

Mecanismos intrínsecos y extrínsecos de mycobacterium tuberculosis que fundamentan la resistencia a los antimicrobianos**Intrinsic and extrinsic mechanisms of mycobacterium tuberculosis that support antimicrobial resistance***Gabriela Valenzuela Sánchez, Gabriela Aguilar Gabilanes, Gabriela Echeverría-Valencia***PUNTO CIENCIA****Julio - diciembre, V°6 - N°2; 2025****Recibido: 04-07-2025****Aceptado: 14-07-2025****Publicado: 30-12-2025****PAIS**

- Ambato Ecuador
- Ambato Ecuador
- Ambato Ecuador

INSTITUCION

- Universidad Técnica de Ambato
- Universidad Técnica de Ambato
- Universidad Técnica de Ambato / Pontificia Universidad Católica del Ecuador Sede Ambato

CORREO:

- ✉ gp.valenzuela@uta.edu.ec
- ✉ gabyaguilar20030924@gmail.com
- ✉ gecheverria@uta.edu.ec

ORCID:

- 🌐 <https://orcid.org/0000-0002-2691-4447>
- 🌐 <https://orcid.org/0009-0008-6511-7337>
- 🌐 <https://orcid.org/0000-0003-3742-7254>

FORMATO DE CITA APA.

Valenzuela, G. Aguilar, G. Echeverría-Valencia, G. (2025).

Mecanismos intrínsecos y extrínsecos de mycobacterium tuberculosis que fundamentan la resistencia a los antimicrobianos. Revista G-ner@ndo, V°6 (N°1), p. 164 - 182.

Resumen

Mycobacterium tuberculosis es el agente causal de la tuberculosis (TB), una enfermedad infecciosa de gran importancia para la salud pública debido al creciente número de pacientes que la padecen en coinfección con el VIH y a que, después de la pandemia de COVID-19, se ha convertido en la principal causa de muerte por un agente infeccioso (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2024a). El tratamiento antibiótico frente a la tuberculosis es complejo, costoso y a menudo desencadena efectos adversos. Además, el apareamiento de la resistencia a los antimicrobianos, que ocurre con cada vez mayor frecuencia, hace necesaria la comprensión profunda de los mecanismos tanto intrínsecos como extrínsecos que favorecen la evasión de la respuesta inmune y la resistencia al tratamiento. Este artículo presenta una revisión de las características biológicas propias e intrínsecas de MTB que le permiten resistir a los antibióticos. Asimismo, este trabajo explora los diversos cambios y mutaciones que han escapado a la presión de selección y han conducido al apareamiento de cepas medianamente resistentes y extremadamente resistentes. Dada la falta de una vacuna protectora y eficiente, el abordaje de la comprensión del patógeno y la interacción patógeno-hospedador para la generación de nuevas estrategias farmacológicas y el desarrollo de nuevos antibióticos requiere un conocimiento y una comprensión más profundos del área.

Palabras clave: Tuberculosis, Resistencia, Antimicrobianos, Mutación, Tratamiento.

Abstract

Mycobacterium tuberculosis is the causative agent of tuberculosis (TB), an infectious disease of significant public health concern due to the increasing number of patients co-infected with HIV, and because, following COVID-19, it has become the leading cause of death from an infectious agent (World Health Organization [WHO], 2024a). The antibiotic treatment for tuberculosis is complex, costly, and often triggers adverse effects. Furthermore, the increasingly frequent emergence of antimicrobial resistance necessitates a profound understanding of both the intrinsic and extrinsic mechanisms that enable the pathogen to evade the immune response and resist treatment. This article reviews the inherent and intrinsic biological characteristics of MTB that allow it to resist antibiotics. Additionally, this work explores the diverse changes and mutations that have escaped selection pressure and led to the emergence of moderately resistant and extensively drug-resistant strains. Given the lack of a protective and efficient vaccine, a deeper understanding of the pathogen and the pathogen-host interaction is crucial for generating new pharmacological strategies and developing novel antibiotics.

Keywords: Tuberculosis, Resistance, Antimicrobials, Mutation, Treatment.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa compleja y de importancia global, causada por el bacilo alcohol-ácido resistente *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). La relevancia de la TB en la salud pública es creciente debido a la coinfección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y, más recientemente, por ser la principal causa de muerte por un agente infeccioso a nivel mundial tras la pandemia de COVID-19, según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024a). El tratamiento de la TB es extenso, complejo, costoso, y los efectos secundarios frecuentes ponen en riesgo la adherencia del paciente al régimen farmacológico. En este contexto, la aparición de cepas de MTB resistentes a los antimicrobianos subraya la necesidad de una comprensión profunda de los mecanismos, tanto intrínsecos como extrínsecos, que confieren a MTB la capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedador y presentar con mayor frecuencia resistencia al tratamiento (OMS, 2022; Hameed et al., 2018). En este artículo se realizó una revisión de las características intrínsecas y extrínsecas sobre MTB que le permiten desarrollar resistencia a los distintos antibióticos.

En la actualidad no existe una vacuna eficaz por lo que se hace necesaria la profundización en el conocimiento detallado de la patología asociada al bacilo y la estrecha interacción entre el patógeno y el hospedador para el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas y la generación de tratamientos innovadores que permitan un control más efectivo de la enfermedad.

