) NuSieve 3: 1(FMC Bioproducts, Rockland, Maine). (Figura 8)



**Figura 8. Gel de agarosa revelado para las enzimas de restricción**

Se utilizó un marcador de 25 pb (PROMEGA, EUA) como marcador externo de tamaño molecular y se agregó después de cada seis carriles de migración para reducir los errores relacionados con la migración. Los patrones de restricción fueron videocopiados usando el software Gel-Analyst (Bioprobe Systems, Montreuil, Francia).<sup>34</sup>

### **Análisis Estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, y se reportaron valores absolutos y porcentuales para describir la frecuencia de muestras positivas en cada municipio de la Zona Metropolitana de Monterrey y el tipo de MNT encontradas. Los datos se capturaron y fueron analizados por medio del programa SPSS versión 25.

## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS

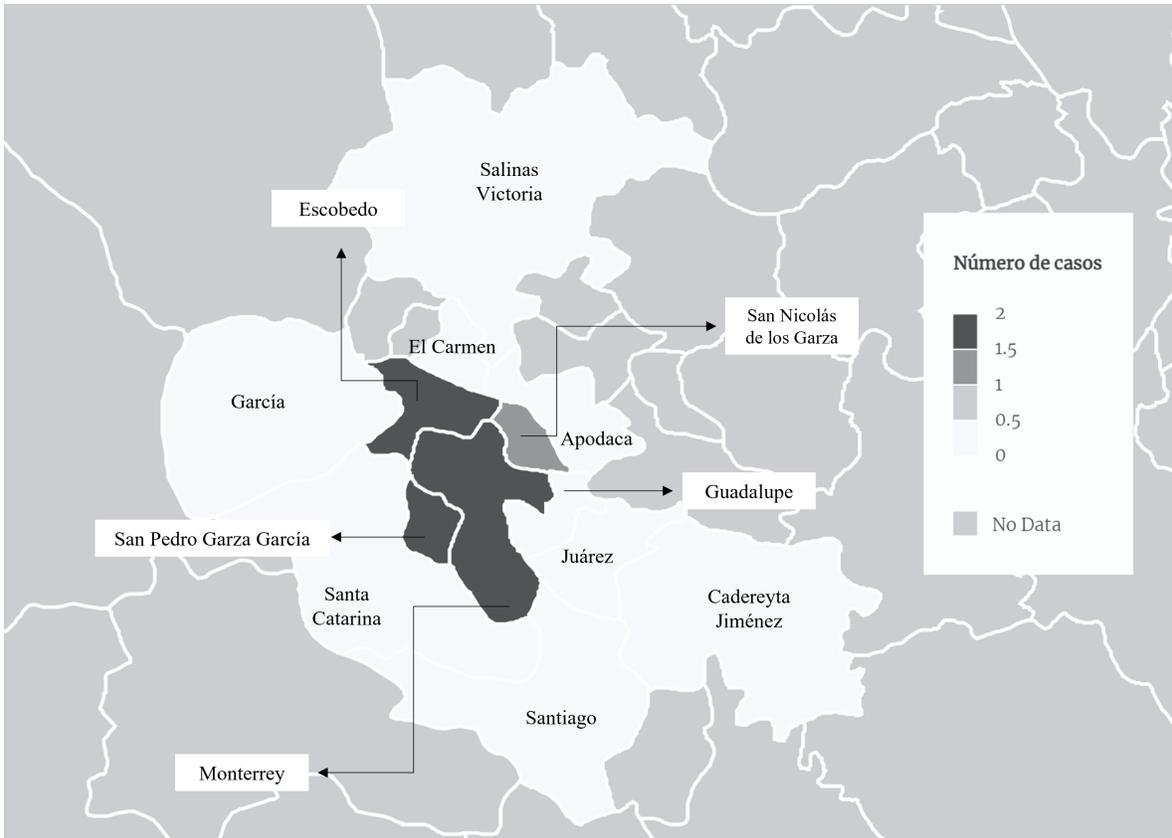
El resultado de los cultivos indica que existe colonización por MNT en algunos cuerpos de agua en el área Metropolitana.

