

DIFICULTADES CLÍNICAS QUE DETERMINAN EL DESENLACE DE LA MELIOIDOSIS

**Natalia Alejandra Fajardo Castillo
Daniela Herrera Lozano
Nirya Fernanda Prato Ramírez**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2022**

DIFICULTADES CLÍNICAS QUE DETERMINAN EL DESENLACE DE LA MELIOIDOSIS

**Natalia Alejandra Fajardo Castillo
Daniela Herrera Lozano
Nirya Fernanda Prato Ramírez**

**Directora: Mónica Gabriela Huertas Valero
Codirector: Rodrigo Castro Rebolledo**

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2022**



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

En este trabajo queremos agradecer a la universidad y docentes que nos acompañaron a lo largo de toda la carrera.

Dedicatoria

Este trabajo lo queremos dedicar a Dios y a nuestros padres.

Tabla de contenido

<i>Resumen</i>	7
<i>Palabras Clave</i>	7
<i>Abstract</i>	8
<i>Keywords</i>	8
<i>Problema</i>	9
<i>Justificación</i>	11
<i>Objetivo general</i>	13
Objetivos específicos	13
<i>Marco teórico</i>	14
Definición de Melioidosis	14
Epidemiología	14
Manifestaciones Clínicas	15
Comorbilidades	16
Pruebas de laboratorio	17
Tratamiento	19
<i>Metodología</i>	20
<i>Resultados</i>	24
<i>Discusión</i>	32
<i>Conclusiones</i>	36
<i>Glosario</i>	37
<i>Términos</i>	38
<i>Bibliografía</i>	40

Resumen

Introducción: la melioidosis es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Burkholderia pseudomallei*. Las comorbilidades que aumentan el riesgo de esta enfermedad son la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica y el alcoholismo. Por lo que el objetivo de este trabajo es identificar el desenlace final en las personas que cursan con melioidosis y a su vez presentan alguna de estas comorbilidades.

Metodología: consistió en una revisión de la literatura donde se incluyeron bases de datos tales como *Pubmed*, *Scopus* y *Sciencedirect*. Utilizando descriptores booleanos con el fin de lograr una búsqueda exhaustiva “Melioidosis AND comorbilities” “Melioidosis AND Diabetes” OR “Melioidosis AND Kidney disease” OR “Melioidosis AND Alcoholism” “Melioidosis AND Clinical difficulties”. Se emplearon algunos filtros como: publicaciones realizadas entre los años 2003 y 2021, estudios en humanos y animales. Donde se obtuvieron 17 artículos que se utilizaron en este trabajo.

Resultados: se hizo un análisis y descripción de los hallazgos semiológicos de la melioidosis, en donde se encontró que la diabetes, alcoholismo y enfermedad renal se asocian con mayor predisposición de tener melioidosis, mayor mortalidad, necesidad de cuidados en UCI, ventilación mecánica, coinfecciones pulmonares y sepsis. Por otro lado, dada la poca cantidad de revisiones y estudios de casos en Colombia, no se logró tener claridad en la frecuencia, diagnóstico y manejo de la melioidosis en el país.

Conclusión: la semiología puede no llevar a un diagnóstico. El shock séptico, sepsis y abscesos, son las complicaciones más frecuentes. Las pruebas principales para el diagnóstico son el cultivo y la PCR (Reacción en cadena de la polimerasa). El pronóstico de la enfermedad está relacionado con la etapa de evolución, las comorbilidades, los factores de riesgo, el diagnóstico, y el tratamiento.

Palabras Clave

Burkholderia Pseudomallei
Comorbilidades
Diagnóstico Diferencial
Factores de Riesgo
Melioidosis

Abstract

Introduction: melioidosis is an infectious disease caused by *Burkholderia pseudomallei*. Comorbidities that increase the risk of the disease are diabetes mellitus, chronic kidney disease and alcoholism. That's why the objective of this written is to identify the final outcome in people who have melioidosis and some of these comorbidities.

Methodology: it consisted of literature reviews that included databases as *Pubmed*, *Scopus* and *Scencedirect*. Some of boolean descriptors that were used in order to get an exhaustive search are “Melioidosis AND comorbilities” “Melioidosis AND Diabetes” OR “Melioidosis AND Kidney disease” OR “Melioidosis AND Alcoholism” “Melioidosis AND Clinical difficulties”. Some filters were used: 2003 to 2021 publications, humans and animals studies. Finally 17 articles were used in this written.

Results: an analysis and description of the semiologic findings was made, where diabetes, alcoholism and renal disease are associated with increased predisposition to develop melioidosis, higher mortality, need of intensive care, mechanic ventilation, lung coinfections and sepsis. On the other hand, given the few number of reviews and case studies in Colombia, there is no clarity in the frequency, diagnosis and treatment of melioidosis in this country.

Conclusion: semiology may or may not lead to a diagnosis. septic shock, sepsis, and abscesses, are the most frequent complications. Main laboratories for the diagnosis are blood culture and PCR. Disease prognosis is related to stage of evolution, comorbidities, risk factor, diagnosis, and treatment.

Keywords

Burkholderia pseudomallei

Comorbidities

Diagnosis, Differential

Melioidosis

Risk Factors

Problema

La melioidosis es una enfermedad de tipo infecciosa que tiene como agente etiológico a *Burkholderia pseudomallei* que es un bacilo Gram negativo ^{1,2}. Se caracteriza por una manifestación clínica de neumonía, septicemia y en algunos casos de infección localizada que compromete a varios órganos. Algunos pacientes presentan síntomas como son cefalea, anorexia, dolor torácico pleurítico, mialgias generalizadas, fiebre que suele superar los 39°C, tos, taquipnea y estertores ³. Por otro lado, la vía de infección es por penetración cutánea, inhalación o ingestión ⁴. La enfermedad puede manifestarse de forma aguda, subaguda o latente varios años después y se relaciona con algunos factores de riesgo como diabetes, enfermedad pulmonar y renal crónica ^{3,4,5}. Además, es más prevalente en hombres con un pico de incidencia entre los 40 y 60 años ⁵.

Un estudio de 2016 estimó que hay aproximadamente 165 000 casos de melioidosis en humanos por año en todo el mundo, de los cuales un 54% son fatales ¹. Los países que presentan una mayor prevalencia de la enfermedad son Australia, el noroeste de Tailandia y en el territorio del Norte, donde la incidencia anual es de hasta 50 casos por 100 000 individuos. Otro lugar que posiblemente presente una amplia prevalencia de la enfermedad es en África donde Nigeria tiene una incidencia de aproximadamente 13 400 casos por año, lo que es comparable a las incidencias observadas en regiones endémicas como India, Indonesia y Bangladesh ⁴. En Colombia para el año 2019, la melioidosis no era una enfermedad de interés en salud pública, pero cuando esta se identifica se debe enviar las cepas de *B. pseudomallei* al Instituto Nacional de Salud ¹.

La explicación fisiopatológica de las comorbilidades comenzando con la lesión renal aguda y enfermedad renal crónica no ha sido clara, pueden estar relacionadas con causas prerrenales o con la

función deficiente de los neutrófilos y macrófagos ^{6,7}. En cuanto a la diabetes existe una asociación con un bajo número de células T CD4 y T CD8 doble negativas, aumento en los niveles de IL-18 y disminución en las células Natural Killer ⁸. Por otra parte, es de recalcar que el consumo crónico de alcohol se ha identificado como un factor de riesgo por los diferentes efectos que tiene en el sistema inmunológico y su capacidad de reacción frente a la infección por diferentes agentes ⁹.

Por otro lado, la falta de herramientas semiológicas y de métodos diagnósticos por parte de las Entidades Prestadoras de Salud generan una barrera para el tratamiento adecuado y temprano de esta enfermedad. Es por esto que se considera necesario profundizar en el conocimiento de los mismos para evitar las complicaciones que se puedan presentar.

Por lo anterior se ha decidido plantear la siguiente pregunta: ¿Cuál es el desenlace final de la Melioidosis en comorbilidades como diabetes, alcoholismo y enfermedad renal?

Justificación

El número de casos de melioidosis en total en Colombia, no se tiene claro como consecuencia del desconocimiento de la enfermedad por parte de los profesionales de la salud, ausencia de métodos diagnósticos adecuados y así mismo, la ausencia de reporte de la enfermedad. Sin embargo, después de Brasil, es el segundo país suramericano con más casos reportados en la literatura médica. Durante los años 2016-2017, se recuperó un total de 11 aislamientos de *B. pseudomallei* de 10 pacientes con melioidosis en los departamentos de Cesar, Antioquia, Casanare y Santander ¹.

Por otra parte, existen diferentes explicaciones para la predisposición a padecer melioidosis cuando se tienen ciertas comorbilidades o factores de riesgo. Respecto a la diabetes, se sabe que hay tres hipótesis: Primero, el bajo número de células T CD4 y T CD8 doble negativas ⁸ que funcionan como primer precursor de los linfocitos ¹⁰, esenciales para el sistema inmunológico en la destrucción de virus y bacterias ⁸. Segundo, un aumento en los niveles de IL-18 ⁸ que se encarga de la respuesta inmune innata y está involucrada en los procesos inflamatorios ¹⁰, pero puede existir alguna anomalía en el reclutamiento o expresión de moléculas generando procesos adversos que puedan predisponer al organismo a un ataque más fácil por parte de la bacteria. Tercero, una disminución en las células Natural Killer ⁸ que se encargan de la destrucción de células tumorales que aparezcan en el organismo ¹¹ y que, si se tiene suficiente población de estas, probablemente no puede existir una respuesta adecuada.

Con respecto a la fisiopatología de la lesión renal aguda y enfermedad renal crónica en la melioidosis no ha sido clara, pueden estar relacionadas con causas prerrenales después de sepsis,

hipotensión o enfermedad renal intrínseca o con la función deficiente de los neutrófilos y macrófagos como sucede en la diabetes. En un estudio, la lesión renal aguda se presentó en el 35.9 % de los pacientes con melioidosis, asociándose con bacteriemia, enfermedad renal crónica, mayor mortalidad, necesidad de cuidados intensivos y de ventilación mecánica. Por tal motivo, es importante que el tratamiento de la melioidosis incluya el reconocimiento y manejo temprano de dichas patologías renales ^{6,7}.

En cuanto al consumo crónico de alcohol, se ha relacionado con el daño de la función de los macrófagos y mayor riesgo de coinfecciones pulmonares y sepsis como se observa en la melioidosis. Los macrófagos alveolares son la primera línea de defensa durante infecciones pulmonares, y son capaces de detectar, capturar y eliminar patógenos invasores mientras se es responsable de iniciar la respuesta inmune temprana del huésped. Así entonces, la toxicidad del alcohol suprime la fagocitosis bacteriana y la muerte, disminuyendo la respuesta inmune innata del huésped a la infección ⁹.

Por consiguiente, el fin de este trabajo es identificar y profundizar en las comorbilidades y dificultades clínicas que pueden agravar el cuadro de melioidosis, por medio de una búsqueda cautelosa de fuentes de información como artículos científicos, revisiones de tema y de casos realizados tanto a nivel mundial como nacional para hacer énfasis en los factores de riesgo (diabetes, lesión renal aguda y alcoholismo crónico) y la falta de herramientas semiológicas, con el fin de evitar un infra diagnóstico y aumento en la tasa de morbi-mortalidad.

