



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

**CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON MICOBACTERIAS NO
TUBERCULOSAS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A
Dr, Alfredo Gutiérrez Marín

TUTOR DE TESIS:
DR. JOSE SIFUENTES OSORNIO
Director Médico
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ASESORES:
DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ
DR. ALFREDO PONCE DE LEON GARDUÑO

Laboratorio de Microbiología Clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



México, D.F.

NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. José Sifuentes Osornio

Tutor de tesis

Director de Medicina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gulías Herrero

Profesor titular del curso

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Agradecimientos:

A mis padres,
a mi abuela
al INNSZ.

Que me enseñaron que estos sacrificios son los que valen la pena
Sin ellos, no sería lo que soy ahora.

A mis tutor/asesor, que sin su crítica sagaz no hubiera sido posible la realización de esta tesis de posgrado, mostrándome que el conocimiento tiene aún muchos huecos que rellenar.

Índice

I. MARCO TEÓRICO	- 7 -
1. Introducción	- 7 -
2. Microbiología	- 8 -
1. Micobacterias de crecimiento rápido (MCR)	- 10 -
2. Micobacterias de crecimiento lento (MCL)	- 10 -
3. Micobacterias de crecimiento Intermedio (MCI)	- 11 -
3. Procedimientos de Laboratorio	- 11 -
a. Recolección, Digestión, Descontaminación y Tinción de los especímenes	- 11 -
i. Muestras respiratorias	- 12 -
ii. Muestras de tejidos, líquidos corporales, abscesos.	- 12 -
iii. Sangre	- 12 -
b. Procesamiento de especímenes	- 12 -
c. Microscopia	- 13 -
d. Técnicas de cultivo.	- 13 -
e. Identificación de Micobacterias No Tuberculosas.	- 14 -
i. Pruebas fenotípicas	- 14 -
ii. Pruebas químiotaxonómicas	- 15 -
iii. Pruebas genotípicas	- 15 -
4. Epidemiología de las Micobacterias No Tuberculosas.	- 16 -
5. Factores predisponentes	- 18 -
6. Manifestaciones clínicas	- 22 -
a. Enfermedad broncopulmonar	- 22 -
i. Enfermedad tipo hipersensibilidad	- 23 -
b. Linfadenitis	- 23 -
c. Infección en piel y tejidos blandos.	- 24 -
d. Queratitis	- 25 -
e. Infección relacionada a catéter.	- 25 -
7. Criterios diagnósticos	- 26 -
a. Criterios clínicos	- 26 -
b. Criterios microbiológicos	- 26 -

8.	Uso de pruebas de tuberculina vs ensayo de liberación de interferon (interferon y release assay)	- 27 -
9.	Definición del Problema	- 28 -
10.	Justificación	- 28 -
II.	OBJETIVO.	- 29 -
III.	MÉTODO	- 29 -
1.	Diseño del estudio	- 29 -
2.	Población de estudio	- 29 -
3.	Periodo del estudio	- 29 -
4.	Criterios de inclusión	- 29 -
5.	Criterios de exclusión	- 29 -
6.	Criterios de eliminación	- 29 -
IV.	METODOLOGIA	- 30 -
1.	Recolección de datos.	- 30 -
2.	Análisis estadístico	- 30 -
V.	RESULTADOS:	- 31 -
1.	Demografía de la población de estudio	- 31 -
2.	Comorbilidades	- 32 -
3.	Factores predisponentes	- 32 -
4.	Sintomatología de la población	- 33 -
5.	Auxiliares diagnósticos	- 34 -
6.	Infección y criterios de enfermedad por micobacterias no tuberculosas en la población	- 35 -
7.	Factores asociados a la infección por micobacterias no tuberculosas	- 35 -
8.	Pacientes que recibieron tratamiento y desenlaces	- 36 -
9.	Factores asociados a recibir o no tratamiento para MNTb en la población estudiada	- 36 -
VI.	Discusión:	- 37 -
VII.	Conclusiones:	- 40 -
	BIBLIOGRAFIA	- 41 -
	ANEXO 1 TABLAS	- 52 -
	Tabla 1 Distribución geográfica de MNTb (aislamiento vs enfermedad).	- 52 -
	Tabla 2 Características demográficas	- 53 -

Tabla 3 Comorbilidades _____	- 54 -
Tabla 4 factores predisponentes _____	- 55 -
Tabla 5 Manifestaciones clínicas _____	- 56 -
Tabla 6 Estudios de Gabinete _____	- 57 -
Tabla 7 Microbiología de los aislamientos _____	- 58 -
Tabla 8 Factores asociados para cumplir criterios de Enfermedad por MNTb _____	- 59 -
Tabla 9 factores asociados para recibir tratamiento en pacientes con aislamiento de MNTb _____	- 60 -
ANEXO 2 _____	- 62 -
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS _____	- 62 -

Características clínicas de los pacientes con Micobacterias no Tuberculosas, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

I. MARCO TEÓRICO

1. Introducción

El término “Micobacterias no tuberculosas” (MNTb) se refiere a especies del género *Mycobacterium* distintos del complejo *M. tuberculosis* y *M. leprae*. Estos microorganismos, también, son conocidos como Micobacterias atípicas o ambientales, debido a su amplia distribución en el entorno. Las MNTb se han aislado de sitios tan diversos como fuentes naturales de agua, sistemas de abastecimiento, grifos, tierra, en animales domésticos y los alimentos lácteos.¹