Se analizaron 95 muestras de 10 municipios pertenecientes a la Zona Metropolitana de Monterrey. Los municipios en los que se recolectaron un mayor número de muestras fueron Monterrey (42 muestras), seguido de San Pedro Garza García (8 muestras). Sólo se aislaron MNT en 7/95 cultivos, lo que equivale al 7.4%, y en un cultivo se aislaron 2 MNT. De las 7 MNT encontradas, 3 eran especies potencialmente patógenas en humanos (1 pertenecía a *Mycobacterium fortuitum* y 2 pertenecían a *Mycobacterium chelonae*), 2 eran microbacterias de crecimiento rápido (ambas pertenecían a *Mycobacterium vaccae*) y 1 era de crecimiento lento (*Mycobacterium triviale*). Las micobacterias que se aislaron con más frecuencia fueron *Mycobacterium chelonae* (ambas crecieron en un cultivo en Escobedo, una era subespecie *abscessus* y otra subespecie *bollesi*) y *Mycobacterium vaccae* que se aisló en 2 muestras, 1 en el municipio de Monterrey y 1 en el municipio de San Pedro Garza García. (Tabla 3)

Los municipios en los que se encontraron más de 1 MNT fueron en el municipio de Escobedo ( 2 que pertenecían a *Mycobacterium chelonae* subespecie *abscessus* y subespecie *bolleti*), 2 en el municipio de San Pedro Garza García (pertenecían a *Mycobacterium vaccae* y *Mycobacterium triviale*) y 2 en el municipio de Monterrey (pertenecían a *M. kommosesense* y *M. vaccae*). (Figura 9) No se logró aislar ninguna MNT en ninguna de las 7 muestras que se tomaron de cuerpos de agua en el Hospital Universitario en el municipio de Monterrey.

		Positivo	MNT
<b>Municipio</b>	Apodaca	0	
	Escobedo	2	<i>M. chelonae</i> <i>subespecie abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>subespecie bollesi</i>
	García	0	
	Guadalupe	0	
	Juárez	0	
	Monterrey	2	<i>M. kommossesense</i> <i>M. vaccae</i>
	San Nicolás de los Garza	1	<i>M. fortuitum</i>
	San Pedro Garza García	2	<i>M. vaccae</i> <i>M. triviale</i>
	Santa Catarina	0	
	Santiago	0	
	Total	7	

**Tabla 3. Especies de MNT aisladas por municipio en Monterrey y área Metropolitana**



**Figura 9. Número de casos de aislamiento de MNT por municipios**

## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

A diferencia de *Mycobacterium tuberculosis* y *M. leprae*, la mayoría de las especies de MNT descritas hasta la fecha generalmente no se consideran patógenos humanos obligados. En determinadas circunstancias como la presencia de lesiones cutáneas, disfunciones pulmonares o inmunitarias, y enfermedades crónicas, estas micobacterias ambientales pueden causar enfermedades.<sup>5</sup>

El espectro clínico de enfermedades ocasionadas por MNT varía de acuerdo a la especie; sin embargo, éstas pueden afectar pulmones, piel y tejidos blandos, tejido óseo, tejido linfático, infectar catéteres, y generar cuadros diseminados.<sup>29</sup> Las infecciones causadas por estas especies tienden a la cronicidad y requieren de periodos prolongados de tratamiento con una combinación de múltiples antibióticos; además, suele requerirse de una alta sospecha clínica para llegar al diagnóstico en conjunto con pruebas moleculares que permitan identificar al agente causal.<sup>12</sup>

En los últimos años, se han reportado infecciones por MNT asociadas a procedimientos médico-estéticos como la mesoterapia, la liposucción, la abdominoplastía, la aplicación de implantes y rellenos.<sup>12-18</sup> Dentro de las especies patógenas más frecuentemente aisladas en estos procedimientos se encuentran: *M. abscessus* (56%), *M. chelonae* (26%), y *M. fortuitum* (10%).<sup>12</sup> Otras especies menos frecuentemente reportadas son *M. frederiksbergense*, y *M. massiliense*.<sup>15,16</sup>

También se han hecho reportes de infecciones por micobacterias atípicas asociadas a la aplicación de tatuajes.<sup>6,7</sup> Por lo anterior, los médicos debemos tener presente a estos patógenos como agentes causales emergentes en las infecciones asociadas a los diversos procedimientos.