Objetivo general

Identificar el desenlace final de la melioidosis, en pacientes con diabetes, alcoholismo y enfermedad renal.

Objetivos específicos

1. Definir los hallazgos semiológicos en la melioidosis e identificar cuáles son los diagnósticos diferenciales que se presentan con mayor frecuencia.
2. Determinar si las comorbilidades de diabetes, alcoholismo y enfermedad renal predisponen al desarrollo de la melioidosis.
3. Describir las principales dificultades que se presentan en la clínica y en las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la melioidosis.
4. Diseñar una infografía para el uso del personal de salud acerca de la importancia del diagnóstico oportuno de la melioidosis.

Marco teórico

Definición de Melioidosis

La melioidosis es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria gram-negativa *B. pseudomallei*, un organismo ambiental saprófito que se encuentra predominantemente en la rizósfera, el suelo húmedo y tanto en las aguas superficiales como subterráneas. Los medios de infección son a través de heridas en la piel, inhalación o ingestión de la bacteria. Esto se explica por invasión y replicación en células epiteliales y macrófagos, la cual es resistente a la acción de los complementos inmunológicos humanos ayudando al progreso en la virulencia ¹². La infección por *B. pseudomallei* puede ser aguda, crónica o latente, aunque la infección suele dar lugar a una enfermedad subclínica, ya que la mayoría de los individuos inmunocompetentes pueden eliminar la infección ¹³.

Epidemiología

Se ha descrito como endémica en el sudeste y el sur de Asia y en el norte de Australia. En un estudio de 2016, se estimó 165 000 casos al año en todo el mundo, de los cuales 89 000 fueron fatales, donde las principales causas de muerte en Tailandia, Malasia, Singapur, Vietnam y Australia fueron sepsis y neumonía. Otro lugar que posiblemente presente una amplia prevalencia de la enfermedad es en África donde Nigeria tiene una incidencia de aproximadamente 13 400 casos por año, lo que es comparable a las incidencias observadas en regiones endémicas como India, Indonesia y Bangladesh ⁴.

En los últimos años, se ha presentado un incremento del número de casos en el continente americano, aunque no está claro si se debe a un aumento de la incidencia, fortalecimiento en las herramientas diagnósticas y de los programas de búsqueda y vigilancia de esta enfermedad. En

América Central y del Sur se han descrito casos esporádicos en Colombia, Panamá, Ecuador y Brasil ¹⁴. Debido a la gravedad de la melioidosis, dificultades terapéuticas y la transmisibilidad del agente infeccioso, *B. pseudomallei* ha sido clasificada como bioterrorismo de categoría B por el Centro de Control de Enfermedades de EE. UU ¹⁵. Por otra parte, la melioidosis suele afectar más al género masculino en una relación 1,4:1 y a pesar de que puede llegar a presentarse a cualquier edad, se ha visto que es más frecuente entre los 40 y 60 ⁵.

Manifestaciones Clínicas

Algunos de los pacientes pueden ser asintomáticos durante algún periodo de tiempo, llegando a desarrollar la enfermedad varios años después. Algunas de las manifestaciones son localizadas o diseminadas y pueden afectar a diferentes órganos como bazo, hígado, páncreas, piel y tejido subcutáneo ².

La melioidosis, es también llamada la gran imitadora, debido a la ausencia de signos clínicos patognomónicos y semeja otras enfermedades, tales como tuberculosis ¹⁶. La presentación del cuadro clínico en su forma aguda se caracteriza por septicemia, la cual puede cursar con episodios de fiebre, vómito, cefalea, diarrea y lesiones cutáneas, y por infecciones respiratorias ⁵. Como ocurre en la tuberculosis, los pacientes inician con tos productiva, síndrome de desgaste hemoptisis, dolor pleurítico, fiebre y anemia ².

En cuanto a la presentación subaguda como crónica algunos de sus hallazgos son lesiones supurativas y abscesos ⁵. La presentación más frecuente es la neumonía (51%), seguida de infección del tracto urinario, piel, bacteriemia, artritis séptica u osteomielitis y meningoencefalitis, mielitis y absceso cerebral. Un 55% de los pacientes tienen bacteriemia y el 20% desarrollan choque séptico, con una mortalidad del 50% ¹⁶. Los cuadros de septicemia inician como una úlcera superficial con reacción inflamatoria, con o sin síntomas de abscesos en hígado, bazo, riñón, nódulos linfáticos,

tejido subcutáneo o hueso debido a la diseminación hematológica de los microorganismos ². Sin embargo, cabe resaltar que estos cuadros de presentación pueden variar si el paciente tiene otro tipo de patologías.

En el cuadro neumónico se presenta la mayoría de las veces con mal estado general, fiebre, disnea, dolor torácico tipo pleurítico y expectoración de tipo purulenta. Algunos de los hallazgos radiológicos pueden ser diferentes, algunos se encuentran como consolidación lobar con broncograma aéreo. Puede observarse patrón intersticial o lesiones nodulares que se unen y pueden cavitarse ².

Comorbilidades

Las comorbilidades que aumentan el riesgo de tener melioidosis son principalmente la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica y el alcoholismo. En un estudio prospectivo del norte de Australia, los riesgos relativos ajustados estimados para la melioidosis fueron 13,1 para diabéticos, 2,1 para aquellos con consumo excesivo de alcohol y 3,2 para enfermedad renal crónica. Por otro lado, influye el contacto frecuente con la tierra y agua contaminadas con *B. pseudomallei*, donde las principales rutas de infección son la inoculación, inhalación y la ingestión ¹⁷.

La explicación sobre la predisposición a padecer melioidosis cuando se tiene diabetes son el bajo número de células T CD4 y T CD8 y aumento de los niveles de IL-18 ¹⁰ que se encarga de reclutar los neutrófilos. Por otro lado, la disminución en las células Natural Killer ⁸ que se encargan de la destrucción de células tumorales que aparecen en el organismo ¹¹, no permite que haya una adecuada respuesta a la enfermedad.

El consumo crónico de alcohol se ha identificado como un factor de riesgo para melioidosis debido a que se ha documentado que tiene diversos efectos en el sistema inmunológico y su capacidad de reacción frente a la infección por diferentes agentes ⁹. Por esa razón, el consumo excesivo de alcohol se ha relacionado con el daño de la función de los macrófagos y mayor riesgo de coinfecciones pulmonares y sepsis como se observa en la melioidosis. Los macrófagos alveolares son la primera línea de defensa durante infecciones pulmonares, y son capaces de detectar, capturar y eliminar patógenos invasores mientras se es responsable de iniciar la respuesta inmune temprana del huésped ⁹.

Por ese motivo, la toxicidad del alcohol en exceso suprime la fagocitosis bacteriana y la muerte, produciendo así infectividad bacteriana mientras disminuye la respuesta inmune innata del huésped a la infección. La exposición excesiva al alcohol reduce la producción de óxido nítrico *in vitro*. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios demostrando que la intoxicación por exceso de alcohol altera la función de la línea celular de macrófagos, durante la infección con *E. coli*, *A. baumannii*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, y *S. aureus* ⁹.

Con respecto a la enfermedad renal crónica, se relaciona con el sistema inmunológico innato y, en particular, la función de los neutrófilos y macrófagos. Se ha observado que en el medio de la enfermedad renal crónica avanzada, los neutrófilos muestran una quimiotaxis alterada, una capacidad fagocítica reducida, una generación disminuida de intermediarios de oxígeno reactivo durante el estallido oxidativo, una elevación significativa de los niveles de reposo de calcio citosólico y una reducción en el contenido de trifosfato de adenosina, lo cual explica el alto riesgo de tener melioidosis ¹⁷.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico se puede realizar con base en distintas técnicas como por ejemplo, el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa, cultivos, hemaglutinación o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), los cuales permiten el aislamiento y la identificación de *B. pseudomallei*. El estándar de oro es el cultivo de *B. pseudomallei* que tiene una especificidad del 100% para la melioidosis. Sin embargo, la sensibilidad del cultivo va a depender de diversos factores como el sitio de infección, la recolección de la muestra, el enriquecimiento de la muestra, el tiempo de incubación, los métodos de cultivo selectivo y la exposición previa a antimicrobianos. Por otro lado, se ha confirmado que los hemocultivos son negativos justo antes de la muerte en la forma septicémica de la infección. No obstante, se debe dar importancia a los posibles diagnósticos diferenciales como fiebre tifoidea, sífilis, neumonía y tuberculosis^{5, 18}.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU, recomienda que a todos los pacientes con sospecha de melioidosis se les solicite hemocultivo, cultivo faríngeo y urocultivo, además de muestras localizadas del sitio afectado. La *B. pseudomallei* en agar sangre se ve como una colonia pequeña, lisa, color crema y tono metálico, que varía a seca, rugosa a los cinco días. En agar MacConkey las colonias son lactosa negativa, y pueden desarrollar un brillo metálico rosado, la característica rugosa aparece posterior a las 48 horas. El organismo es móvil, indol negativo, oxidasa positiva, intrínsecamente resistente a la gentamicina y puede producir un olor a tierra o a humedad¹⁵.

La prueba de referencia para el diagnóstico de la melioidosis es el aislamiento de *B. pseudomallei* a partir de especímenes clínicos. Sin embargo, el microorganismo no se puede aislar fácilmente, por lo que se emplean medios selectivos como el agar de Ashdown. Todos los medios deben ser incubados a 37°C por al menos cuatro días. Actualmente se han descrito nuevas técnicas

para la detección rápida y económica de la bacteria, que facilitan su uso en aquellos lugares que no cuentan con la infraestructura necesaria. Entre estas, se cuenta la detección del antígeno mediante inmunocromatografía, cuyos resultados, a pesar de ser comprometedores deben validarse ^{13, 19}.

Debido a que los cultivos tienen baja sensibilidad (60%), se debe considerar cultivos repetidos (especialmente de muestras de sangre, esputo, orina y pus) en pacientes con fuertes indicios de infección por *B. pseudomallei*, ya que no es raro encontrar muestras posteriores positivas a pesar de resultados negativos iniciales. Si los pacientes no mejoran después de 3 a 7 días de tratamiento para la melioidosis y todos los resultados de los cultivos son negativos, se deben considerar más investigaciones y una reevaluación del diagnóstico y el tratamiento ⁴.

Debido a que la melioidosis puede tener consecuencias graves, el tratamiento no debe retrasarse esperando días para obtener los resultados del cultivo. Por lo tanto, la detección directa del organismo en muestras clínicas podría proporcionar una rápida confirmación del diagnóstico. *B. pseudomallei* se puede observar con microscopía óptica, pero carece de sensibilidad y especificidad. Con respecto a la microscopía inmunofluorescente tiene una especificidad cercana al 100%, aunque la sensibilidad es <50% en comparación con el cultivo ⁴.

Por otro lado, el diagnóstico serológico de melioidosis es difícil. Se han desarrollado muchos ensayos diferentes para detectar anticuerpos contra *B. pseudomallei*, pero la mayoría de ellos se basan en antígenos mal caracterizados y nunca se han estandarizado internacionalmente ni se han sometido a una evaluación crítica exhaustiva. La más utilizada es la prueba de hemaglutinación indirecta, la cual tiene una sensibilidad reportada de solo el 56% en Australia y el 73% en Tailandia, aunque en el estudio australiano, el 68% de los pacientes cuyas pruebas fueron negativas al ingreso

mostraron posteriormente seroconversión. Por tanto, el diagnóstico de melioidosis no debe basarse en la prueba de hemaglutinación indirecta ⁴.