En esta revisión, realizó un análisis bibliográfico de la literatura más relevante, con un enfoque en investigaciones publicadas que abordan la fisiología, genética y mecanismos de resistencia de MTB. Se realizó una exploración con énfasis en artículos de investigación, revisiones sistemáticas y capítulos de libros, cuya información se asocie a características intrínsecas de MTB que favorecen su supervivencia y resistencia antimicrobiana. Los datos que principalmente se usaron fueron acerca de la composición de la pared bacteriana, la actividad enzimática (como beta-lactamasas y acetiltransferasas), la función de las porinas, bombas eflujo

y las proteínas implicadas en la estructura de la pared y sus adaptaciones a la dormancia. Adicionalmente, se exploraron los avances en la comprensión de la evolución de la resistencia a los antibióticos, incluyendo mutaciones compensatorias y la influencia de la interacción con el sistema inmune del hospedador.

Adicionalmente, se exploraron los avances en la comprensión de la evolución de la resistencia a los antibióticos, incluyendo mutaciones compensatorias y la influencia de la interacción con el sistema inmune del hospedador. Finalmente, la comprensión de la biología de la especie y su relación con el huésped, además de la interacción y resistencia a los antibióticos, es fundamental para la búsqueda de nuevas formas de abordar un patógeno que ha acompañado al ser humano desde la antigüedad.

Métodos y Materiales

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se incluyó información obtenida a partir de artículos publicados en revistas con referato, principalmente indexadas en Scopus y halladas a través de la plataforma de búsqueda PubMed. Dado que la TB es una enfermedad de importancia global, la información también ha sido obtenida de material publicado por la OMS y difundido gratuitamente. La búsqueda de los artículos se basó en criterios de inclusión como la evidencia científica de los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que contribuyen a la resistencia a los antimicrobianos en MTB. Además, se investigó acerca de la fisiopatología y el tratamiento de la tuberculosis. Durante la exploración de la bibliografía incluida, se consideró la revisión de material que permitiera la comprensión de la interacción patógeno-hospedador de MTB y los mecanismos únicos de MTB en su estructura y composición de la pared.

Análisis de Resultados

Fisiopatología de la tuberculosis y *Mycobacterium tuberculosis*

MTB, un bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR), aerobio estricto, intracelular facultativo y con pared celular rica en lípidos, es el agente causal de la TB. Esta es una enfermedad infecciosa

que afecta principalmente al sistema respiratorio, pero puede diseminarse a múltiples sistemas orgánicos (Wang et al., 2023).

El ácido micólico, uno de los lípidos más abundantes de su pared, confiere a la bacteria resistencia a la fagocitosis y a los antimicrobianos. Además, este bacilo tiene la capacidad de permanecer en el organismo y modular su respuesta inmunitaria, de modo que puede reactivarse varios años después de haber establecido una infección latente y asintomática (Wang et al., 2023; Ryndak & Laal, 2019).

La primoinfección ocurre mediante la inhalación de gotas de Pflügge con 1 a 3 bacilos viables (núcleos goticulares $<5\ \mu\text{m}$) (Dye & Williams, 2010), que, al alcanzar los pulmones, pueden ser fagocitados, pero no totalmente eliminados por macrófagos alveolares (AM) o invadir directamente células epiteliales alveolares (AEC), especialmente de tipo II (Ryndak & Laal, 2019).

Característicamente, en la infección por MTB, ocurre la formación de granulomas tuberculosos, que son estructuras inmunes formadas por macrófagos, monocitos, linfocitos T, células dendríticas y neutrófilos, que intentan contener la infección y evitar su propagación. Este “muro de contención” o “caballo de Troya” es genéticamente modulado por los bacilos con el fin de expandirse y diseminarse (Pagán et al., 2015).

La formación del granuloma requiere de una compleja interacción patógeno-hospedador, en la que la bacteria modula la inmunidad para reclutar macrófagos permisivos, inducir factores que favorecen su diseminación (ESX-1, ESAT-6) y sobrevivir dentro de las células inmunitarias, promoviendo un nicho al controlar el equilibrio entre apoptosis, necrosis y reclutamiento celular; por otro lado, el hospedador activa mecanismos proinflamatorios para intentar contener la infección (Pagán et al., 2015).

El régimen farmacológico para las cepas susceptibles, según la OMS (2022), consiste en un tratamiento de 6 meses, compuesto por 4 fármacos de primera línea: isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z); con un éxito aproximado del 85%. El régimen consta de dos fases: la bactericida o intensiva y la fase de continuación o esterilizante. La primera dura dos meses y la recomendación es una dosis diaria de HRZE, con el objetivo de reducir rápidamente la carga bacilar activa, disminuir el contagio y evitar resistencia. La segunda fase dura 4 meses y consta de una dosis diaria de HR, con la finalidad de eliminar bacilos persistentes que podrían causar recaídas.

El tratamiento de primera línea para TB resistente a rifampicina o multidrogorresistente (RR/MDR-TB) consiste en la administración de bedaquilina, pretomanida y linezolid, vía oral, durante 6 meses o 9 en caso de respuesta lenta. En pacientes con TB sin resistencia previa a fluoroquinolonas ni bedaquilina, la indicación es instaurar un régimen oral de 9 meses en el que se incluye bedaquilina (24 semanas), levofloxacina o moxifloxacina, linezolid, clofazimina y cicloserina. Finalmente, en casos de tuberculosis extensamente farmacorresistente (XDR-TB), definida según la OMS (2021) como resistente a rifampicina (puede ser también a isoniacida), al menos a una fluoroquinolona como levofloxacina o moxifloxacina y además resistente al menos a uno de los fármacos del Grupo A como bedaquilina o linezolid, se indica un régimen individualizado de 18 a 20 meses de combinaciones guiadas por pruebas de susceptibilidad (OMS, 2022).