El agua es la fuente principal de la mayoría de las infecciones humanas causadas por MNT.<sup>3</sup> La tolerancia a un amplio rango de pH y temperatura, la resistencia al cloro, y la capacidad de formar biopelículas han demostrado ser factores importantes que contribuyen a la supervivencia, colonización, y persistencia de las MNT en los diferentes sistemas de distribución de agua.<sup>8</sup> En este trabajo decidimos analizar distintas muestras de agua potable de Monterrey y el área Metropolitana para poner en evidencia la presencia de diferentes especies de micobacterias no tuberculosas tanto saprófitas como potencialmente patógenas para el ser humano. De las 95 muestras de 10 municipios diferentes, un 7,4% fueron positivas para MNT; en las especies de micobacterias que logramos aislar encontramos dos potencialmente patógenas para el ser humano: *M. abscessus* y *M. chelonae*.

En la literatura se encuentran publicados estudios donde se han logrado aislar y caracterizar genéticamente especies de MNT en la red de distribución del agua potable de ciudades como Bahía Blanca, Ciudad de México, y Morelia.<sup>30,31,37,38,39</sup> Entre las especies aisladas reportadas se encuentran saprófitas como *M. gordonae*, *M. vaccae*, *M. peregrinum*, y *M. chubuense*; así como especies potencialmente patógenas como *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. mucogenicum*, y *M. senegalense*. Por lo anterior, las MNT son consideradas como flora normal de los sistemas de distribución de agua; pueden sobrevivir, crecer y persistir allí siendo competidores efectivos en ambientes con bajo contenido de nutrientes y

desinfectados, como el agua potable.<sup>30</sup> En otras grandes ciudades como Cali (Colombia), y Michigan (Estados Unidos de América) también se han aislado MNT potencialmente patógenas para el ser humano de sus sistemas de distribución de agua potable, tales como *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. mucogenicum*, y MAC.<sup>42,43</sup>

Cabello-Vílchez y colaboradores reportaron la presencia de *M. canariasense*, *M. frederiksbergense*, *M. mucogenicum*, *M. fortuitum* y *M. chelonae* en el sistema de agua de un hospital en Lima, Perú; recalando el peligro que esto puede significar sobre todo para los pacientes hospitalizados con algún tipo de inmunosupresión por cáncer, trasplantes o cirugías oncológicas.<sup>1</sup> De igual forma, un hospital en la CDMX recaló el riesgo de infecciones nosocomiales que representa el aislar especies como *M. mucogenicum*, *M. rhodesiae*, y *M. fortuitum* del sistema de agua potable.<sup>40</sup> Una revisión sistemática de 21 estudios acerca de infecciones por MNT en los sistemas de agua de los establecimientos de salud encontró que 11 involucraron micobacterias de crecimiento rápido (*M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. chelonae*); seis estudios incluyeron *M. mucogenicum* como agente infeccioso, y los estudios restantes incluyeron *M. avium*, *M. immunogenum* y *M. xenopi*. La fuente más común de estos microorganismos fue el agua de las duchas y lavabos; y la mayoría de los pacientes en los estudios eran susceptibles a infecciones a través de catéteres venosos centrales o heridas postquirúrgicas.<sup>44</sup>

Otra revisión sobre brotes de infecciones por MNT señaló que la exposición a las mismas es común en el entorno hospitalario por diversas causas que incluyen procedimientos dentales, cirugías cardíacas y estéticas, uso de soluciones no estériles, o equipo de broncoscopia y endoscopia contaminado. Lo anterior sugiere que los hospitales pueden requerir de una mejor desinfección de la plomería y el uso de filtros de 0,2–0,45 mm en el sistema de agua potable para proteger a los pacientes vulnerables.<sup>45</sup>

