

<sup>(1)</sup> Laboratorio de Inmunología Molecular y Proteómica, Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF, México.

<sup>(2)</sup> Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INC). México DF, México

## Referencias

1. Reyes PA. La vida y obra de Carlos Chagas a cien años de la descripción de la enfermedad de Chagas-Mazza. Arch Cardiol Mex 2009; 79 (4): 237-239.
2. Cruz-Reyes A, Pickering-López JM. Chagas disease in Mexico: an analysis of geographical distribution during the past 76 years- a review. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2006;101: 345-354.
3. Luquetti AO, Espinoza B, Martínez I, Hernández-Becerril N, Ponce C, Ponce E, et al. Performance levels of four Latin American laboratories for the serodiagnosis of Chagas disease in Mexican sera samples. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2009;104: 797-800.
4. Guzman-Bracho MC. Epidemiology of Chagas disease in Mexico: an update 2001. Trends Parasitol 2002;17:372-376.
5. Mazariego-Arana MA, Monteón-Padilla VM, Ballinas-Verdugo M, Hernández-Becerril N, Alejandro-Aguilar R, Reyes PA. Seroprevalence of human *Trypanosoma cruzi* infection in different geographical zones of Chiapas, México. Rev Soc Bras Med Trop 2001;34: 453-458.
6. Capps L, Begoña A. Chagas cardiomyopathy and serological testing in a small rural hospital in Chiapas, Mexico. Pan Amer J Health 2004;15: 337-340.

## Comentario al artículo "Mutaciones asociadas con resistencia a rifampicina o isoniazida en aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* de Sonora, México" de Enrique Bolado-Martínez y colaboradores

Señor editor: Hemos leído con gran interés el artículo de Bolado-Martínez y colaboradores<sup>1</sup> que describe el análisis de regiones específicas de genes asociados con resistencia a isoniazida (INH) o rifampicina (RIF) en 22 aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis*, en Sonora, México. En este estudio se detectaron mutaciones en los genes *inhA*, *ahpC-oxylR*, *katG* y *rpoB* y específicamente se encontraron dos mutaciones en el gen *rpoB*: S456L y H451Y.

Se ha descrito que más de 90% de los aislamientos resistentes a RIF presentan mutación dentro de la región determinante de resistencia a RIF(RRDR), la cual es una región de 81 pb del gen *rpoB* que comprende del codón 507 al 533. Las mutaciones ocurren más frecuentemente en los codones 526 y 531.<sup>2</sup> De hecho, la mutación S531L es la más comúnmente asociada con resistencia a RIF en el mundo<sup>3-5</sup> e, incluso, se ha reportado en varios estados de México.<sup>6-14</sup> Por otro lado, la mutación H526Y, la segunda en frecuencia a nivel mundial, se ha reportado en Durango,<sup>6</sup> Ciudad de México,<sup>6,10</sup> Nuevo León,<sup>9,11,12,14</sup> Tamaulipas<sup>12</sup> y Veracruz.<sup>13</sup>

La resistencia a RIF se detectó inicialmente en cepas de *Escherichia coli* con mutaciones puntuales en *rpoB*,<sup>15</sup> lo cual dio lugar al estudio de este gen en micobacterias resistentes a RIF.<sup>16</sup> Por ello, se han usado dos clasificaciones para la numeración de los codones de *rpoB* de *M. tuberculosis*: el sistema que deriva de las mutaciones homólogas en *E. coli*, en el cual el RRDR comprende de los codones 507 al 533, y el sistema que deriva del genoma de *M. tuberculosis*, cuyo RRDR comprende de los codones 432 al 458.<sup>17</sup> Actualmente, es más utilizada la nomenclatura que deriva de *E. coli*.

Tomando en consideración lo anterior, en el trabajo de Bolado-Martínez y colaboradores<sup>1</sup> se detectaron ocho aislamientos resistentes a RIF. Los autores reportan que cuatro aislamientos presentaron la mutación BS456L y dos la mutación BH451Y; esta última se indica como una mutación no reportada previamente. En esta descripción, los autores usaron la nomenclatura que deriva de *M. tuberculosis*, sin embargo, estas dos mutaciones corresponden en realidad a las mutaciones S531L y H526Y, respectivamente, en la nomenclatura que deriva de *E. coli*, las cuales han sido ampliamente descritas en México y en el mundo.