En el 2023 se calcula que 1.25 millones de personas perdieron la vida debido a la tuberculosis y cerca del 15% de estos pacientes presentaron coinfección con el VIH. Después de la pandemia de COVID-19, la TB representa un problema de salud pública debido a que se sugiere es nuevamente la primera causa de muerte debida a un agente infeccioso. La administración del tratamiento adecuado al paciente con TB es definitiva, por ello se describe que los pacientes que no reciben terapia antibiótica tienen aproximadamente un 50% de

probabilidad de muerte (Tiemersma et al., 2011). Además, la resistencia a la terapia antimicrobiana frente a la TB constituye un desafío para los sistemas de salud y se describe que, de 5 pacientes con TB farmacorresistente, solo 2 tuvieron acceso al tratamiento (OMS, 2024a; OMS, 2022; Hameed et al., 2018).

La complejidad de la TB y la falta de una vacuna eficaz hacen imperativa la comprensión de los mecanismos de resistencia intrínsecos y extrínsecos en las micobacterias. La búsqueda de blancos terapéuticos que faciliten la generación de nuevos antibióticos y la modificación de esquemas farmacológicos corresponden a líneas de investigación en expansión. El apareamiento de nuevas cepas con mediana y extremada resistencia a los antibióticos demanda por parte de los sistemas de salud estrategias eficaces para reducir el contagio y ejercer presión de selección evolutiva (Gygli et al., 2017).

Mecanismos intrínsecos de resistencia a los antimicrobianos

Las bacterias del género *Mycobacterium* presentan características propias que contribuyen a su supervivencia y a la resistencia a los antimicrobianos. Estos factores intrínsecos incluyen la presencia de enzimas, la regulación de la expresión de genes y la pared micobacteriana con su singular constitución bioquímica.

Entre los componentes de la pared micobacteriana destacan los lípidos, glúcidos y proteínas, y específicamente, con mayor detalle: los ácidos micólicos, el peptidoglicano y el arabinogalactano. Estos le confieren al microorganismo una estructura de pared lipídica con una alta permeabilidad selectiva y con regulación del paso de sustancias (Dulberger et al., 2020a). Dicha composición contribuye a la resistencia a la respuesta inmune del huésped (Batt et al., 2020). Los hallazgos en cuanto a la resistencia y características de sus componentes detallan que el peptidoglicano micobacteriano no es blanco de la actividad de la lisozima, debido a que

posee diferencias estructurales y en su composición (Raymond et al., 2005). Además, la resistencia intrínseca a la actividad de beta-lactámicos se debe a la expresión micobacteriana de la enzima beta-lactamasa BlaC (Rv2068) que rompe el anillo beta-lactámico, y cuya actividad incluso hidroliza el ácido clavulánico (Wang et al., 2006; Soroka et al., 2015).

La organización de la pared micobacteriana a través del ensamblaje del peptidoglicano y la formación de los enlaces 3-3 cross-link en MTB es fundamental para la formación de la estructura y su resistencia. Las enzimas Ldt transpeptidasas codificadas por MTB cumplen con dicha función y catalizan la reacción química, y como resultante de esta actividad, se media la resistencia de MTB a las cefalosporinas y penicilinas (Gokulan et al., 2018; Erdemli et al., 2012). La pérdida de las Ldt1 y Ldt2 en MTB tiene como efecto cambios en la morfología bacteriana, virulencia e incrementa la sensibilidad a la amoxicilina-ácido clavulánico y la vancomicina (Schoonmaker et al., 2014).

El transporte de sustancias hidrofílicas al interior de la micobacteria demanda la presencia de moléculas especializadas. Las micobacterias de lento crecimiento muestran una baja expresión de la porina MspA, presente en *Mycobacterium smegmatis*. Cuando esta porina es expresada en *M. tuberculosis* y *Mycobacterium bovis* bacilo Calmette-Guérin (BCG), ha demostrado favorecer la toma de glucosa con un efecto en la aceleración del crecimiento bacteriano. Sin embargo, MspA incrementó la sensibilidad a los beta-lactámicos, a estreptomycin, etambutol e isoniacida (Mailaender et al., 2004). La expresión de MspA en MTB además reduce su número en macrófagos y animales, por lo que se sugiere que compromete su virulencia (Lamrabet et al., 2014). Específicamente, la expresión heteróloga de MspA en MTB redujo el crecimiento en un 40% hasta alcanzar una supresión de este. Por ello, la ausencia de MspA en MTB se sugiere que es un mecanismo involucrado en la resistencia y supervivencia (Speer et al., 2013).

La estructuración del dimicolato de trealosa se lleva a cabo gracias a la actividad de las micoliltransferasas o los denominados antígenos 85 (Ag85), que catalizan la transferencia de los ácidos micólicos para la formación de dicha molécula (Tang et al., 2012). Las proteínas pertenecientes al grupo de antígenos 85 (Ag85A, Ag85B, Ag85C) del género *Mycobacterium* contribuyen a la infección, evasión de la respuesta inmune y persistencia a través de la inhibición de la formación del fagolisosoma (Karbalaei Zadeh Babaki et al., 2017; Tang et al., 2012). La actividad de las enzimas que conforman el grupo Ag85 es fundamental para la integridad micobacteriana y la estructuración de una barrera lipídica que limita el ingreso y la eficacia de los antibióticos. De tal forma que, al inhibir la actividad enzimática de las micoliltransferasas, MTB muestra errores en la formación de la pared, lo que se ve reflejado en el compromiso de su permeabilidad y la reducción del crecimiento bacteriano, incluso en cepas resistentes a los antimicrobianos (Rens et al., 2018; Favrot et al., 2013; Warrier et al., 2012).