En cuanto a su fenotipo, en *B. pseudomallei* este puede identificarse utilizando sistemas comerciales. Sin embargo, estos puede que no distinguen *B. pseudomallei* de *B. thailandensis* y de miembros del complejo *B. cepacia*. Por otro lado, se han descrito variaciones regionales en la identificación de *B. pseudomallei* cuando se usan estos sistemas automatizados, seguramente como consecuencia de las bases de datos empleadas. Entre estos métodos fenotípicos automatizados, el de mejor rendimiento diagnóstico es el Vitek 2TM. Respecto a otras técnicas de uso en identificación se encuentra El MALDI-TOF MS, que demostró ser un buen método diagnóstico si se usan las bases de datos adecuadas. Sin embargo, para un diagnóstico más preciso se deben emplear métodos genotípicos basados en la secuenciación del gen *rARN* 16s y del gen *GroEL* 19. El estándar de oro en biología molecular es la PCR, aunque no es una técnica de rutina, está más diseñada para investigación ⁴.

En cuanto a las barreras para el diagnóstico de melioidosis, influyen que la enfermedad no es muy conocida entre médicos y microbiólogos. Por lo anterior, existe una necesidad de promover una mayor conciencia y proporcionar mejores instalaciones de diagnóstico para permitir el tratamiento temprano y adecuado. Iniciando con estudiantes de medicina, debido a que un diagnóstico diferencial de melioidosis debe ser investigado y discutido en todos los escenarios clínicos pertinentes, se deben evaluar las diferentes características clínicas, y sobre todo hacer énfasis en una educación semiológica importante para identificar las presentaciones clínicas que podrían dirigir el diagnóstico a otras enfermedades. Es necesario que existan protocolos para el diagnóstico y la gestión en entornos hospitalarios y clínicos urbanos y rurales donde es posible que no haya instalaciones de diagnóstico disponibles en zonas endémicas para *B. pseudomallei* ¹⁴.

Tratamiento

El diagnóstico precoz y el inicio de la terapia antimicrobiana específica para *B. pseudomallei* influyen en el pronóstico de la melioidosis. En lugares con recursos para un diagnóstico rápido, implementación temprana de una terapia antibiótica óptima e instalaciones de cuidados intensivos para el manejo de la sepsis grave, la tasa de mortalidad es alrededor del 10%. Sin embargo, si dichos recursos no están disponibles o son limitados en muchas regiones endémicas, en esas circunstancias, la mortalidad es $\geq 40\%$ ⁴.

El tratamiento de la melioidosis comprende dos fases: la primera es la fase aguda, cuyo objetivo es evitar que los pacientes mueran de sepsis, y la segunda es la fase de erradicación, cuyo objetivo es eliminar las bacterias residuales y minimizar el riesgo de recaída de la infección. Además, el tratamiento va de la mano con el mantenimiento de la presión arterial, el control glucémico adecuado y el manejo de la insuficiencia renal aguda y respiratoria, así como el drenaje de abscesos cuando sea posible ²⁰.

La terapia inicial de fase aguda para la melioidosis dura alrededor de 10 a 14 días y el medicamento de elección es ceftazidima. Sin embargo, pueden ser necesarias otras 4 semanas de terapia parenteral en caso de que esté cursando con choque séptico, abscesos profundos o de órganos, enfermedad pulmonar extensa, osteomielitis, artritis séptica o melioidosis neurológica. Si el paciente tiene neuromelioidosis o bacteriemia persistente o se encuentra en unidad de cuidados intensivo, el medicamento de elección es meropenem. En cuanto a la terapia de la fase de erradicación, la duración del tratamiento es mínimo de 12 semanas. El medicamento de elección en este caso es trimetoprima / sulfametoxazol (cotrimoxazol) con la alternativa de amoxicilina / ácido

clavulánico. El hecho de elegir una de las dos opciones radicaré en si el paciente tiene resistencia o alergia a alguna de estas ²⁰.

Se ha demostrado que la *B. pseudomallei* tiene resistencia intrínseca por aminoglucósidos, cefalosporinas tanto de primera como de segunda generación ²¹, Doripenem (carbapenem), polimixina B y Colistina (polimixinas)²². Por el contrario, es sensible al meropenem, ceftazidima, cefotaxima, sulbactam o tazobactam con su respectivo beta lactámico, piperacilina, ciprofloxacina y cloranfenicol ²¹, por lo que se han propuesto como alternativa de tratamiento según el cuadro clínico que se presente.

Metodología

P	I	C	O
Pacientes con Melioidosis	Diagnóstico oportuno de la melioidosis e identificación de comorbilidades que empeoren el desenlace.	Paciente con melioidosis que cursen con factores de riesgo diferentes a diabetes, enfermedad renal y consumo de alcohol	Aumento de la mortalidad en aquellas personas que cursan con enfermedad renal, diabetes y alcoholismo.

Palabras clave:

P	I	C	O
Melioidosis	Enfermedad renal Diabetes Alcoholismo	Pacientes que no presenten comorbilidades	Mortalidad Diagnóstico oportuno

Delimitación de criterios de inclusión y exclusión

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Epidemiología	Personas que no estuvieran cursando con melioidosis.

<p>Etiología</p> <p>Factores asociados: etnia, genética, inmunología</p> <p>Comorbilidades: diabetes, enfermedad renal, alcoholismo, enfermedad pulmonar, inmunosupresión.</p> <p>Enfoques: fisiopatología, semiología, patología, clasificación, complicaciones (sepsis)</p> <p>Diagnóstico: sangre, imágenes diagnósticas, microbiología</p> <p>Prevención y control</p> <p>Mortalidad</p> <p>Fecha de publicación: 2003-2021</p> <p>Idioma: inglés y español</p> <p>Tipo de artículo: artículos de revisión, artículos de investigación, reportes de caso, estudios retrospectivo y prospectivo, ensayo clínico, estudios de cohorte.</p>	<p>Comorbilidades como: artritis, meningitis, endocarditis, lesiones dermatológicas, sistema osteomuscular, sistema digestivo.</p> <p>Enfoques: anatomía, histología, cirugía.</p> <p>Año: publicaciones previas a 2003</p> <p>Idiomas diferentes al inglés y español</p> <p>Tipo de artículo: comentario de artículos, protocolo de investigación, ensayo controlado aleatorizado.</p>
--	---

En este trabajo se indaga sobre algunas de las dificultades que se tienen respecto al diagnóstico de la melioidosis, ya sea por superposición por comorbilidades o directamente por barreras clínicas que existan para la detección de la misma bacteria.

Se realizó una investigación de tipo cualitativa y enfocada en una revisión de la literatura, para así mismo interpretar los resultados y poder puntualizar en los factores que influyen para el diagnóstico de dicha patología²³.

Sin embargo, algunas debilidades percibidas, las revisiones de la literatura carecen de una intención explícita de maximizar el alcance o analizar los datos recopilados. Por lo tanto, cualquier conclusión a la que puedan llegar está sujeta a sesgos debido a la posibilidad de omitir secciones importantes de la literatura o al no cuestionar la validez de las declaraciones hechas²³.

Para la búsqueda se incluyeron distintas bases de datos tales como *Pubmed*, *Scopus* y *Scimedirect*, debido a que todas son de uso práctico para lograr identificar palabras clave. Además, para normalizar los términos se usaron bases de datos como *Decs* y *MeSH*, de los cuales se utilizaron *Burkholderia pseudomallei Infection*, *Burkholderia pseudomallei Infections* y *Melioidosis*, conjunto a descriptores booleanos como AND y OR. De esta manera, se logró hacer una búsqueda más exhaustiva y selección de artículos de manera correcta.

Por otra parte, es importante tener en cuenta los términos de las palabras claves de acuerdo con los temas revisados anteriormente en el marco teórico que fueron importantes para la búsqueda y selección de los artículos. Melioidosis, que según el *DeCS* se define como una enfermedad en humanos y animales que recuerda al muermo, producida por la *Burkholderia mallei* y puede ir desde una infección latente hasta una infección que produce abscesos múltiples. Por lo anterior la

definición de *Burkholderia Pseudomallei* se centra en una bacteria aerobia gram negativa que produce la melioidosis ²⁴.

Para poder realizar la búsqueda correctamente en las bases de datos, además de la normalización de términos, se eligieron algunos ítems que se consideraban importantes en el momento de seleccionar los artículos, estos incluyeron: anatomía e histología, sangre, clasificación, complicaciones, diagnóstico, imágenes diagnósticas, epidemiología, etnia, etiología, genética, inmunología, microbiología, mortalidad, patología, fisiopatología, prevención y control.

Del mismo modo, se tuvo en cuenta algunos criterios de inclusión como el idioma, inglés y español para poder garantizar mayor cantidad de información sobre todo en aquellos países en los que son reportados más casos y evitar únicamente centrarse en aquellos de habla hispana, comorbilidades tales como diabetes y enfermedad renal dado que se consideran que son unas de las patologías en las que se podían hacer más énfasis por su poco estudio, semiología con el fin de poder hacer un diagnóstico más puntual, factores de riesgo como alcoholismo para tenerlo en cuenta en la anamnesis y barreras de diagnóstico que pueden impedir un diagnóstico temprano por falta de recursos. Así mismo, la temporalidad que se tuvo en cuenta para seleccionar los artículos fue desde el año 2003 y 2021, es decir de aproximadamente 18 años, esto a causa de la poca disponibilidad de publicaciones más que todo a nivel nacional.