Flores-Treviño Samantha, MC,<sup>(1)</sup>  
Garza-González Elvira, D en C,<sup>(2)</sup>  
elvira\_garza\_gzz@yahoo.com

<sup>(1)</sup> Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>(2)</sup> Servicio de Gastroenterología y Departamento de Patología Clínica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

## Referencias

1. Bolado-Martínez E, Perez-Mendoza A, Alegria-Morquero FM, Candia-Plata M del C, Aguayo-Verdugo M del R, Alvarez-Hernandez G. DNA mutations associated to rifampicin or isoniazid resistance in *M. tuberculosis* clinical isolates from Sonora, Mexico. Salud Publica Mex 2012;54:167-170.
2. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. Tuberc Lung Dis 1998;79:3-29.
3. Pozzi G, Meloni M, Iona E, Orru G, Thoresen OF, Ricci ML, et al. *rpoB* mutations in multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Italy. J Clin Microbiol 1999;37:1197-1199.
4. Cavusoglu C, Hilmioğlu S, Guneri S, Bilgic A. Characterization of *rpoB* mutations in rifampin-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Turkey by DNA sequencing and line probe assay. J Clin Microbiol 2002;40:4435-4438.
5. Chen L, Gan X, Li N, Wang J, Li K, Zhang H. *rpoB* gene mutation profile in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Guizhou, one of the highest incidence rate regions in China. J Antimicrob Chemother 2010;65:1299-1301.
6. Alvarado-Esquivel C, Rossau R, Martínez-García S, Cisneros-Martínez JA, Mijs W, Nevarez-Najera A, et al. Characterization of *rpoB* gene mutations in rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from pulmonary tuberculosis patients at 5 Mexican public hospitals. Rev Invest Clin 2001;53:526-530.
7. Lopez-Alvarez R, Badillo-Lopez C, Cerna-Cortes JF, Castillo-Ramirez I, Rivera-Gutierrez S, Helguera-Repetto AC, et al. First insights into the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from HIV-infected Mexican patients and mutations causing multidrug resistance. BMC Microbiol 2010;10:82.
8. Varma-Basil M, El-Hajj H, Colangeli R, Hazbon MH, Kumar S, Bose M, et al. Rapid detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from India and Mexico by a molecular beacon assay. J Clin Microbiol 2004;42:5512-5516.
9. Viader-Salvado JM, Luna-Aguirre CM, Reyes-Ruiz JM, Valdez-Leal R, del Bosque-Moncayo Mde L, Tijerina-Menchaca R, et al. Frequency of mutations in *rpoB* and codons 315 and 463 of *katG* in rifampin- and/or isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from northeast

Mexico. *Microb Drug Resist* 2003;9:33-38.

10. Bobadilla-del-Valle M, Ponce-de-Leon A, Arenas-Huertero C, Vargas-Alarcon G, Kato-Maeda M, Small PM, et al. rpoB Gene mutations in rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* identified by polymerase chain reaction single-stranded conformational polymorphism. *Emerg Infect Dis* 2001;7:1010-1013.

11. Molina-Torres CA, Moreno-Torres E, Ocampo-Candiani J, Rendon A, Blackwood K, Kremer K, et al. *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes in Monterrey, Mexico. *J Clin Microbiol* 2010;48:448-455.

12. Garza-Gonzalez E, Gonzalez GM, Renteria A, Cruz-Pulido W, Rivera G, Bocanegra-Garcia V. A pyrosequencing method for molecular monitoring of regions in the inhA, ahpC and rpoB genes of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:607-612.

13. Zenteno-Cuevas R, Zenteno JC, Cuellar A, Cuevas B, Sampieri CL, Riviera JE, et al. Mutations in rpoB and katG genes in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Southeast of Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:468-472.

14. Ramaswamy SV, Dou SJ, Rendon A, Yang Z, Cave MD, Graviss EA. Genotypic analysis of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Monterrey, Mexico. *J Med Microbiol* 2004;53:107-113.

15. Jin DJ, Gross CA. Mapping and sequencing of mutations in the *Escherichia coli* rpoB gene that lead to rifampicin resistance. *J Mol Biol* 1988;202:45-58.

16. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341:647-650.

17. Heep M, Brandstatter B, Rieger U, Lehn N, Richter E, Rusch-Gerdes S, et al. Frequency of rpoB mutations inside and outside the cluster I region in rifampin-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Clin Microbiol* 2001;39:107-110.