La proteína micobacteriana PonA2, o proteína de clase 2 de unión a la penicilina, confiere a MTB la resistencia a los beta-lactámicos al inactivar penicilinas y carbapenémicos con mayor eficiencia que BlaC (Wivagg et al., 2016). Además, su expresión ha sido relacionada con la adaptación de MTB a la dormancia. La pérdida de la proteína PonA2 incrementa la sensibilidad a los beta-lactámicos, incluido el meropenem (Calvanese et al., 2014).

La proteína Eis, una enzima acetiltransferasa presente en micobacterias y otros microorganismos, tiene la capacidad de acetilar aminoglucósidos, entre ellos la kanamicina, en varias localizaciones de la molécula. Este mecanismo le confiere resistencia a estos antimicrobianos (Punetha et al., 2020; Chew et al., 2011; Green et al., 2015). La mutación del promotor del gen *eis* genera la sobreexpresión enzimática con la consiguiente resistencia a la kanamicina; dicha respuesta ha sido detectada en varias cepas micobacterianas (Punetha et al., 2020). La resistencia relacionada con la acetiltransferasa Eis se relaciona ampliamente con las cepas micobacterianas extremadamente resistentes (Chen et al., 2011). La inhibición experimental de Eis ha sido considerada como una estrategia para restaurar la sensibilidad a los

aminoglucósidos con el objeto de devolver la sensibilidad a la amikacina en cepas de MTB resistentes a este antimicrobiano (Punetha et al., 2020; Punetha et al., 2021; Garzan et al., 2017).

Las bombas de eflujo en MTB son proteínas membranales con funciones diversas, como la regulación del estrés oxidativo, la detoxificación, la estructuración de la pared y la regulación del transporte de sustancias hacia el exterior, incluidos los antibióticos. Esto reduce la presencia de esas moléculas en la célula y contribuye a la resistencia a los antimicrobianos (Ramón-García et al., 2009; Remm et al., 2022). La exposición micobacteriana a isoniacida, etambutol, estreptomicina y rifampicina induce la sobreexpresión de bombas de eflujo. Entre las descritas se citan Rv1218, Rv1217, efpA, jefA, drrA, mmr y drrB. El incremento de la expresión de estas bombas se relaciona con la resistencia a los fármacos antimicrobianos y se ve influenciada por el fármaco y la concentración a la que son expuestas las micobacterias (Garima et al., 2015; Gupta et al., 2010a; Miryala et al., 2019). El incremento de la expresión de las bombas de eflujo ha sido determinada en aislamientos de MTB extremadamente resistentes y medianamente resistentes, pero no en cepas sensibles (Kardan-Yamchi et al., 2019; Long et al., 2024; Gupta et al., 2010a).

El genoma de MTB ha sido ampliamente estudiado con el objetivo de comprender los mecanismos evolutivos asociados a su patogenicidad y resistencia a los antibióticos. Se ha demostrado que factores como la tasa de mutación y la forma en que la bacteria interactúa con el sistema inmune del hospedador influyen directamente en su virulencia y en su capacidad para resistir los tratamientos actuales (Genestet et al., 2022).

Los análisis filogenéticos han revelado una gran diversidad genómica entre las distintas cepas de MTB, lo que podría explicar variaciones en su transmisión y en la manifestación clínica de la enfermedad. La cepa hipervirulenta L2 HN878, es un claro ejemplo, cuyo perfil lipídico se ha descrito como capaz de modular la respuesta inmune del hospedador (Jones et al., 2022).

Evolución y resistencia a los antibióticos

Diversos estudios han destacado la capacidad de MTB para desarrollar adaptaciones genéticas, incluyendo mutaciones que le proporcionan resistencia (Nimmo et al., 2022). El ejemplo más común es el del gen *glpK*, que codifica para la enzima glicerol quinasa. Se ha descrito que algunas mutaciones en este gen pueden inducir tolerancia reversible a los antibióticos, permitiéndole a la bacteria eludir temporalmente la acción de los medicamentos (Mathema et al., 2017; Hameed et al., 2018). Estas adaptaciones son una respuesta directa a la presión selectiva ejercida por los tratamientos antibióticos.

Los mecanismos de evolución de la resistencia microbiana se asocian a la conjugación de varios genes. Por ejemplo, en el caso de la isoniácida, en donde el gen *mce3R* que actúa como supresor del gen *ctpD*, siendo este un gen relacionado con el transporte de metales. El bloqueo temporal de *ctpD* permite una mayor concentración intracelular de isoniácida, lo cual incrementa la susceptibilidad al fármaco (Ghosh et al., 2020). Es así que, pequeñas variaciones genéticas, como los SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido), pueden contribuir tanto con la resistencia, así como con la sensibilidad a los antibióticos (Költringer et al., 2023).

La evolución experimental es uno de los métodos más usados para conocer los procesos de cambios en la genética de la bacteria. Esta técnica permite observar la adaptación de diferentes cepas de MTB a lo largo de múltiples generaciones bajo condiciones controladas de exposición a antibióticos. Con este enfoque, se pueden identificar mutaciones en loci específicos que surgen en respuesta a la presión selectiva (Gao et al., 2024). En una primera fase aparecen mutaciones que permiten la supervivencia; luego, en un proceso más lento, se seleccionan cambios que ajustan la expresión génica. En particular, se observa una selección positiva en regiones promotoras, que mejora la eficiencia adaptativa y favorece la expansión de estas variantes dentro de la población bacteriana.