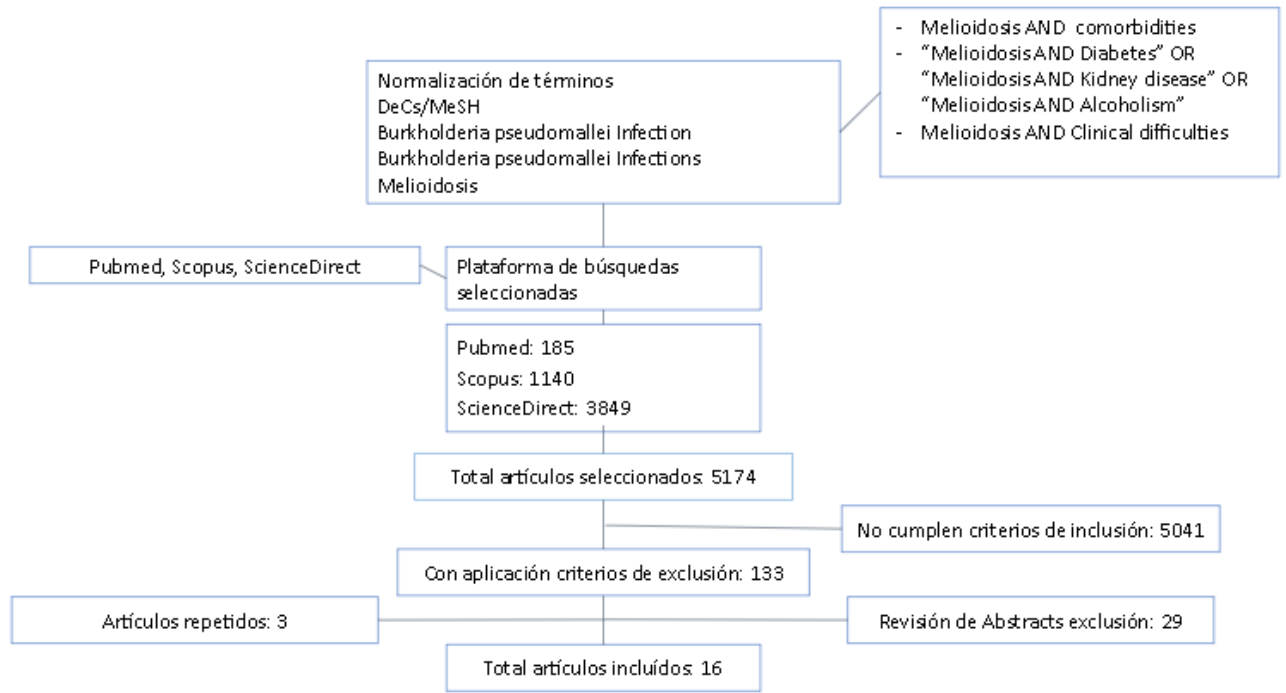
Por otra parte, solo se manejaron 6 criterios de exclusión entre esos, aquellos pacientes que no estuvieran cursando con melioidosis, publicaciones previas al 2003, cirugías, población pediátrica, tratamiento e idiomas diferentes al inglés y español, descartando también artículos repetidos. Esto con el fin de analizar casos en los que se esté cursando con la enfermedad y encontrar información más precisa sobre su semiología para el desarrollo de la infografía.

La realización de la infografía se centró en palabras clave e ítems de gran importancia como en el caso del diagnóstico para brindar un tratamiento oportuno y evitar la superposición con otras enfermedades. De esta manera, se busca informar tanto a los profesionales de la salud como a las demás personas sobre esta enfermedad y así tener un conocimiento más global de la misma. Su ejecución se llevó a cabo por medio de programas virtuales y con apoyo de personal que tiene conocimiento en diseño.

De acuerdo con la normalización de términos por medio de DeCS: *Burkholderia pseudomallei* Infection, *Burkholderia pseudomallei* Infections, Melioidosis; y con la terminología dada por MeSH-Medical Subject Headings: “Melioidosis AND comorbidities” “Melioidosis AND Diabetes” OR “Melioidosis AND Kidney disease” OR “Melioidosis AND Alcoholism” “Melioidosis AND Clinical difficulties”, se obtuvieron 5174 resultados.

Luego de dichos resultados obtenidos en la bases de datos, se emplearon algunos filtros específicos como: publicaciones realizadas entre los años 2003 y 2021, idiomas español e inglés, y estudios en humanos o animales. Así pues, se obtuvieron 133 resultados, de los cuales se realizó una primera revisión y se descartaron 3 artículos repetidos y 101 no cumplieron los criterios de elegibilidad. Finalmente 29 pasaron a segunda ronda y definitivamente se escogieron 16.

Algoritmo de búsqueda:



Resultados

Hallazgos semiológicos

Es importante definir los hallazgos semiológicos de la melioidosis con el fin de identificar diagnósticos diferenciales. Como se menciona en el artículo de *Gassiep* y colaboradores en 2020, la presentación clínica va a depender no solo de la vía de infección, incluida la inoculación, inhalación y en ocasiones la ingestión, sino también de la carga bacteriana, la virulencia de la cepa y los factores de riesgo del huésped ¹⁸. Es por esto, que *Chong* y colaboradores en el año 2014, referían que los síntomas más comunes son fiebre, tos/disnea, malestar/fatiga, anorexia y pérdida de peso ²⁵. Sin embargo, en la publicación de *Jabbar Z* y colaboradores en 2013, la neumonía con o sin bacteriemia es la presentación clínica más común de la enfermedad y representaba más de la mitad de los casos ¹⁷.

Se menciona que el tiempo entre el inicio de los síntomas y la presentación al hospital oscila entre 1 y 168 días. Solo un 36% de los pacientes progresan o presentan sepsis y/o shock séptico ¹⁴. Adicionalmente, *Krishnamoorthy* y colaboradores en 2021, *Jabbar Z* y colaboradores 2013, *Ravindra* y colaboradores en 2021, tienen en común que dentro de las manifestaciones agudas se encuentra la septicemia fulminante, múltiples abscesos en órganos internos, úlceras cutáneas, osteomielitis y en las manifestaciones crónicas se puede enmascarar con la tuberculosis ^{6,17,24,25,26,27,28,29}.

Krishnamoorthy y colaboradores en 2021 y *Adhiti* y colaboradores en 2020 propusieron que la enfermedad se ha observado generalmente en dos formas: melioidosis localizada (en la que el compromiso se limita a un solo órgano, como artritis séptica o absceso visceral profundo) y melioidosis diseminada (con compromiso multisistémico) ²⁶. Según *Virk HS* y colaboradores en 2020, refiere que los pacientes que presentan neumonía aguda secundaria a melioidosis pueden

tener consolidación lobar o multilobar, lesiones necrotizantes o derrame pleural en la radiografía de tórax ²⁷.

Se ha identificado que cuando hay compromiso urogenital, la próstata y los riñones son los principales sitios afectados ^{6,17}. *Chong* y sus colaboradores en 2014, identificaron que se puede manifestar con un absceso solitario. Algunos de estos abscesos tenían la apariencia de "panal de abeja" que se había informado que era típica o característica del absceso hepático, esplénico y renal por melioidosis ²⁵. También, se ha notificado un caso de síndrome nefrótico con disminución, en la concentración plasmática, de los componentes del sistema de complemento, predominantemente bajos de C3 y levemente bajos de C4 en un paciente con riñón único y melioidosis ¹⁷. *Chalmers* y colaboradores en 2013 agregan que la melioidosis tiene una mayor tasa de incidencia en pacientes en diálisis en comparación con el resto de la población ³⁰.

Ravindra y colaboradores en el año 2021 mencionaron que la hiponatremia es una manifestación común, aunque poco estudiada de la melioidosis. Estudios previos han reportado hiponatremia en hasta el 90% de los pacientes, de los cuales, el 15,9% ha sido de presentación severa. Algunos autores han sugerido la posibilidad de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) asociado a la melioidosis ⁶.

Así entonces, las características semiológicas y clínicas con la que cursan más comúnmente los pacientes con melioidosis y que pueden ser importantes para el mismo diagnóstico, se encuentran la neumonía, fiebre y abscesos en diferentes órganos, sin dejar de lado la sepsis, bacteriemia y osteomielitis. Por otra parte, el abordaje diagnóstico, se centra frecuentemente en los cultivos, hemocultivos y secuenciación del ADN ribosomal de la subunidad 16, seguidos de un cuadro hemático y la reacción en cadena de la polimerasa ¹⁵.

Factores de riesgo, comorbilidades y dificultades clínicas

Existen comorbilidades y dificultades clínicas que influyen en el desenlace de la melioidosis aumentando la tasa de mortalidad. Los artículos de *Sridharan* y cols y *Zakharova* y cols publicados en el año 2021, concuerdan que los factores de riesgo de la melioidosis son la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica y el consumo crónico de alcohol ^{28,29}. Sin embargo, en el artículo de *Zakharova* y colaboradores en 2021, se tiene en cuenta otros factores como lo son la edad mayor de 45 años, la enfermedad hepática, la enfermedad pulmonar crónica, la talasemia, el uso prolongado de esteroides y terapia inmunosupresora ²⁹. Por otro lado, se encontró en los estudios de *Zakharova* y cols y *Virk* y cols que más del 80% de los pacientes que desarrollan melioidosis tienen comorbilidades subyacentes ^{27,29}. Pero en *Zakharova* y colaboradores este porcentaje sólo lo asocia a adultos afectados residentes de las regiones endémicas ²⁹.

Sridharan y colaboradores en el año 2021, *Gassiep* y colaboradores en el año 2020, *Zakharova* y colaboradores en el año 2021, *Virk* y colaboradores en el año 2020 coinciden que la diabetes mellitus es una comorbilidad significativa para predisponer a la persona de tener melioidosis y de presentar complicaciones ^{18, 27, 28, 29}.

Según el artículo de *Gassiep* y colaboradores en el año 2020, los pacientes con diabetes mellitus tienen un riesgo significativamente mayor de infección que los no diabéticos, con un riesgo relativo de hospitalización relacionada con una infección de 2,2 (IC del 99 %, 2,10 a 2,23). Además, los riesgos relativos (RR) de celulitis (1,8) y sepsis (2,5) atribuibles a cualquier patógeno son sustancialmente más altos que los de las personas no diabéticas. De acuerdo con este estudio, la India es el país con el mayor número previsto de casos anuales de melioidosis, y tiene un aumento previsto en la prevalencia de diabetes de la población adulta total del 7,1 % en 2010 al 8,6 % en 2030, un aumento de aproximadamente 51 millones a 87 millones de diabéticos ¹⁸.

La fisiopatología de la diabetes como comorbilidad de la melioidosis tanto para los estudios de *Gassiep* y *Virk* está relacionada con la alteración de la quimiotaxis, la fagocitosis, el estallido oxidativo y la actividad letal, así como la alteración de la función de los neutrófilos, contribuyendo a esta susceptibilidad ^{18,27}. Por otro lado, en *Gassiep 2020*, refieren que la glibenclamida afecta la producción de citoquinas y la migración de células polimorfonucleares, a través del agotamiento intracelular de glutatión y glutatión peroxidasa, después de la exposición a *B. pseudomallei*. Sin embargo, se requiere más investigación sobre este mecanismo de alteración celular tanto para el pronóstico como para la terapia potencial ¹⁸.

Solo en el artículo de *Virk* y colaboradores en el año 2020, se recomienda que las personas con factores de riesgo como diabetes u otras causas de inmunosupresión deben permanecer en interiores durante períodos de fuertes vientos y lluvia (particularmente evitando áreas afectadas por inundaciones), cuando la aerosolización de *B. pseudomallei* es probable ²⁷.

Como se mencionó anteriormente se ha descrito que el consumo crónico de alcohol es un factor de riesgo para melioidosis, es por esto por lo que *Krishnamoorthy* y colaboradores en el año 2020 identificaron que casi todos los pacientes informados fueron hombres y tenían factores de riesgo en forma de consumo crónico de etanol o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Y se describió que dos de estos pacientes tuvieron más complicaciones en forma de infartos cerebrales ²⁶.

Por otro lado, según *Birnie* y colaboradores en el año 2019, reportaron el consumo excesivo de alcohol (9%) y tabaquismo (21%). Y le indicaron que fumar ha sido identificado anteriormente por algunos investigadores como un factor de riesgo independiente para la melioidosis y podría afectar potencialmente la respuesta del huésped a los patógenos invasores y aumentar el riesgo de infección por inhalación ³¹.

Con respecto a la enfermedad renal crónica, la presentación frecuentemente era aguda y la presencia de bacteriemia era más común donde se encontró una recaída en 13% al 23 % de los pacientes, 6 a 8 meses después de completar con éxito el tratamiento ²⁶. Aunque se informó lesión renal aguda en el 35% de los pacientes con melioidosis en un estudio realizado en 1987, hay pocos datos disponibles sobre la lesión renal aguda luego de la introducción de la terapia estándar con ceftazidima y carbapenem ⁶.