**Respuesta al comentario al artículo “Mutaciones asociadas con resistencia a rifampicina o isoniazida en aislamientos clínicos de *M. Tuberculosis* de Sonora, México”**

Señor editor: Por este medio, los abajo firmantes y autores del trabajo titulado “Mutaciones asociadas con resistencia a rifampicina o isoniazida en aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* de Sonora, México”, le informamos que después de revisar y discutir la carta enviada por Flores-Tre-

viño Samantha y Garza-González Elvira, así como la literatura correspondiente, expresamos nuestra aceptación a sus observaciones, por lo que en lo sucesivo utilizaremos ambas clasificaciones moleculares para la discusión de nuestros resultados. No obstante lo anterior, destacamos que la finalidad de nuestro trabajo, más allá de la intención de profundizar en la identificación de mutaciones específicas, fue iniciar la caracterización genotípica de cepas clínicas de *M. tuberculosis* resistentes a isoniazida o rifampicina aisladas en Sonora, México,<sup>1</sup> principalmente para fortalecer el monitoreo de la tuberculosis multidrogorresistente<sup>2</sup> en nuestro país. El otro aspecto relevante de nuestro trabajo es que al analizar seis aislamientos clínicos en los que no se obtuvo un perfil fenotípico de resistencia a fármacos, dos de ellos presentaron mutaciones asociadas con resistencia a isoniazida o rifampicina. De igual manera, destacamos que en cuatro de las cepas no se detectaron mutaciones asociadas con resistencia a esos fármacos, dentro de las regiones analizadas y más frecuentemente evaluadas en este tipo de estudios,<sup>3-5</sup> incluso para el diseño de nuevos protocolos de evaluación de la farmacoresistencia en *M. tuberculosis*.<sup>6-7</sup> Finalmente, consideramos que la discusión y conclusiones de nuestro artículo son pertinentes ya que hemos identificado nuevas mutaciones en la región intergénica ahpC-oxyR, particularmente en una región (-12 a -17), región en donde se han detectado mutaciones asociadas con perfiles de resistencia a isoniazida.<sup>5</sup> En virtud de lo antes expuesto, consideramos que es recomendable realizar la caracterización genotípica sistemática de todas las cepas clínicas de *M. tuberculosis* que presenten resistencia a cualquier fármaco antituberculoso, en Sonora, México y en otras regiones geográficas del país.

Enrique Bolado-Martínez, D en C<sup>(1)</sup>  
 ebolado@guayacan.uson.mx  
 Anxís Pérez-Mendoza, M en C,<sup>(2)</sup>  
 Francisca Monserrat Alegría-Morquecho, QBC,<sup>(3)</sup>  
 María del Carmen Candia-Plata, D en C,<sup>(4)</sup>  
 María del Rosario Aguayo-Verdugo, QB,<sup>(3)</sup>  
 Gerardo Álvarez-Hernández, D en C,<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup> Departamento de Ciencias Químico Biológicas,

Universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora, México  
<sup>(2)</sup> Doctorado Institucional en Ciencias de la Salud,  
 Universidad Autónoma de Yucatán. Yucatán, México  
<sup>(3)</sup> Laboratorio Estatal de Salud Pública.  
 Hermosillo, Sonora, México.  
<sup>(4)</sup> Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud,  
 Universidad de Sonora. Hermosillo, Sonora, México

**Referencias**

1. Bolado-Martínez E, Pérez-Mendoza A, Alegría-Morquecho FM, Candia-Plata M del C, Aguayo-Verdugo M del R, Álvarez-Hernández G. DNA mutations associated to rifampicin or isoniazid resistance in *M. tuberculosis* clinical isolates from Sonora, Mexico. *Salud Publica Mex* 2012;54:167-170.

2. WHO. Implementing the Stop TB strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva: World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.401).

3. Luo T, Zhao M, Li X, Xu P, Gui X, Pickerill S, et al. Selection of mutations to detect multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1075-1081.

4. Kozhamkulov U, Akhmetova A, Rakhimova S, Belova E, Alenova A, Bismilda V, et al. Molecular characterization of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Kazakhstan. *Jpn J Infect Dis* 2011;64:253-255.

5. Therese KL, Gayathri R, Balasubramanian S, Natrajan S, Madhavan HN. Phenotypic and genotypic characteristics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from pediatric population of Chennai, India. *Indian J Med Microbiol* 2012;30:411-417.

6. Bang H, Park S, Hwang J, Jin H, Cho E, Kim DY, et al. Improved rapid molecular diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis using a new reverse hybridization assay, REBA MTB-MDR. *J Med Microbiol* 2011;60:1447-1454.

7. Daum LT, Rodríguez JD, Worthy SA, Ismail NA, Omar SV, Dreyer AV, et al. Next-generation ion torrent sequencing of drug resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* Strains. *J Clin Microbiol* 2012;50:3831-3837.

**Letalidad por fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en pacientes de un hospital pediátrico del estado de Sonora, 2004-2012**

La fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* (FMRR) es la más letal de las infecciones del grupo de fiebres manchadas.<sup>1,2</sup> Si bien la enfermedad puede ocurrir en cualquier