Los patrones de evolución de la resistencia en MTB están influenciados principalmente por la presión antibiótica, tratamientos incompletos y la propia genética de la bacteria (Billows et al., 2024). Aunque MTB presenta una alta tasa de mutaciones espontáneas, muchas de estas

pueden comprometer su viabilidad. Sin embargo, la bacteria también desarrolla mutaciones compensatorias que restauran su capacidad reproductiva sin perder la resistencia a los fármacos (Comas et al., 2011).

Un ejemplo clásico de este fenómeno se da con la resistencia a rifampicina. Mutaciones en el gen *rpoB*, que codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa, reducen la eficiencia transcripcional de la bacteria. Sin embargo, MTB puede adquirir mutaciones compensatorias en los genes *rpoA* y *rpoC*, que codifican otras subunidades de la enzima, restaurando la función transcripcional y manteniendo la resistencia al antibiótico sin afectar su virulencia (Xu et al., 2018).

De manera similar, en cepas resistentes a fluoroquinolonas, se han identificado mutaciones compensatorias en el gen *gyrB*, que restablecen funciones perdidas por mutaciones en *gyrA* (Liu et al., 2018). También se han detectado variantes en genes reguladores del estrés, como *ahpC*, que compensan la pérdida de actividad de *katG* en cepas resistentes a isoniazida (Pisu et al., 2020). Estas mutaciones no solo restauran la aptitud bacteriana, sino que pueden facilitar la propagación de cepas multirresistentes al permitirles mantener una alta capacidad de transmisión (Dulberger et al., 2020b).

Interacción con el sistema inmune del hospedador

La evolución de la resistencia en MTB también está profundamente influenciada por la interacción con el sistema inmune del hospedador. Dentro del organismo, la bacteria se enfrenta a presiones selectivas impuestas por células inmunes como macrófagos y células dendríticas, que generan entornos hostiles caracterizados por acidez, hipoxia y estrés oxidativo (Pisu et al., 2020). Estas condiciones seleccionan a las bacterias mejor adaptadas para sobrevivir.

En este contexto, se distinguen dos tipos principales de resistencia: la resistencia genética heredable y la tolerancia transitoria, ambas moduladas por el estado del sistema inmune del hospedador (Naz et al., 2023). La tolerancia no relaciona con mutaciones permanentes, sino

cambios funcionales esporádicos le que permiten a la bacteria sobrevivir a la exposición a distintos fármacos. Esta estrategia particularmente le permite sobrevivir en ambientes como los macrófagos, en las células madre mesenquimales o los granulomas hipóxicos, donde el metabolismo de MTB se inhibe (Pisu et al., 2020).

El sistema inmune cumple un doble papel en la generación de esta tolerancia. Por un lado, activa las señales de estrés que inducen la respuesta bacteriana como la activación del regulador DosR, que promueve un estado de inactividad y reduce la sensibilidad a los antibióticos (Uren et al., 2021). Por otro lado, cuando la respuesta inmune es excesiva podría favorecer condiciones que seleccionan indirectamente cepas más tolerantes. Por ello, se propone el desarrollo de terapias inmunomoduladoras que contribuyan como estrategia para evitar la selección de cepas resistentes y mejorar la eficacia de los tratamientos actuales (Uren et al., 2021).

Conclusiones

El género *Mycobacterium* y específicamente *M. tuberculosis* forman parte del extenso grupo de bacterias que afectan al ser humano y otros animales. Se ha evidenciado gran interacción y coevolución asociada al hombre, este siendo un evento importante a lo largo del tiempo, es necesario el estudio del patógeno como tal y de sus interacciones con el hospedador. Esta revisión permite comprender que la resistencia no es producto de un solo mecanismo, sino el resultado de una red de adaptaciones interconectadas que se deben considerar de manera conjunta para diseñar estrategias más eficaces de control, tratamiento y prevención.

La lucha contra la tuberculosis, específicamente de sus cepas multirresistentes, representa un desafío constante que requiere un enfoque integral y bien estructurado. Las características estructurales de *Mycobacterium tuberculosis*, como su pared celular altamente especializada, además, de otros mecanismos como las bombas de eflujo y transportadores proteínicos específicos, contribuyen significativamente a su capacidad de tolerar y resistir los tratamientos antimicrobianos convencionales. Además, existen factores como la

inmunosupresión del paciente y la interacción entre el patógeno y el sistema inmune desempeñan un papel crucial en la evolución de la patología y en la eficacia terapéutica.

El análisis y la comprensión de los mecanismos intrínsecos y extrínsecos tiene estrecha relación con la práctica médica y en salud pública. La información recabada durante el desarrollo de este artículo permite dirigir el desarrollo de nuevos antibióticos que usen distintos blancos moleculares más específicos, como las proteínas involucradas en la síntesis de la pared bacteriana. Asimismo, se puede usar con miras para la mejora del uso de terapias combinadas que interrelacionen los moduladores inmunológicos para reducir la tolerancia bacteriana. En entornos clínicos, los datos recabados respaldan la necesidad de personalizar el tratamiento e implementar pruebas de sensibilidad más amplias y promover el seguimiento estricto de pacientes con TB resistente.

Agradecimientos

Agradecemos a la PUCESA y a la Universidad Técnica de Ambato por las horas en distributivo para escribir el artículo.