Así mismo, se observó lesión renal aguda en 59/164 (35,98%) de los pacientes, con 22 (37,29%), 20 (33,89%) y 17 (28,81%) en estadio 1, 2 y 3, respectivamente. Ocho (4,8%) requirieron hemodiálisis. Entre aquellos con lesión renal aguda, se observaron anomalías urinarias como hematuria microscópica y proteinuria en 19/59 (32,2 %) y 37/59 (62,7 %), respectivamente. Todos los sobrevivientes (38 de 59 pacientes) tuvieron una recuperación renal completa ⁶.

La lesión renal aguda ocurrió en el 35,9% de los pacientes, y la etiología fue presumiblemente necrosis tubular aguda o prerrenal, como lo demuestra la recuperación renal completa en los sobrevivientes. Dado que la relación BUN/creatinina fue < 20 en la mayoría de los pacientes con lesión renal aguda, la necrosis tubular aguda parece ser la etiología predominante. Sin embargo, en algunos pacientes hubo alteraciones urinarias asociadas (proteinuria en el 22,6% y hematuria microscópica en el 11,6%), por lo que no se puede descartar la posibilidad de afectación glomerular ⁶.

En el artículo de *Ravindra Attur* y colaboradores en el año 2021 se informó un caso de melioidosis que se presentó con síndrome nefrótico y niveles bajos de complemento, que se resolvió con terapia antimicrobiana sola. Aunque no se realizó una biopsia renal en este paciente, se postuló que la activación de la vía alternativa del complemento que conduce a la glomerulonefritis por inmunocomplejos era la etiología probable en este paciente ⁶.

Según el estudio de *Ravindra* y cols en el año 2021, en el 35,9% de los pacientes con melioidosis, se asoció la presencia de bacteriemia con la enfermedad renal crónica, con mayor riesgo de mortalidad (especialmente en pacientes estadio 2 y 3), necesidad de cuidados en UCI y ventilación mecánica ⁶. Mientras que, en el estudio de *Chalmers* y colaboradores en el año 2013, 27 pacientes (3,4%) tenían enfermedad renal crónica establecida en diálisis en el momento del diagnóstico de melioidosis. Tres pacientes fueron tratados con diálisis peritoneal y 24 con hemodiálisis. La mortalidad en el grupo de diálisis fue del 11 %, en comparación con el 13 % en el grupo sin diálisis (PAG= 0,72) ³⁰.

Por lo anterior, los datos indican que la melioidosis tiene una mayor tasa de incidencia en pacientes en diálisis en comparación con el resto de la población. Adicionalmente, de los 27 pacientes en diálisis con melioidosis, 17 (63%) tenían diabetes, en comparación con el 41% del grupo sin diálisis. Es por esto por lo que la nefropatía diabética fue el diagnóstico renal primario en el 58% de los que comenzaron diálisis en 2010, lo que indica una prevalencia mucho mayor de diabetes en pacientes en diálisis. Se demostró que tanto la enfermedad renal como la diabetes son un factor de riesgo predeterminante para las complicaciones clínicas de la patología ³⁰.

Así mismo en el artículo de *Birnie* y colaboradores en 2019, se identificó que varios pacientes desarrollaron secuelas postinfecciosas graves, que incluyeron insuficiencia renal aguda que requirió diálisis, candidemia asociada a catéter intravenoso, neuropatía por enfermedad crítica que requirió rehabilitación prolongada y púrpura fulminante que provocó necrosis severa de los dedos de manos y pies que requirió amputación y rehabilitación prolongada ³¹. La melioidosis genitourinaria se presenta con fiebre asociada con dolor suprapúbico, disuria, dificultad para orinar o retención urinaria aguda que requiere cateterismo. Se puede encontrar una próstata sensible y blanda en el examen rectal ¹⁴.

Con respecto al consumo de alcohol, en los artículos de *Jabbar y Gassiep* en 2014 y 2020, lo determinan como factor de riesgo importante con un riesgo relativo ajustado estimado de 2,1^{17,18}. Por otro lado, según *Gassiep* en 2020, se evidenció que la ingesta de alcohol parece ser un factor de riesgo significativo en Australia, pero menos en otros países. Esto puede deberse en parte al sesgo de información y también se ha atribuido a creencias religiosas. Los estudios australianos informan que del 37 al 52 % de los casos de melioidosis se ven afectados por la ingesta peligrosa de alcohol en el momento del diagnóstico¹⁸.

La posible relación que tiene el consumo excesivo de alcohol y la melioidosis es por un aumento de la difusión paracelular e invasión intracelular, que se evidenció por la colonización bacteriana en el tejido pulmonar y alteración en las citoquinas en ratones. También se debe tener en cuenta que se define consumo peligroso de alcohol como un consumo diario superior a seis bebidas estándar para los hombres y cuatro para las mujeres¹⁸.

Es importante resaltar que, de los 17 artículos encontrados, en 12 de ellos se evidenció como factores de riesgo el consumo de alcohol, seguido del género masculino y la edad entre 25 a 65 años. De la misma manera, entre las comorbilidades que se encontraron con más frecuencia y podrían predisponer al desarrollo de melioidosis está principalmente la diabetes mellitus, seguida por la enfermedad renal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{6,14,16,18,25,26,27,28,29,30,31,34}.

Mortalidad

La melioidosis es la tercera causa más común de muerte por enfermedades infecciosas en el noreste de Tailandia, solo superada por la infección por VIH y la tuberculosis¹⁴. Con una tasa de mortalidad de hasta el 40%¹⁷. Según *Ravindra* y cols en 2021, la mortalidad se asoció a lesión renal aguda, estadio AKI y la presencia de bacteriemia⁶. Para *Gassiep* las tasas de mortalidad más altas ocurren en pacientes sépticos y bacteriémicos¹⁸. Pero según *Sridharan* en 2021, además de la

melioidosis aguda fulminante y la bacteriemia, la mortalidad fue mayor en neumonía aguda secundaria a melioidosis con consolidación multilobar que en aquellos con enfermedad de un solo lóbulo (32% frente a 14%)²⁸.

Los mecanismos fisiopatológicos asociados con una mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad en pacientes con melioidosis corresponden al agotamiento de neutrófilos y macrófagos desencadenando aumento de las tasas de infección y mortalidad en modelos animales. Por otro lado, las citocinas desempeñan un papel importante en la patogénesis de la melioidosis, con niveles de IFN- γ , interleucina 6 e interleucina 18¹⁸.

Según *Gassiep* en 2020, en un estudio retrospectivo de Australia que comprendió 42 pacientes con shock séptico y melioidosis confirmada por cultivo, las tasas de mortalidad fueron significativamente más bajas con G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). Sin embargo, en un entorno diferente con recursos limitados de cuidados intensivos de Tailandia, en un ensayo controlado aleatorizado que comprendió 60 pacientes con sepsis grave sospechosa de estar relacionada con la melioidosis, el G-CSF se asoció con una mayor duración de la supervivencia, pero sin ningún beneficio de mortalidad^{18,35}.

Además, un urocultivo cuantitativo reveló una tasa de mortalidad comparativamente más alta con recuentos crecientes, con una mortalidad hospitalaria del 39 % en pacientes con cultivo negativo, 58 % con una cuantificación de $<10^3$ UFC/ml, y hasta el 71% con una cuantificación $>10^5$ UFC/ml. Por otro lado, en un estudio de pacientes con melioidosis en el noreste de Tailandia, HLA-B 46 y HLA-C 01 se asociaron con un mayor riesgo de muerte. Una evaluación reciente de las variantes de TLR1 comunes en las poblaciones de Asia oriental demostró una asociación con un fenotipo bacteriémico grave y un resultado potencialmente peor^{18,34}.

Tabla 1: Número de artículos que presentan factores de riesgo, comorbilidades, clínica y diagnóstico de la Melioidosis.

Título, Autor y Año	Tipo de publicación	Factores de riesgo	Comorbilidades	Semiología	Abordaje diagnóstico	Desenlace
Melioidosis in Critical Care: A Review Sowmya Sridharan, Isabella B Princess, and Nagarajan Ramakrishnan 2021 (28)	Artículos de revisión	Diabetes, Exceso de alcohol, Enfermedad Renal, Enfermedad Pulmonar Crónica, Talasemia, Malignidad, Terapia inmunosupresora.	Diabetes, Enfermedad Renal, Enfermedad Pulmonar Obstrucitiva Crónica, Talasemia, Terapia inmunosupresora.	Pacientes septicémicos: fiebre alta, tos Pacientes no septicémicos que tienen neumonía: tos productiva	Hemocultivos en caso de shock	El pronóstico para aquellos con enfermedad crónica y no bacteriémica que recibieron la terapia adecuada fue excelente, con una tasa de mortalidad de 0 y 4% respectivamente. Sin embargo, la mortalidad llegó al 50% en aquellos que presentaron melioidosis fulminante aguda y al 37% en aquellos con bacteriemia.
Melioidosis in aspects of epidemiology, clinic, and laboratory diagnostics Zakharova I.B., Zakharova I.B. Send mail to Zakharova I.B., Toporkov A.V., Viktorov D.V. 2021 (29)	Artículo de revisión	Edad mayor de 45 años, Diabetes Mellitus tipo 2, Alcoholismo, Talasemia, Enfermedad hepática, Enfermedad Pulmonar Obstrucitiva Crónica, Enfermedad Renal Crónica, uso de esteroides y Terapia inmunosupresora.	Diabetes tipo 2, Talasemia, Enfermedad hepática, Enfermedad Pulmonar Obstrucitiva Crónica, Enfermedad Renal Crónica.	Forma aguda de melioidosis se caracteriza por: Neumonía, Abscesos múltiples, Bacteriemia y Sepsis sistémica.	Protéina C Reactiva: muestra mejor sensibilidad y especificidad	De los métodos acelerados para identificar el agente, es la PCR que tiene la mayor sensibilidad y especificidad. Sin embargo, aproximadamente el 15% de los aislamientos están mal identificados.

Tabla 1: Número de artículos que presentan factores de riesgo, comorbilidades, clínica y diagnóstico de la Melioidosis.

Título, Autor y Año	Tipo de publicación	Factores de riesgo	Comorbilidades	Semiología	Abordaje diagnóstico	Desenlace
Acute kidney injury and its outcomes in melioidosis Ravindra Attur Prabhu, et al. 2021 (6)	Estudio de cohorte observacional retrospectivo.	Género masculino, Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal, Talasemia Consumo de alcohol, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Exposición en zonas húmedas.	Diabetes Mellitus, Enfermedad Hepática Crónica, Enfermedad Renal Crónica	Hematuria microscópica y proteinuria Hiponatremia Abscesos prostáticos Neumonía Absceso Artritis séptica / osteomielitis Encefalomiелitis Bacteriemia Choque	Casos de Melioidosis fueron confirmados por cultivo. Los resultados analizados fueron: mortalidad, necesidad de hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, duración de la hospitalización.	La Lesión Renal Aguda es frecuente en la melioidosis y se produjo en el 35,9% de los casos. La Enfermedad Renal Crónica se asoció con mayor mortalidad y necesidad de atención en la UCI.
Human Melioidosis I. Gassiep, M. Armstrong, and R. Norton 2020 (13)	Artículo de revisión	Sexo masculino, Diabetes mellitus, Abuso de alcohol, Inmunosupresión.	Diabetes Mellitus, Inmunosupresión	Neumonía con bacteremia	Cultivos de sangre, secreciones respiratorias, orina, líquido cefalorraquídeo, pus e hisopos de heridas o lesiones.	El pilar del diagnóstico de laboratorio sigue siendo el cultivo. La presentación clínica de la melioidosis puede variar, aunque la neumonía con o sin bacteriemia es la más común.