No encontramos reportados estudios similares en el Estado de Nuevo León, por lo que el objetivo principal de esta tesis era conocer si el sistema de agua de la ciudad de Monterrey y la zona Metropolitana también estaban contaminados con MNT, y si algunas de estas especies pudieran ser potencialmente patógenas para el ser humano. El sistema de distribución de agua potable se encuentra abastecido por las fuentes superficiales que constan de las presas El cuchillo, La Boca, Cierro Prieto, y La Estanzuela; el agua es extraída y bombeada hacia plantas potabilizadoras de donde se envía a dos anillos de transferencia que atraviesan toda la zona Metropolitana de Monterrey pasando por diversas estaciones de bombeo para su distribución a los usuarios.

Nuestros resultados mostraron una tasa relativamente baja de aislamiento de MNT (7,4%); sin embargo, también ponen de manifiesto que hay especies potencialmente patógenas como *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae* en el sistema de agua potable de Monterrey y el área Metropolitana. Estos hallazgos son importantes ya que en México se ha reportado a estas mismas especies de MNT como las responsables de brotes de infecciones asociadas a mesoterapia, procedimientos quirúrgicos y estéticos.<sup>16,25,26</sup> Recientemente un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México publicó también que *M. abscessus* y *M. fortuitum* se aislaron en dos tercios de los pacientes (18/27) con infecciones por MNT de rápido crecimiento, sobre todo aquellos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica.<sup>46</sup> *Mycobacterium chelonae* también ha sido señalada como un agente causal de infecciones asociadas a tatuajes siendo la fuente de contaminación el agua no estéril utilizada para diluir la tinta.<sup>6,7,47</sup>

La Secretaría de Salud Federal, a través del Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria de la Dirección General de Epidemiología ha emitido avisos epidemiológicos alertando a la comunidad médica sobre el potencial riesgo de infecciones cutáneas y de tejidos blandos por MNT durante la aplicación de mesoterapia lipolítica en México.<sup>25,49</sup>

El aislamiento de especies potencialmente patógenas de micobacterias en el agua potable lleva a la hipótesis de que ésta representa una fuente importante de exposición, y por lo tanto, los niveles de MNT en el agua potable deben manejarse para minimizar el riesgo de infección, como se hace con otros microorganismos de interés.<sup>48</sup>

## **CAPITULO VIII**

### **CONCLUSIÓN**

La ciudad de Monterrey y el área Metropolitana sí albergan especies de MNT. En este estudio aislamos y caracterizamos genéticamente 6 especies diferentes en el agua potable. En los municipios de Monterrey, Escobedo, y San Nicolás de los Garza encontramos especies que son potencialmente patógenas para el ser humano, sobre todo para individuos inmunocomprometidos. De esta forma, comprobamos que el agua, si bien es un recurso vital, también puede resultar una fuente de contagio de micobacterias atípicas.

Este es el primer estudio en Nuevo León que revela la presencia de micobacterias potencialmente patógenas en el sistema de distribución de agua potable. Son necesarios más estudios que permitan un mayor muestreo de diversos cuerpos de agua de los diferentes municipios del Estado para poder aislar y caracterizar genéticamente un mayor número de especies de micobacterias atípicas.

## CAPÍTULO IX

### REFERENCIAS

1. Cabello-Vílchez AM, Núñez-Ato RG. Aislamiento y caracterización molecular de micobacterias no tuberculosas en el sistema de distribución de agua en un hospital de Lima (Perú). *Revista Biosalud*. 2018; 17 (2): 7-24.
2. Portaels F. Epidemiology of mycobacterial diseases. *Clin. Dermatol*. 1995; 13: 207-222.
3. Radomski N et al. Comparison of Culture Methods for Isolation of Nontuberculous Mycobacteria from Surface Waters. *Applied and Environmental Microbiology* May 2010, 76 (11) 3514-3520.
4. Falkinham, J. O., G. Nichols, J. Bartram, A. Dufour, and F. Portaels. 2004. Natural ecology and survival in water of mycobacteria of potential public health significance, p. 15-25. In S. Pedley, J. Bartram, G. Rees, A. Dufour, and J. Cotruvo (ed.), *Pathogenic mycobacteria in water: a guide to public health consequences, monitoring and management*. IWA Publishing, London, United Kingdom.
5. Vaerewijck, M. J. M., G. Huys, J. C. Palomino, J. Swings, and F. Portaels. 2005. Mycobacteria in drinking water distribution systems; ecology and significance for human health. *FEMS Microbiol. Rev.* 29:911–934.
6. Bedard B, Kennedy B, Escuyer V, et al. Tattoo-associated nontuberculous mycobacterial skin infections—multiple states, 2011–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:653–6.
7. Griffin I et al. Outbreak of Tattoo-associated Nontuberculous Mycobacterial Skin Infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Aug 30;69(6):949-955.