Referencias bibliográficas

- Batt, S. M., Burke, C. E., Moorey, A. R., & Besra, G. S. (2020). Antibiotics and resistance: The two-sided coin of the mycobacterial cell wall. *Cell Surface (Amsterdam, Netherlands)*, 6, 100044. <https://doi.org/10.1016/j.tcs.2020.100044>
- Billows, N., Phelan, J., Xia, D., Peng, Y., Clark, T. G., & Chang, Y. M. (2024). Large-scale statistical analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genome sequences identifies compensatory mutations associated with multi-drug resistance. *Scientific Reports*, 14(1), 12312. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62946-8>
- Brites, D., & Gagneux, S. (2015). Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. *Immunological Reviews*, 264(1), 6–24. <https://doi.org/10.1111/imr.12264>
- Calvanese, L., Falcigno, L., Maglione, C., Marasco, D., Ruggiero, A., Squeglia, F., Berisio, R., & D'Auria, G. (2014). Structural and binding properties of the PASTA domain of PonA2, a key penicillin binding protein from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biopolymers*, 101(7), 712–719. <https://doi.org/10.1002/bip.22447>
- Chen, W., Biswas, T., Porter, V. R., Tsodikov, O. V., & Garneau-Tsodikova, S. (2011). Unusual regioversatility of acetyltransferase Eis, a cause of drug resistance in XDR-TB. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(24), 9804–9808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105379108>
- Chew, K., Green, K. D., & Garneau-Tsodikova, S. (2011). The enhanced intracellular survival (Eis) protein of *Mycobacterium tuberculosis* is a novel acetyltransferase. *Journal of the American Chemical Society*, 133(46), 18590–18593. <https://doi.org/10.1021/ja207797u>
- Dye, C., & Williams, B. G. (2010). The population dynamics and control of tuberculosis. *Science (New York, N.Y.)*, 328(5980), 856–861. <https://doi.org/10.1126/science.1185449>
- Dulberger, C. L., Rubin, E. J., & Boutte, C. C. (2020a). The mycobacterial cell envelope - a moving target. *Nature Reviews. Microbiology*, 18(1), 47–59. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0273-7>
- Dulberger, C. L., Rubin, E. J., & Boutte, C. C. (2020b). The mycobacterial cell envelope - a moving target. *Nature Reviews. Microbiology*, 18(1), 47–59. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0273-7> Nota: Se ha mantenido esta duplicación para reflejar las citas (10) y (11) del texto original, aunque en un artículo real se citaría como (Dulberger et al., 2020) en ambas ocasiones si se refieren al mismo trabajo.
- Erdemli, S. B., Gupta, R., Bishai, W. R., Lamichhane, G., Amzel, L. M., & Blanchet, M. A. (2012). Targeting the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*: Structure and mechanism of L,D-transpeptidase 2. *Structure (London, England: 1993)*, 20(12), 2103–2115. <https://doi.org/10.1016/j.str.2012.09.016>
- Favrot, L., Grzegorzewicz, A. E., Lajiness, D. H., Marvin, R. K., Boucau, J., Isailovic, D., Jackson, M., & Ronning, D. R. (2013). Mechanism of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* antigen 85 by ebselen. *Nature Communications*, 4, 2748. <https://doi.org/10.1038/ncomms3748>
- Gao, W., Wang, W., Li, J., Gao, Y., Zhang, S., Lei, H., Li, T., & He, J. (2024). Drug-resistance characteristics, genetic diversity, and transmission dynamics of multidrug-resistant or rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from 2019 to 2021 in Sichuan, China.

Antimicrobial Resistance and Infection Control, 13(1), 125.
<https://doi.org/10.1186/s13756-024-01482-6>

- Garima, K., Pathak, R., Tandon, R., Rathor, N., Sinha, R., Bose, M., & Varma-Basil, M. (2015). Differential expression of efflux pump genes of *Mycobacterium tuberculosis* in response to varied subinhibitory concentrations of antituberculosis agents. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 95(2), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.01.005>
- Garzan, A., Willby, M. J., Ngo, H. X., Gajadeera, C. S., Green, K. D., Holbrook, S. Y., Hou, C., Posey, J. E., Tsodikov, O. V., & Garneau-Tsodikova, S. (2017). Combating Enhanced Intracellular Survival (Eis)-Mediated Kanamycin Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* by Novel Pyrrolo[1,5-a]pyrazine-Based Eis Inhibitors. *ACS Infectious Diseases*, 3(4), 302–309. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00193>
- Genestet, C., Refrégier, G., Hodille, E., Zein-Eddine, R., Le Meur, A., Hak, F., Barbry, A., Westeel, E., Berland, J. L., Engelmann, A., Verdier, I., Lina, G., Ader, F., Dray, S., Jacob, L., Massol, F., Venner, S., Dumitrescu, O., & Lyon TB study group. (2022). *Mycobacterium tuberculosis* genetic features associated with pulmonary tuberculosis severity. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 125, 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.026>
- Ghosh, A., N, S., & Saha, S. (2020). Survey of drug resistance associated gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis*, ESKAPE and other bacterial species. *Scientific Reports*, 10(1), 8957. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65766-8>
- Gokulan, K., Khare, S., Cerniglia, C. E., Foley, S. L., & Varughese, K. I. (2018). Structure and Inhibitor Specificity of L,D-Transpeptidase (LdtMt2) from *Mycobacterium tuberculosis* and Antibiotic Resistance: Calcium Binding Promotes Dimer Formation. *The AAPS Journal*, 20(2), 44. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0193-x>
- Green, K. D., Pricer, R. E., Stewart, M. N., & Garneau-Tsodikova, S. (2015). Comparative Study of Eis-like Enzymes from Pathogenic and Nonpathogenic Bacteria. *ACS Infectious Diseases*, 1(6), 272–283. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00036>
- Gupta, A. K., Katoch, V. M., Chauhan, D. S., Sharma, R., Singh, M., Venkatesan, K., & Sharma, V. D. (2010a). Microarray analysis of efflux pump genes in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during stress induced by common anti-tuberculous drugs. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 16(1), 21–28. <https://doi.org/10.1089/mdr.2009.0054>
- Gupta, A. K., Katoch, V. M., Chauhan, D. S., Sharma, R., Singh, M., Venkatesan, K., & Sharma, V. D. (2010b). Microarray analysis of efflux pump genes in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during stress induced by common anti-tuberculous drugs. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 16(1), 21–28. <https://doi.org/10.1089/mdr.2009.0054> Nota: Se ha mantenido esta duplicación para reflejar las citas (37) y (41) del texto original, aunque en un artículo real se citaría como (Gupta et al., 2010) en ambas ocasiones si se refieren al mismo trabajo.
- Gygli, S. M., Borrell, S., Trauner, A., & Gagneux, S. (2017). Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 354–373. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux011>
- Hameed, H. M. A., Islam, M. M., Chhotaray, C., Wang, C., Liu, Y., Tan, Y., Li, X., Tan, S., Delorme, V., Yew, W. W., Liu, J., & Zhang, T. (2018). Molecular Targets Related Drug Resistance

- Mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-*Mycobacterium tuberculosis* Strains. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 114. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00114>
- Jones, R. M., Adams, K. N., Eldesouky, H. E., & Sherman, D. R. (2022). The evolving biology of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 1027394. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1027394>
- Kardan-Yamchi, J., Kazemian, H., Haeili, M., Harati, A. A., Amini, S., & Feizabadi, M. M. (2019). Expression analysis of 10 efflux pump genes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 17, 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.003>
- Karbalaei Zadeh Babaki, M., Soleimanpour, S., & Rezaee, S. A. (2017). Antigen 85 complex as a powerful *Mycobacterium tuberculosis* immunogene: Biology, immune-pathogenicity, applications in diagnosis, and vaccine design. *Microbial Pathogenesis*, 112, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.040>
- Költringer, F. A., Annerstedt, K. S., Boccia, D., Carter, D. J., & Rudgard, W. E. (2023). The social determinants of national tuberculosis incidence rates in 116 countries: A longitudinal ecological study between 2005-2015. *BMC Public Health*, 23(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15213-w>
- Lamrabet, O., Ghigo, E., Mège, J. L., Lepidi, H., Nappez, C., Raoult, D., & Drancourt, M. (2014). MspA-*Mycobacterium tuberculosis*-transformant with reduced virulence: The "unbirthday paradigm". *Microbial Pathogenesis*, 76, 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.08.003>
- Laws, M., Jin, P., & Rahman, K. M. (2022). Efflux pumps in *Mycobacterium tuberculosis* and their inhibition to tackle antimicrobial resistance. *Trends in Microbiology*, 30(1), 57–68. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.05.00>
- Liu, Q., Zuo, T., Xu, P., Jiang, Q., Wu, J., Gan, M., Yang, C., Prakash, R., Zhu, G., Takiff, H. E., & Gao, Q. (2018). Have compensatory mutations facilitated the current epidemic of multidrug-resistant tuberculosis?. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1), 98. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0101-6>
- Long, Y., Wang, B., Xie, T., Luo, R., Tang, J., Deng, J., & Wang, C. (2024). Overexpression of efflux pump genes is one of the mechanisms causing drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology Spectrum*, 12(1), e0251023. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02510-23>
- Mailaender, C., Reiling, N., Engelhardt, H., Bossmann, S., Ehlers, S., & Niederweis, M. (2004). The MspA porin promotes growth and increases antibiotic susceptibility of both *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology (Reading, England)*, 150(Pt 4), 853–864. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26902-0>
- Mathema, B., Andrews, J. R., Cohen, T., Borgdorff, M. W., Behr, M., Glynn, J. R., Rustomjee, R., Silk, B. J., & Wood, R. (2017). Drivers of Tuberculosis Transmission. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(Suppl 6), S644–S653. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix354>
- Miryala, S. K., Anbarasu, A., & Ramaiah, S. (2019). Impact of bedaquiline and capreomycin on the gene expression patterns of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv strain and understanding the molecular mechanism of antibiotic resistance. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(9), 14499–14509. <https://doi.org/10.1002/jcb.28711>