Tabla 1: Número de artículos que presentan factores de riesgo, comorbilidades, clínica y diagnóstico de la Melioidosis.

Título, Autor y Año	Tipo de publicación	Factores de riesgo	Comorbilidades	Semiología	Abordaje diagnóstico	Desenlace
Melioidosis: A Neglected Cause of Community Acquired Pneumonia Harjeet Singh Virk, Chiranjay Mukhopadhyay, W. Joost Wiersinga 2020 (27)	Revisión de la literatura	Cambio climático, Diabetes, Insuficiencia Renal, Hepatopatía alcohólica y Talasemia.	Diabetes, Enfermedad Renal, Hepatopatía alcohólica, Talasemia.	La neumonía presentación en más de la mitad de todos los casos de melioidosis. Debido a la variedad de presentaciones de melioidosis, a veces pueden simular el Carcinoma broncogénico, Neumonía estafilocócica o Tuberculosis.	Cultivos	El 80% de los pacientes que desarrollan melioidosis tienen comorbilidades subyacentes. El tratamiento con ceftazidima y cuidados intensivos de apoyo, puede reducir la mortalidad en un 10 %, y hasta un 50 % en áreas de escasos recursos.
Challenges in Management of Disseminated Melioidosis with Endocarditis in a Patient with Chronic Kidney Disease Adhiti Krishnamoorthy, et al. 2020 (26)	Reporte de caso	Sexo femenino, Enfermedad Renal Crónica en etapa terminal, Diabetes Mellitus mal controlada, Consumo crónico de alcohol.	Endocarditis y Enfermedad Renal Crónica estadio 5.	Fiebre intermitente de alto grado, heces blandas, dolor abdominal de 4 semanas de evolución. Palidez, edema en miembros inferiores, dolor a la palpación en hipocóndrio derecho.	Laboratorios: Insuficiencia Renal grave (creatinina, urea), anemia grave (hemoglobina = 6,3 g / dl) y leucocitosis neutrofílica. Cultivo en agar Mac Conkey de pus aspirado del absceso hepático. Imágenes: Tomografía computarizada y ecografía.	Tratamiento inicial con ceftazidima, luego doxicilina para la fase de erradicación, y continuar por 3 meses hasta la erradicación total.

Tabla 1: Número de artículos que presentan factores de riesgo, comorbilidades, clínica y diagnóstico de la Melioidosis.

Título, Autor y Año	Tipo de publicación	Factores de riesgo	Comorbilidades	Semiología	Abordaje diagnóstico	Desenlace
Melioidosis in travelers: An analysis of Dutch melioidosis registry data 1985–2018 Emma Birniea, Jelmer Savelkoela, et al. 2019 (31)	Estudio de casos retrospectivo	Diabetes, Tabaquismo, Fibrosis quística, Consumo excesivo de alcohol, Enfermedad renal crónica, Enfermedad crónica hepática, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Inmunosupresores.	Diabetes, Fibrosis quística, Enfermedad renal crónica, Enfermedad crónica hepática, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Inmunosupresores.	Fiebre, tos, disnea, síntomas gastrointestinales, mialgias, dolor torácico, pérdida de peso, disuria, cefalea.	El diagnóstico se basó en secuencia de ADNr 16S y ácidos grasos, espectrometría de masas de tiempo de vuelo de ionización por desorción láser asistida por matriz y una prueba específica de especie basada en tres Proteína C Reactiva.	Los factores de riesgo estuvieron presentes en la mayoría de los pacientes en particular la diabetes (24%) Se observaron episodios repetidos de infección activa en cinco (15%) y mortalidad en cuatro (12%) pacientes.
Infection with <i>Burkholderia pseudomallei</i> – immune correlates of survival in acute melioidosis Susanna J. Dunachie, Kemajitra Jenjaroen, et al. 2017 (34)	Informe científico	Diabetes Mellitus, Consumo de alcohol, Enfermedades renales y pulmonares crónicas, Edad avanzada.	Diabetes mellitus	Infección localizada y sepsis.	ELIspot, análisis transcriptómico, hemaglutinación indirecta.	La inmunidad de las células T a GroEL (BPSL2697) se vio afectada específicamente en individuos diabéticos. HLA-B * 46 y HLA-C * 01 se asociaron con un mayor riesgo de muerte.

Tabla 1: Número de artículos que presentan factores de riesgo, comorbilidades, clínica y diagnóstico de la Melioidosis.

Título, Autor y Año	Tipo de publicación	Factores de riesgo	Comorbilidades	Semiología	Abordaje diagnóstico	Desenlace
Melioidosis: Series of eight cases Ray U, Soma D, et al. 2016 (32)	Estudio de casos retrospectivo	Diabetes mellitus y alcoholismo crónico.	Diabetes mellitus y alcoholismo crónico.	Septicemia, Abscesos en órganos internos, Osteomielitis, Tuberculosis.	Hemocultivos	La melioidosis tiene variedad de síntomas, desde presentaciones agudas en forma de septicemia fulminante, múltiples abscesos en órganos internos; hasta formas más crónicas de la infección disfrazada de tuberculosis. La diabetes mellitus y el alcoholismo crónico son factores de riesgo significativos.
Melioidosis in Antioquia, Colombia: an emerging or endemic disease? A cases series F.E. Montúfarabg, J.E. Ochoac, H. Ortigad, L. Francoe, M. C. Montúfarfg, A. Monsalvefg, C. Jaramillofg, M. Zapatafg 2015 (14)	Descripción de serie de casos	Sexo masculino, diabéticos, Inmunosupresión, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Enfermedad Renal Crónica, Temporada de lluvias.	Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Virus de Inmunodeficiencia Humana.	Fiebre >38 °C, Tos, Hemoptisis, Disnea, Vómitos, Ictericia, Epistaxis.	Laboratorios: Alanina aminotransferasa, Aspartato aminotransferasa, Hemoglobina, Saturación arterial de oxígeno, Recuento de glóbulos blancos, Hemocultivo, Urocultivo y cultivos de líquido pleural. Imágenes: radiografía de tórax, resonancia magnética, tomografía computarizada toracoabdominal.	Cinco pacientes tenían melioidosis bacteriémica, tres de los cuales tenían la forma bacteriémica con shock y compromiso pulmonar; dos pacientes tenían la forma no bacteriémica con compromiso genitourinario, abdominal y osteoarticular. Dos pacientes fallecieron.

Tabla 1: Número de artículos que presentan factores de riesgo, comorbilidades, clínica y diagnóstico de la Melioidosis.

Título, Autor y Año	Tipo de publicación	Factores de riesgo	Comorbilidades	Semiología	Abordaje diagnóstico	Desenlace
Laboratory diagnosis of melioidosis: Past, present and future Lau SK, Sridhar S, et al 2015 (15)	Artículo de revisión	Áreas endémicas, Zonas lluviosas.	NA	Las manifestaciones de la enfermedad incluyen Infecciones subclínicas, Abscesos localizados, Neumonía grave y Sepsis fulminante.	Los cultivos positivos para la identificación de <i>B. pseudomallei</i> puede ser difícil en los laboratorios de microbiología clínica, especialmente en áreas no endémicas donde la sospecha clínica es baja.	Se requieren más estudios que utilicen cultivos bacterianos y muestras directas de pacientes para evaluar el potencial de la metabolómica para mejorar el diagnóstico de melioidosis.
Urogenital Melioidosis: A Review of Clinical Presentations, Characteristic and Outcomes Chong Vui Heng, et al. 2014 (25)	Artículo analítico-cohort-retrospectivo	Sexo masculino, edad entre 29 y 63 años (mediana de 38 años), Diabetes mellitus, consumo moderado de alcohol, Tabaquismo.	Alteraciones en el sistema urogenital, Diabetes mellitus.	Fiebre, letargo, anorexia, pérdida de peso, vómitos, disuria, dolor en zona abdominal inferior, diarrea. Otros síntomas incluyeron inflamación testicular, diaforesis nocturna, tos y retención urinaria.	Los pacientes diagnosticados y tratados de melioidosis urogenital, fueron confirmados por cultivo. Imágenes radiológicas para confirmar la afectación urogenital. Laboratorios: marcadores inflamatorios (proteína C reactiva sérica y velocidad de sedimentación de eritrocitos)	El riñón fue el sitio más comúnmente afectado. Se hallaron abscesos renales, los cuales tenían el aspecto de "panal de abeja". Se cree que la diseminación es hematológica, los órganos involucrados fueron el bazo, el riñón y la próstata. Falleció un solo paciente después del segundo episodio a causa de la Diabetes como factor de riesgo.

Tabla 1: Número de artículos que presentan factores de riesgo, comorbilidades, clínica y diagnóstico de la Melioidosis.

Título, Autor y Año	Tipo de publicación	Factores de riesgo	Comorbilidades	Semiología	Abordaje diagnóstico	Desenlace
Melioidosis and the kidney Z. Jabbar, B. J. Currie 2013 (17)	Artículo de revisión	Áreas endémicas, Zonas lluviosas, Consumo crónico de alcohol, Enfermedad Renal Crónica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Sexo masculino.	Enfermedad Renal Crónica avanzada.	Neumonía 51%, Infección genitourinaria 14, Infección en la piel 13%, Bacteriemia aislada 11%, Abscesos viscerales profundos 11%, Absceso parotídeo 40%.	El diagnóstico se confirma mediante cultivo microbiano de esputo, sangre, orina y frotis de lesiones cutáneas o pus derivado de abscesos. Los cultivos microbianos en el medio selectivo de Ashdown de hisopos rectales y faríngeos.	El manejo exitoso de la melioidosis requiere un alto índice de sospecha para un diagnóstico precoz. La adecuada evaluación pronóstica de gravedad y terapia antimicrobiana puede evitar la mortalidad.
melioidosis and end-stage renal disease in tropical northern Australia Rachel M.S. Chalmers, et al. 2013 (30)	Estudio de cohorte observacional prospectivo	Enfermedad renal crónica, Diabetes, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Inmunosupresión, Consumo crónico de alcohol, Enfermedad cardíaca reumática, Falla cardíaca congestiva, Etnia indígena, Sexo masculino.	Enfermedad Renal Crónica en estadio terminal con diálisis, pacientes con diálisis.	Shock séptico, Neumonía sin foco evidente, Osteomielitis, Artritis séptica, Choque no séptico, Peritonitis.	Infección en piel, infección genitourinaria: Hemocultivos	Incidencia significativamente mayor en los pacientes en diálisis que en el resto de la población. La bacteriemia sin foco es la presentación más común en la población en diálisis. La mortalidad fue de un 11% en los que recibieron diálisis frente a un 13% de los que no recibieron diálisis.

Tabla 1: Número de artículos que presentan factores de riesgo, comorbilidades, clínica y diagnóstico de la Melioidosis.