8. Maleki, M.R., Kafil, H.S., Harzandi, N., Moaddab, S.R., 2017. Identification of nontuberculous mycobacteria isolated from hospital water by sequence analysis of the hsp65 and 16S rRNA genes. *J. Water Health* 15, 766–774.
9. Falkinham 3rd, J.O., 2011. Nontuberculous mycobacteria from household plumbing of patients with nontuberculous mycobacteria disease. *Emerg. Infect. Dis.* 17, 419–424.
10. Perez-Martinez, I., Aguilar-Ayala, D.A., Fernandez-Rendon, E., Carrillo-Sanchez, A.K., Helguera-Repetto, A.C., Rivera-Gutierrez, S., Estrada-Garcia, T., Cerna-Cortes, J.F., Gonzalez, Y.M.J.A., 2013. Occurrence of potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria in Mexican household potable water: a pilot study. *BMC Res. Notes* 6, 531.
11. Cerna-Cortes JF, et al. Bacteriological quality of bottled water obtained from Mexico City small water purification plants: Incidence and identification of potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria species. *International Journal of Food Microbiology* 306 (2019) 108260.
12. Jabbour SF, Malek AE, Kechichian EG, Tomb RR, Nasr MW. Nontuberculous Mycobacterial Infections After Cosmetic Procedures: A Systematic Review and Management Algorithm. *Dermatol Surg.* 2020;46(1):116-121.
13. Schnabel D, Esposito DH, Gaines J, Ridpath A, et al. Multistate US outbreak of rapidly growing mycobacterial infections associated with medical tourism to the Dominican Republic, 2013–2014(1). *Emerging Infect Dis* 2016; 22:1340–7.
14. Herreros F O, Moraes A M, Velho P E. Mesotherapy: a bibliographical review. *An Bras Dermatol* 2011. 86: 96-101.
15. Carbonne A, Brossier F, Arnaud I, Bougmiza Caumes E, Meningaud J P. Outbreak of nontuberculous mycobacterial subcutaneous infections related to multiple mesotherapy injections. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1961-64.

16. Schcolnik-Cabrera A, Vega-Memije E, Hernández-Castro R, Arenas R, Fernández-Martínez R. El costo de la belleza: Comunicación de seis casos clínicos con infección por micobacterias atípicas secundario a inyecciones intradérmicas y reacción a un dermoimplante de origen desconocido. *Rev Chilena Infectol* 2019; 36 (6): 778-783.
17. Cusumano LR, Tran V, Tlamsa A, Chung P, Grossberg R, Weston G, et al. Rapidly growing *Mycobacterium* infections after cosmetic surgery in medical tourists: the Bronx experience and a review of the literature. *Int J Infect Dis* 2017; 63: 1–6.
18. Uslu U, Böhm O, Heppt F, Sticherling M. Skin and Soft Tissue Infections Caused by *Mycobacterium chelonae*: More Common Than Expected?. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):889-893.
19. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, et al. Cutaneous *Mycobacterial* Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2018;32(1):e00069-18.
20. Lindeboom JA, Lesla E, Bruijnesteijn van C, Soolingen D, Prins JM, Kuijper EJ. 2011. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Mycobacterium haemophilum* infections. *Clin Microbiol Rev* 24:701–7.
21. Aubry A, Mougari F, Reibel F, Cambau E. *Mycobacterium marinum*. *Microbiol Spectr.*2017;5(2):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0038-2016.
22. Vedvyas C, Shvartsbeyn M, Brinster N, Femia A. *Mycobacterium avium* complex infection. *Dermatol Online J.* 2015;21(12):13030/qt6p34j2dc.
23. Koh WJ. Nontuberculous *Mycobacteria*-Overview. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1):10.1128
24. Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous *mycobacteria* infections in immunosuppressed hosts. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):91-99.