- Naz, S., Paritosh, K., Sanyal, P., Khan, S., Singh, Y., Varshney, U., & Nandicoori, V. K. (2023). GWAS and functional studies suggest a role for altered DNA repair in the evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *eLife*, 12, e75860. <https://doi.org/10.7554/eLife.75860>
- Nimmo, C., Millard, J., Faulkner, V., Monteserin, J., Pugh, H., & Johnson, E. O. (2022). Evolution of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in the genomic era. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 954074. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.954074>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment: Drug-resistant tuberculosis treatment*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment: Drug-susceptible tuberculosis treatment*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
- Organización Mundial de la Salud. (2024a). *Global tuberculosis report 2024*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>
- Pagán, A. J., Yang, C. T., Cameron, J., Swaim, L. E., Ellett, F., Lieschke, G. J., & Ramakrishnan, L. (2015). Myeloid Growth Factors Promote Resistance to Mycobacterial Infection by Curtailing Granuloma Necrosis through Macrophage Replenishment. *Cell Host & Microbe*, 18(1), 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.06.008>
- Pisu, D., Huang, L., Grenier, J. K., & Russell, D. G. (2020). Dual RNA-Seq of Mtb-Infected Macrophages In Vivo Reveals Ontologically Distinct Host-Pathogen Interactions. *Cell Reports*, 30(2), 335–350.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.033>
- Punetha, A., Green, K. D., Garzan, A., Thamban Chandrika, N., Willby, M. J., Pang, A. H., Hou, C., Holbrook, S. Y. L., Krieger, K., Posey, J. E., Parish, T., Tsodikov, O. V., & Garneau-Tsodikova, S. (2021). Structure-based design of haloperidol analogues as inhibitors of acetyltransferase Eis from *Mycobacterium tuberculosis* to overcome kanamycin resistance. *RSC Medicinal Chemistry*, 12(11), 1894–1909. <https://doi.org/10.1039/d1md00239b>
- Punetha, A., Ngo, H. X., Holbrook, S. Y. L., Green, K. D., Willby, M. J., Bonnett, S. A., Krieger, K., Dennis, E. K., Posey, J. E., Parish, T., Tsodikov, O. V., & Garneau-Tsodikova, S. (2020). Structure-Guided Optimization of Inhibitors of Acetyltransferase Eis from *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Chemical Biology*, 15(6), 1581–1594. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00184>
- Ramón-García, S., Martín, C., Thompson, C. J., & Aínsa, J. A. (2009). Role of the *Mycobacterium tuberculosis* P55 efflux pump in intrinsic drug resistance, oxidative stress responses, and growth. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(9), 3675–3682. <https://doi.org/10.1128/AAC.00550-09>
- Raymond, J. B., Mahapatra, S., Crick, D. C., & Pavelka, M. S., Jr. (2005). Identification of the *namH* gene, encoding the hydroxylase responsible for the N-glycolylation of the mycobacterial peptidoglycan. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(1), 326–333. <https://doi.org/10.1074/jbc.M411006200>
- Remm, S., Earp, J. C., Dick, T., Dartois, V., & Seeger, M. A. (2022). Critical discussion on drug efflux in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiology Reviews*, 46(1), fuab050. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab050>

- Rens, C., Laval, F., Wattiez, R., Lefèvre, P., Dufrasne, F., Daffé, M., & Fontaine, V. (2018). I3-Ag85 effect on phthiodiolone dimycocerosate synthesis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 108, 93–95. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.10.007>
- Ryndak, M. B., & Laal, S. (2019). *Mycobacterium tuberculosis* Primary Infection and Dissemination: A Critical Role for Alveolar Epithelial Cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 299. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00299>
- Schoonmaker, M. K., Bishai, W. R., & Lamichhane, G. (2014). Nonclassical transpeptidases of *Mycobacterium tuberculosis* alter cell size, morphology, the cytosolic matrix, protein localization, virulence, and resistance to beta-lactams. *Journal of Bacteriology*, 196(7), 1394–1402. <https://doi.org/10.1128/JB.01396-13>
- Soroka, D., Li de la Sierra-Gallay, I., Dubée, V., Triboulet, S., van Tilbeurgh, H., Compain, F., Ballell, L., Barros, D., Mainardi, J. L., Hugonnet, J. E., & Arthur, M. (2015). Hydrolysis of clavulanate by *Mycobacterium tuberculosis* beta-lactamase BlaC harboring a canonical SDN motif. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(9), 5714–5720. <https://doi.org/10.1128/AAC.00598-15>
- Speer, A., Rowland, J. L., Haeili, M., Niederweis, M., & Wolschendorf, F. (2013). Porins increase copper susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Bacteriology*, 195(22), 5133–5140. <https://doi.org/10.1128/JB.00763-13>
- Tang, X., Deng, W., & Xie, J. (2012). Novel insights into *Mycobacterium* antigen Ag85 biology and implications in countermeasures for *M. tuberculosis*. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 22(3), 179–187. <https://doi.org/10.1615/critreveukargeneexpr.v22.i3.10>
- Tiemersma, E. W., van der Werf, M. J., Borgdorff, M. W., Williams, B. G., & Nagelkerke, N. J. (2011). Natural history of tuberculosis: Duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: A systematic review. *PloS One*, 6(4), e17601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017601>
- Uren, C., Hoal, E. G., & Möller, M. (2021). *Mycobacterium tuberculosis* complex and human coadaptation: A two-way street complicating host susceptibility to TB. *Human Molecular Genetics*, 30(R1), R146–R153. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa254>
- Wang, F., Cassidy, C., & Sacchettini, J. C. (2006). Crystal structure and activity studies of the *Mycobacterium tuberculosis* beta-lactamase reveal its critical role in resistance to beta-lactam antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(8), 2762–2771. <https://doi.org/10.1128/AAC.00320-06>
- Wang, H., Liu, D., & Zhou, X. (2023). Effect of Mycolic Acids on Host Immunity and Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 396. <https://doi.org/10.3390/ijms25010396>
- Warrier, T., Tropis, M., Werngren, J., Diehl, A., Gengenbacher, M., Schlegel, B., Schade, M., Oschkinat, H., Daffe, M., Hoffner, S., Eddine, A. N., & Kaufmann, S. H. (2012). Antigen 85C inhibition restricts *Mycobacterium tuberculosis* growth through disruption of cord factor biosynthesis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(4), 1735–1743. <https://doi.org/10.1128/AAC.05742-11>
- Wivagg, C. N., Wellington, S., Gomez, J. E., & Hung, D. T. (2016). Loss of a Class A Penicillin-Binding Protein Alters beta-Lactam Susceptibilities in *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Infectious Diseases*, 2(2), 104–110. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00119>
-

Xu, Z., Zhou, A., Wu, J., Zhou, A., Li, J., Zhang, S., Wu, W., Karakousis, P. C., & Yao, Y. F. (2018). Transcriptional Approach for Decoding the Mechanism of *rpoC* Compensatory Mutations for the Fitness Cost in Rifampicin-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2895. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02895>