Título, Autor y Año	Tipo de publicación	Factores de riesgo	Comorbilidades	Semiología	Abordaje diagnóstico	Desenlace
Glutathione deficiency in type 2 diabetes impairs cytokine responses and control of intracellular bacteria Kai Soo Tan, Kok Onn Lee, et al. 2012 (35)	Artículo de investigación	Diabetes tipo 2 durante un período de 5 años o más con HbA 1c mayor o igual a 8,0	Diabetes Mellitus tipo 2	Neumonía aguda o crónica, Infección localizada que afecta a un órgano, Enfermedad septicémica diseminada que afecta a múltiples órganos hasta el shock séptico.	Se analizó el perfil inmune de las PBMC aisladas de pacientes diabéticos y sus controles sanos emparejados por edad y sexo en respuesta a <i>B. pseudomallei</i> .	La producción defectuosa de IL-12 por células en respuesta a <i>B. pseudomallei</i> y a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de pacientes diabéticos, conducía a un control deficiente de la replicación bacteriana intracelular.
Diabetes Mellitus, Insulin, and Melioidosis in Thailand Andrew J. H. Simpson, et al. 2003 (33)	Revisión de casos	Edad, Sexo, Diabetes Mellitus.	Diabetes mellitus.	Deficiencia de insulina	Hemocultivos	Existe evidencia clínica concluyente de que la Diabetes insulino dependiente (tipo I) predispone a la melioidosis; es decir, que los pacientes diabéticos con melioidosis tienen deficiencia de insulina.

Discusión

Según los resultados observados en cuanto a los hallazgos semiológicos de la melioidosis se evidenció que las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen no solo de las vías de infección sino también de las cargas bacterianas, la virulencia y los factores de riesgo asociados, lo que indica que se deben correlacionar diferentes factores para identificar adecuadamente las manifestaciones, es por esto que se identificó que los síntomas más comunes son fiebre, tos/disnea, malestar/fatiga, anorexia y pérdida de peso ²⁵. Así como la presencia de neumonía, estos síntomas y signos semiológicos descritos en los diferentes artículos analizados nos confirman que existen diferentes manifestaciones clínicas que llevan a distintos diagnósticos diferenciales de la enfermedad, lo que podría llevar al diagnóstico inadecuado, por lo que se hace énfasis en que se deben tener en cuenta los diferentes factores de riesgo, las características clínicas de la enfermedad y las comorbilidades de base del paciente para realizar diagnósticos apropiados ^{27,32}.

De la misma manera, otras de las características semiológicas y clínicas de la melioidosis son la presencia de abscesos en diferentes órganos con su característica forma de panal de abejas, sin dejar de lado la sepsis, bacteriemia y osteomielitis que ayudan a orientar el diagnóstico adecuado de la enfermedad. Por otro lado, se evidenció que los factores de riesgo más relevantes son el consumo de alcohol, el género masculino, la edad entre 25 a 65 años, la presencia de diabetes mellitus, seguida por la enfermedad renal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; por lo que existe mayor riesgo de severidad y complicación de la enfermedad. Por otra parte, en cuanto al diagnóstico se analizó que el tamizaje en la mayoría de los estudios se centra en los cultivos, hemocultivos y secuenciación del ADN ribosomal de la subunidad 16, seguidos de un cuadro hemático y la reacción en cadena de la polimerasa ¹⁵.

Adicionalmente, algunas de las complicaciones más frecuentes encontradas y que marcan el desenlace final son presencia de sepsis, shock séptico, abscesos en órganos internos, úlceras cutáneas y lesiones supurativas^{5,14}. Se identificó que la presentación más frecuente es la neumonía (51%), seguido de infección del tracto urinario, piel, bacteriemia, artritis séptica u osteomielitis, meningoencefalitis, mielitis y absceso cerebral. Esto se evidenció en la mayoría de los artículos analizados, teniendo como resultado un aumento en las tasas de mortalidad dadas a estas complicaciones y susceptibilidad aumentada por las comorbilidades de cada paciente¹⁵.

En cuanto a la tasa de mortalidad es hasta del 40% sin embargo, esta ha venido en disminución gracias al diagnóstico temprano y tratamiento adecuado¹⁷. Las comorbilidades que se asociaron a mayor mortalidad son sepsis, bacteriemia, enfermedad renal y neumonía con consolidación multilobar. Así mismo, el agotamiento de neutrófilos y macrófagos, HLA-B 46 y HLA-C 01 se asociaron con un mayor riesgo de muerte^{6,18,28,34}.

Con respecto al aumento de la tasa de mortalidad, necesidad de UCI y ventilación mecánica se reportó la asociación de melioidosis con la presencia de bacteriemia y enfermedad renal crónica especialmente en los estadios 2 y 3⁶. Aunque la diálisis no se asoció a mayor mortalidad se encontró que las personas que tienen este tratamiento tienen una mayor incidencia con la melioidosis y sobre todo si además de la diálisis presentan diabetes. Estableciendo como conclusión que tanto la enfermedad renal como la diabetes son factores de riesgo importantes³⁰.

Se ha demostrado que las zonas húmedas y presencia de lluvias, incrementan el riesgo de infección por *B. pseudomallei*^{12,15,27}. Por lo que se recomienda la implementación de nuevas estrategias de prevención y comunicación a la población que habite o visite dichas zonas, con el fin de disminuir la tasa de infección y transmisión^{15,16}.

Por otro lado, se propone que la enfermedad se ha observado generalmente en dos formas: melioidosis localizada y melioidosis diseminada ²⁶. Por tanto, el análisis indica que la neumonía sigue siendo una de las presentaciones clínicas más frecuente según los estudios hasta en un 50% de los pacientes y es en la mayoría de los casos el motivo de consulta más frecuente. Sin embargo, al ser una presentación secundaria a melioidosis pueden tener diferentes presentaciones como consolidación lobar o multilobar, lesiones necrotizantes o derrame pleural en la radiografía de tórax ²⁷.

Con respecto al compromiso urogenital que pueden presentar los pacientes afectados se demostró que algunos de los abscesos tenían un patrón característico en forma de panal de abeja y se informó que es una característica típica del absceso renal causado por melioidosis, esto ayuda al diagnóstico diferencial de las enfermedades, puesto que las otras manifestaciones que presentan otras enfermedades como la tuberculosis no se ha evidenciado este patrón característico. Es por esto que estos patrones identificados ayudan a disminuir las dificultades clínicas que pueden presentarse al momento del diagnóstico ²⁵.

Es importante resaltar que, la melioidosis genitourinaria se presenta con fiebre asociada con dolor suprapúbico, disuria, dificultad para orinar o retención urinaria aguda que requiere cateterismo ¹⁴. En cuanto a la lesión renal aguda asociada a la melioidosis, su causa más prevalente es la necrosis tubular aguda seguida de alteraciones urinarias asociadas como proteinuria y hematuria microscópica ⁶. Además, se ha asociado con síndrome nefrótico y niveles bajos de complemento relacionándose posiblemente con la activación de la vía alternativa del complemento que conduce a glomerulonefritis ⁶.

Se reportó a la hiponatremia como una manifestación común sin embargo, en los otros artículos analizados no se habla de esta manifestación clínica ni tampoco en la investigación desarrollada,

por lo que aunque se menciona como una presentación severa que podría generar diferentes complicaciones en los pacientes que presenten melioidosis, algunos autores sugieren que podría ser la manifestación de algún síndrome asociado, sin embargo faltan estudios acerca del tema y si tendría alguna relación de complicación como lo generan las otras comorbilidades ⁶.

Existe alta consistencia con los resultados de otros estudios con nuestra hipótesis respecto a que se identificó que tanto las comorbilidades como las dificultades clínicas pueden predisponer al desarrollo y desenlace de la enfermedad, debido a que artículos como *Zakharova* y colaboradores en 2021 determinaron que, la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica y el consumo crónico de alcohol influyen en complicaciones de la enfermedad esto se ve evidenciado en que casi un 80% de los pacientes con comorbilidades presentados en los estudios desarrollaban melioidosis. Sin embargo, este porcentaje se vio asociado a las personas residentes de regiones endémicas ^{27,29}.

De igual manera, según los resultados reflejados en ocho artículos, se pudo evidenciar que la diabetes es el factor de riesgo más prevalente desde el punto de vista de vulnerabilidad sistémica que representa la inmunosupresión en esta y otras enfermedades ^{18,26,27,28,29,31,32,34}. Aunque, se debe tener en cuenta que, hacen falta estudios que profundicen en la fisiopatología completa de los estados de inmunosupresión en el organismo, para entender cuáles son los probables factores moleculares influyentes en la susceptibilidad para el “ataque” de la *B. pseudomallei*, y de esta manera poder plantear tratamientos moleculares avanzados ^{18,26,27}.

Diferentes estudios coinciden en que la diabetes mellitus es una comorbilidad significativa para desarrollar complicaciones de la melioidosis ^{18, 27, 28, 29}. Esto se debe al bajo número de células T CD4 y T CD8 doble negativa, que funcionan como primer precursor de los linfocitos, que son esenciales para el sistema inmunológico en la destrucción de virus y bacterias. También se ha asociado un aumento en los niveles de IL-18 que se encarga de reclutar los neutrófilos donde está

localizada la infección y en la que están presentes las bacterias, debilitando el sistema inmunológico del cuerpo generando mayor invasión y replicación de la bacteria ocasionando diferentes complicaciones como la bacteriemia ^{8,10}.

Por otra parte, se ha planteado otro factor predisponente para el desarrollo de melioidosis que es el sexo masculino ^{26,27}. Sin embargo, algunos estudios demuestran que esta preferencia por dicho sexo cambia cuando se trata de pacientes con enfermedad renal crónica, dado que se sugiere que esta enfermedad puede dejar más susceptible al sexo femenino ²⁶. No obstante, falta más información de artículos sobre nuevos estudios para la precisión de los resultados, con el fin de aclarar si ciertas comorbilidades influyen más en un sexo que en el otro y por ende el riesgo de padecer melioidosis ^{6,26,27,30}.

Además, el alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tabaquismo han sido mencionados como factores de riesgo importantes en la patogenia de la melioidosis ^{26,31}. Si bien, se cuenta con algunos estudios y reportes de casos, se necesita ahondar en el mecanismo de infección de los mismos, y al mismo tiempo promover la importancia del conocimiento, identificación, diferenciación y consciente reporte para posterior seguimiento y pronóstico de los pacientes ^{15,16}.

Referente al diagnóstico por laboratorio diferentes artículos recomiendan que a los pacientes se les solicite hemocultivo, cultivo faríngeo y urocultivo, adicionalmente muestras localizadas del sitio afectado. Utilizando medios de cultivo estándar como agar sangre de cordero 5%, agar chocolate. Sin embargo, el diagnóstico de laboratorio puede generar complicaciones debido a la ausencia de estos medios selectivos, por lo que algunos sugieren que se puede utilizar discos de colistín o polimixina B, adicionalmente indican que los medios deben ser incubados a 37 °C por al menos cuatro días. En los laboratorios de zonas endémicas se encuentran otras técnicas como PCR en tiempo real, inmunofluorescencia con anticuerpos poli o monoclonales para detección directa desde

muestras clínicas, y aglutinación con látex para identificación desde cultivos. Sin embargo, en Colombia no se encuentran disponibles todas las herramientas para la identificación debido a que es un país que en la actualidad presenta pocos casos de esta enfermedad ¹⁷.