25. Aviso Epidemiológico CONAVE /03/ 2019 /MESOTERAPIA, 24 de octubre del 2019. Disponible: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/508316/AE\\_MESOTERAPIA\\_24102019.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/508316/AE_MESOTERAPIA_24102019.pdf)
26. Sosa Campos y cols. Infección por *Mycobacterium fortuitum* en cirugía plástica. Tratamiento exitoso con claritromicina y levofloxacino durante 12 semanas. ENF INF MICROBIOL 2019 39 (4): 123-128.
27. Contla-Martínez II, Vega-Memije ME, Arenas-Guzmán R, Boeta-Ángeles L. Micobacteriosis no tuberculosa por *Mycobacterium abscessus* secundaria a rasguño de gato. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (4): 411-417.
28. Ramos Espinoza AB y cols. Micobacteriosis atípica esporotricoides por *M. abscessus*. DermatologíaCMQ2020;18(1):25-27.
29. Valdés F, Cid A. Micobacterias atípicas. Actas Dermosifiliogr 2004;95(6):331-57.
30. Oriani AS, Marfil MJ, Zumárraga MJ, Baldini MD. Prevalence and species diversity of nontuberculous mycobacteria in drinking water supply system of Bahía Blanca City, Argentina. Int J Mycobacteriol. 2019;8(2):138-145.
31. Cerna-Cortes JF, Cortes-Cueto AL, Villegas-Martínez D, et al. Bacteriological quality of bottled water obtained from Mexico City small water purification plants: Incidence and identification of potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria species. Int J Food Microbiol. 2019;306:108260.
32. Mohammadi S, Esfahani BN, Moghim S, et al. Optimal DNA Isolation Method for Detection of Nontuberculous Mycobacteria by Polymerase Chain Reaction. Adv Biomed Res. 2017;6:133.

33. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol.* 1993;31(2):175-178.
34. Devallois A, Goh KS, Rastogi N. Rapid identification of mycobacteria to species level by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of the hsp65 gene and proposition of an algorithm to differentiate 34 mycobacterial species. *J Clin Microbiol.* 1997;35(11):2969-2973.
35. Baris A, Bayraktar B. Identification of the Mycobacterial Strains Isolated From Clinical Specimens Using hsp65 PCR-RFLP Method. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020 Sep 4;54(3):364-370.
36. Saifi M, Jabbarzadeh E, Bahrmand AR, Karimi A, Pourazar S, Fateh A, et al. HSP65-PRA identification of non-tuberculosis mycobacteria from 4892 samples suspicious for mycobacterial infections. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:723–8.
37. Soria-Herrera, R. J., Dominguez-Gonzalez, K. G., Rumbo-Pino, R., Piña-Lazaro, A., Rivera-Gutierrez, S., Salas-Rangel, L. P., Ortiz-Alvarado, R., Gonzalez-Y-merchand, J. A., Yahuaca-Juarez, B., & Cerna-Cortes, J. F. (2020). Microbiological quality of bottled water obtained from mexican small water purification plants: A pilot study, carried out in Morelia (central Mexico). *Food Protection Trends*, 40(5), 314-319.
38. Perez-Martinez I, Aguilar-Ayala DA, Fernandez-Rendon E, Carrillo-Sanchez AK, Helguera-Repetto AC, Rivera-Gutierrez S, Estrada-Garcia T, Cerna-Cortes JF, Gonzalez-Y-Merchand JA. Occurrence of potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria in Mexican household potable water: a pilot study. *BMC Res Notes.* 2013 Dec 11;6:531.