Por último, pero no menos importante, dentro de las barreras de los estudios analizados se evidenció que hubo mayor cantidad de revisiones de la literatura con pocos reportes de caso que no eran aleatorizados, lo que posiblemente lleva a tener un sesgo en el estudio sobre el desenlace verdadero de la enfermedad. Así mismo, el tratamiento en la mayoría de los artículos se enfocó en el manejo de la comorbilidad y/o factores de riesgo más que en el propio tratamiento para la melioidosis.

Además, por la poca cantidad de revisiones y estudios de casos en Colombia, no se puede tener claridad en la frecuencia, diagnóstico y manejo de la misma en el país, esté dado probablemente por el desconocimiento y por ende falta en la notificación de esta enfermedad por parte del personal de la salud. Es por esto que, el análisis realizado se enfocó principalmente en los estudios de la zona de Asia y Europa, más las diferencias en el grupo etario y prevalencia de las comorbilidades/factores de riesgo presentados, dejando de lado el contraste con las características de la población colombiana.

Conclusiones

1. La semiología de la melioidosis puede no llevar a un diagnóstico directo sino a diagnósticos diferenciales, por lo que es importante no solo tener en cuenta los hallazgos clínicos sino también los factores de riesgo incluyendo las comorbilidades de base del paciente.
2. Los laboratorios más utilizados para el diagnóstico rápido y certero son el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa, sin embargo, su disponibilidad depende del lugar donde se encuentre el caso.
3. El shock séptico, sepsis y abscesos son las complicaciones más frecuentemente presentadas en los casos de melioidosis, teniendo como característica principal la presentación de los abscesos en forma de panal de abeja.
4. Dentro de las comorbilidades predisponentes al desarrollo de melioidosis están la diabetes mellitus, neumonía, enfermedad renal y alcoholismo, que además se tienen que relacionar con otros factores de riesgo como la estadía en zonas endémicas.
5. Se necesitan más estudios para profundizar en otras complicaciones o síndromes asociados con los que pueda cursar la melioidosis.
6. El pronóstico de la enfermedad parece estar relacionado con la etapa de evolución, la comorbilidad, los factores de riesgo del paciente, el diagnóstico, si es temprano o tardío, y el tratamiento instaurado.

Glosario

Anorexia: trastorno de alimentación en la que las personas pierden peso de lo que se considera saludable para su edad y estatura.

Agar MacConkey: medio selectivo utilizado para aislamiento y diferenciación de bacilos gram negativos fermentadores y no fermentadores.

Bacteriemia: presencia de bacterias en el torrente sanguíneo.

Burkholderia pseudomallei: bacteria gram negativa que provoca melioidosis.

Celulitis: inflamación del tejido celular.

Cefalea: dolor de cabeza.

Dolor pleurítico: dolor en el pecho y arcos costales.

Estertores: sonidos burbujeantes en los pulmones.

Melioidosis: enfermedad de tipo infecciosa que tiene como agente etiológico a *Burkholderia pseudomallei*.

Mialgias: dolores musculares.

Muermo: enfermedad infecciosa transmitida por la bacteria *Burkholderia pseudomallei*.

Sepsis: reacción que tiene el organismo frente a infección por microorganismos, provocando daños en el propio tejido.

Septicemia: respuesta del cuerpo a una infección.

Shock séptico: es un estado de hipoperfusión tisular en el contexto de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Taquipnea: respiraciones rápidas.

Vitek 2: sistema automatizado para la identificación microbiana.

Términos

ADN: ácido desoxirribonucleico

A. baumannii: *acinetobacter baumannii*.

AKI: acute kidney injury.

E. coli: *escherichia coli*.

ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción.

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

HLA-B 46: antígeno leucocitario humano B 46.

HLA-C 01: antígeno leucocitario humano C 01.

IFN- γ : interferón gamma.

IL-18: interleucina 18.

K. pneumoniae: *klebsiella pneumoniae*.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

RR: riesgos relativos.

S. aureus: *staphylococcus aureus*

SIADH: hormona antidiurética.

S. pneumoniae: *streptococcus pneumoniae*

TLR1: receptor tipo Toll 1.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

UFC: unidades formadoras de colonias.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Bibliografía

1. Rodríguez JY, Álvarez-Moreno CA, Cortés JA, Rodríguez GJ, Esquea K, Pinzón H, et al. Melioidosis in Colombia, description of a clinical case and epidemiological considerations. *Biomedica*. 2019;39:10-8. 10.7705/v39i3.4534
2. Fierro GA, González JC. Ocronosis: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Ortop y Traumatol*. 2014;28(3):128-36.
3. Coronado-García AR, López-Cruz G, Rodríguez-García J, et al. Melioidosis fatal en un niño oaxaqueño: reporte de caso. *Sal Jal*. 2019;6(1):75-79.
4. Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, Currie BJ, Peacock SJ, Dance DAB, et al. Melioidosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4.
5. Wiersinga WJ. Melioidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 1;4:17107. doi: 10.1038/nrdp.2017.107.
6. Ravindra AP, Shaw T, Rao IR, Kalwaje Eshwara V, Nagaraju SP, Shenoy SV, et al. Acute kidney injury and its outcomes in melioidosis. *J Nephrol* 34. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-00970-x>
7. House N. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. *Lancet*. 1951;258(6687):768.
8. Kronsteiner B, Chaichana P, Sumonwiriya M, Jenjaroen K, Chowdhury FR, Chumseng S, et al. Diabetes alters immune response patterns to acute melioidosis in humans. *Eur J Immunol*. 2019;49(7):1092-106. <https://doi.org/10.1002/eji.201848037>.
9. Moreno RM, Jimenez V, Monroy FP. Impact of binge alcohol intoxication on the humoral immune response during burkholderia spp. *Infections. Microorganisms*. 2019;7(5). doi: 10.3390/microorganisms7050125.
10. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system/* Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman; illustrated by David L. Baker and Alexandra Baker.

- 3rd ed. United States: Philadelphia, PA: Saunders/ Elsevier, c 2009; 2020. 23-50, 73-95 p.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?cmd=PureSearch&term=101312426%5Bnlmid%5D>.
11. Würzburg JG. Células Natural Killer Philipp. *Kanzo*. 1981;22(8):1196-1196.
 12. Moule MG, Spink N, Willcocks S, Lim J, Guerra-Assunção JA, Cia F, et al. Characterization of new virulence factors involved in the intracellular growth and survival of *Burkholderia pseudomallei*. *Infect Immun*. 2016;84(3):701-10. doi: 10.1128/IAI.01102-15.
 13. Gassiep I, Armstrong M, Norton R. *crossm*. *Am Soc Microbiol*. 2020;3(2).
<https://doi.org/10.1128/CMR%0A.00006-19>.
 14. Montúfar FE, Ochoa JE, Ortega H, Franco L, Montúfar MC, Monsalve A, et al. “Melioidosis in Antioquia, Colombia: An emerging or endemic disease? A cases series”. *Int J Infect Dis*. 2015;37:50-7. doi: 10.1016/j.ijid.2015.05.023.
 15. Lau SK, Sridhar S, Ho CC, et al. Laboratory diagnosis of melioidosis: past, present and future. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(6):742-751. doi:10.1177/1535370215583801
 16. Sakurada A. *Burkholderia pseudomallei*: Desafíos para el laboratorio clínico. *Rev Chil Infectol*. 2017;34(1):89-90. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000100016>
 17. Jabbar Z, Currie BJ. Melioidosis and the kidney. *Nephrology*. 2013;18(3):169-75. doi: 10.1111/nep.12024.
 18. Gassiep I, Burnard D, Bauer MJ, Norton RE, Harris PN. Diagnosis of melioidosis: the role of molecular techniques. *Future Microbiol*. 2021;16:271-288. doi:10.2217/fmb-2020-0202
 19. Becerra-Lemus JF, Rincón-Herrera DF, Restrepo-Vanegas LC, Vargas-Rodríguez LJ. Pulmonary abscess by *Burkholderia pseudomallei*. *Med Interna Mex*. 2020;36(1):113-7.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.2848>
 20. Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents*.

- 2014;43(4):310-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.005>
21. Rodríguez JY, Álvarez-Moreno CA, Cortés JA, Rodríguez GJ, Esquea K, Pinzón H, et al. Melioidosis en Colombia, descripción de un caso clínico y consideraciones epidemiológicas. *Biomédica*. 2019;39:10-8. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4534>
22. Acha P, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2003;3. ISBN 92 75 31580 9
23. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: An analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J*. 2009;26(2):91-108.
24. Aguilera-Eguía R, Flores-Fernández C, Fuentes-Barría H. Descriptores en ciencias de la salud. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2019;26(4):252.
25. Chong VH, Sharif F, Ian B. Urogenital melioidosis: A review of clinical presentations, characteristic and outcomes. *Med J Malaysia*. 2014;69(6):257-60.
26. Krishnamoorthy A, Fernando E, Dorairaj P, Thimmaiah A, Kumar DS. Challenges in Management of Disseminated Melioidosis with Endocarditis in a Patient with Chronic Kidney Disease. *Indian J Nephrol*. 2020;30(6):416-419. doi:10.4103/ijn.IJN_185_19
1. Virk HS, Mukhopadhyay C, Wiersinga WJ. Melioidosis: A Neglected Cause of Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;10.1055/s-0040-1710570
27. Sridharan S, Princess IB, Ramakrishnan N. Melioidosis in Critical Care: A Review. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(Suppl 2):S161-S165. doi:10.5005/10071-23837
28. Zakharova IB, Toporkov A V., Viktorov D V. Melioidosis in aspects of epidemiology, clinic, and laboratory diagnostics. *Russ J Infect Immun*. 2021;11(3):409-22.
29. Chalmers RMS, Majoni SW, Ward L, Perry GJ, Jabbar Z, Currie BJ. Melioidosis and end-stage renal disease in tropical northern Australia. *Kidney*. 2013;86(5):867-70. doi:10.1038/2014.228

30. Birnie E, Savelkoel J, Reubsaet F, Roelofs JJTH, Soetekouw R, Kolkman S, et al. Melioidosis in travelers: An analysis of Dutch melioidosis registry data 1985–2018. *Travel Med Infect Dis.* 2019;32(July):101461. doi:10.1016/2019.07.017
31. Ray U, Dutta S, Ramasubban S, Sen D, Tiwary IK. Melioidosis: Series of Eight Cases. *J Assoc Physicians India.* 2016 May;64(5):42-46. PMID: 27735148.
32. Simpson AJ, Newton PN, Chierakul W, Chaowagul W, White NJ. Diabetes mellitus, insulin, and melioidosis in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2003;36(5):e71-e72. doi:10.1086/367861
33. Dunachie, S.J., Jenjaroen, K., Reynolds, C.J. et al. Infection with *Burkholderia pseudomallei* – immune correlates of survival in acute melioidosis. *Sci Rep* 7, 12143 (2017). doi:10.1038/s41598-017-12331-5
34. Tan KS, Lee KO, Low KC, Gamage AM, Liu Y, Tan GYG, et al. Glutathione deficiency in type 2 diabetes impairs cytokine responses and control of intracellular bacteria. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2289-300.