39. Lloret-Sanchez L, Castillo AI, Mazari-Hiriart M, Vargas, M, López-Vidal Y. (2010). Characterization of nontuberculous mycobacteria isolated of potable water distribution system and wastewater of Mexico City Metropolitan Area. *INT J INFECT DIS*. VOLUME 14, SUPPLEMENT 1, E129-E130.
40. Fernandez-Rendon E, Cerna-Cortes JF, Ramirez-Medina MA, Helguera-Repetto AC, Rivera-Gutierrez S, Estrada-Garcia T, Gonzalez-Y-Merchand JA. *Mycobacterium mucogenicum* and other non-tuberculous mycobacteria in potable water of a trauma hospital: a potential source for human infection. *J Hosp Infect*. 2012 Jan;80(1):74-6.
41. Alcalde-Vázquez R, González-y-Merchand JA, Medina-Jaritz NB, Olvera-Ramírez R. (2019). Nontuberculous mycobacteria from mexican archaeological sites. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 22, e181. Epub 04 de marzo de 2020.
42. Dávalos AF, Garcia PK, Montoya-Pachongo C, Rengifo A, Guerrero D, Díaz-Ordoñez L, Díaz G, Ferro BE. Identification of Nontuberculous Mycobacteria in Drinking Water in Cali, Colombia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 10;18(16):8451.
43. Kotlarz N, Raskin L, Zimbric M, Errickson J, LiPuma JJ, Caverly LJ. Retrospective Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Infection and Monochloramine Disinfection of Municipal Drinking Water in Michigan. *mSphere*. 2019 Jul 3;4(4):e00160-19.
44. Li T, Abebe LS, Cronk R, Bartram J. A systematic review of waterborne infections from nontuberculous mycobacteria in health care facility water systems. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 May;220(3):611-620. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.12.002.
45. Sood G, Parrish N. Outbreaks of nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Aug;30(4):404-409.

46. Lopez-Luis BA, Sifuentes-Osornio J, Pérez-Gutiérrez MT, Chávez-Mazari B, Bobadilla-Del-Valle M, Ponce-de-León A. Nontuberculous mycobacterial infection in a tertiary care center in Mexico, 2001-2017. *Braz J Infect Dis.* 2020 May-Jun;24(3):213-220.
47. Pararajasingam A, Atwan A, Srivastava P, Chowdhury MMU, Stone NM. Shades of grey: an outbreak of tattoo-associated *Mycobacterium chelonae*. *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):e54.
48. Dowdell K, Haig SJ, Caverly LJ, Shen Y, LiPuma JJ, Raskin L. Nontuberculous mycobacteria in drinking water systems - the challenges of characterization and risk mitigation. *Curr Opin Biotechnol.* 2019 Jun;57:127-136.
49. Aviso Epidemiológico CONAVE /05/ 2020 /MESOTERAPIA, 21 de febrero del 2020. Disponible: <https://www.gob.mx/salud/documentos/casos-de-infeccion-cutanea-y-tejidos-blandos-asociada-a-productos-cosmeticos-para-uso-en-mesoterapia-lipolitica>

## **CAPÍTULO XI**

### **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Fanny Cecilia Cordero Martínez

Candidata para el grado de Especialidad en Dermatología

**Tesis:** “Aislamiento y caracterización genética de micobacterias atípicas en cuerpos de agua de Monterrey, Nuevo León”.

**Campo de estudio:** Ciencias de la salud.

#### **Biografía**

Nacida el 16 de noviembre de 1993 en la Ciudad de México. Hija de José Alfredo Cordero Esquivel y María de Jesús Martínez Suchil. Hermanos: Diana Laura Cordero Martínez.

#### **Educación**

Estudios de primaria y secundaria en el Centro Educativo Erich Fromm en el Estado de México. Estudios de preparatoria en La Salle del Pedregal en la Ciudad de México. Egresada de la carrera de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

#### **Investigación**

Asistencia a diversos congresos nacionales e internacionales con presentación de trabajos de investigación. Publicaciones científicas en revistas nacionales e internacionales.