A nivel mundial, la enfermedad en humanos ocasionada por MNTb se considera en aumento, debido a que no existe evidencia de transmisión animal a humano, ni de humano a humano, la infección por este tipo de microorganismos no es considerada un problema de salud pública.,^{2, 3} Sin embargo estos microorganismos, se aíslan con frecuencia en sistemas de abastecimiento de agua como, por lo cual, algunos expertos consideran debe catalogarse como un problema de salud ambiental, similar a lo que ocurre con *Legionella* spp.⁴

En la actualidad existe una mayor cantidad de pacientes con condiciones predisponentes para que se desarrolle enfermedad por MNTb (inmunosupresión, trasplantes, infección por VIH) y por otro lado, se dispone de mejores técnicas para el aislamiento e identificación de estos microorganismo. Estos factores contribuyen a que en la actualidad se considere a la infección por este tipo de microorganismos como una enfermedad emergente.⁵

2. Microbiología

La familia Mycobacteriaceae, del orden de los actinomicetales, contiene un único género, el *Mycobacterium*, al cual pertenecen las MNTb, este grupo de Micobacterias se encuentra compuesto de especies distintas al Complejo *Mycobacterium Tuberculosis* y *M. leprae*. En 2007, año de publicación de las guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades por MNTb, se habían identificado 125 especies; sin embargo, en el año en curso, esta cifra ha aumentado a 150 especies, de las cuales 28 especies han sido descritas durante los 5 últimos años,⁶ y se prevé que el número seguirá en aumento.⁵

Las MNTb tienen una membrana externa, similar a los microorganismos gram negativos, sin embargo a diferencia de éstos, contienen una gran cantidad de ácidos grasos de cadena larga (ácidos micólicos de C 40 – C 80), los cuales constituyen el 40% del peso de la bacteria.⁷ Esta membrana lipídica es impermeable a nutrientes hidrofílicos y resistente a metales pesados, desinfectantes y antimicrobianos. Esta permite la formación de biopelículas e incrementa la resistencia de las bacterias a desinfectantes y antimicrobianos.^{8,9} Las características hidrofóbicas, de la membrana favorece la aerosolización de las micobacterias en agua.¹⁰ Los requerimientos nutricios de las diferentes especies son variables y algunas de ellas son capaces de utilizar hidrocarburos como fuente energética, lo cual favorece la sobrevivencia en el medio ambiente. La combinación de la generación de esta membrana lipídica compleja y el bajo número de operons de ARN ribosomal (ARNr) (de 1 a 2) da como resultado un crecimiento lento de algunas de éstas bacterias.¹¹

Algunas especies de MNTb son resistentes a altas temperaturas¹² y esta característica determina en gran medida, la ecología de estos microorganismos. El tiempo necesario para matar el 90% de las células de *M. avium* es 1 000 min. a 50° C, 54 min. a 55° C y 4 minutos a 60° C, para eliminar a *M. xenopi* se necesitan 346 min a 55° C y 33 min a 60° C,¹² debido a lo anterior, se han identificado brotes de *M. xenopi* asociados a sistemas de agua caliente recirculante, tuberías

caseras y otras fuentes que transportan o almacena agua con temperaturas superiores a los 50 °C.¹⁴

Otra característica de las MNTb es la tolerancia que presentan a medios ácidos,, lo cual favorece su presencia en ambientes microaerófilos como las biopelículas, al depósito de agua con presencia de microorganismos productores de metabolitos ácidos (ácido láctico) ¹⁵ Además, algunas de las MNTb, en especial *M. marinum*, son resistentes a medios de moderada salinidad (concentración de NaCl 1 – 2%) y se han aislado en estuarios y agua de mar.,.^{16,17}

Otra característica de las MNTb es la capacidad para sobrevivir en protozoarios fagocíticos (*Tetrahymena pyriformis*) y en amebas (*Acanthamoeba polyphaga* y *Acanthamoeba castellanii*), lo cual lo vuelve una característica fundamental para su ecología y esto es por varias razones. Primero, amebas y protozoarios no son predadores de MNTb (excepto por especies de *M. scrofulaceum*). Las MNTb logran sobrevivir dentro de los quistes de éstos, lo cual las protege de desinfectantes. Segundo, los protozoarios y las amebas proveen de un microambiente favorable con nutrientes para la supervivencia de las MNTb, de hecho *M. avium* crece más rápido dentro de los protozoarios y amebas, que fuera de éstos, a diferencia de *M. scrofulaceum*.^{18,19}

Tradicionalmente las MNTb se han clasificado en grupos basados en las características morfológicas de las colonias, el patrón de crecimiento y la presencia o no de cromóforos, propuesta por Runyon.²⁰ Sin embargo, en la actualidad, acuerda al grupo de trabajo internacional sobre la taxonomía de las micobacterias (International Working Group on Mycobacterial Taxonomy) la secuenciación de la subunidad 16S del ARN ribosomal (ARNr) constituye el estándar de referencia actual para definir la especie, debido a que esta subunidad, se encuentra altamente preservada, por lo cual, una variabilidad mayor del uno por ciento en esta secuencia permite diferenciar una especie de otra..^{3,21} El empleo de esta técnica ha permitido un aumento en la identificación de nuevas especies y la reclasificación de algunas de las especies ya conocidas. Sin embargo la clasificación de Runyon, aun es útil para clasificar a las MNTb según su

velocidad de crecimiento: Micobacterias de crecimiento rápido (MCR), Micobacterias de crecimiento lento (MCL), Micobacterias de crecimiento intermedio (MCI).⁶

1. Micobacterias de crecimiento rápido (MCR)

Define al grupo de MNTb que requieren un tiempo de incubación menos de 7 días en medio de cultivo sólido para detectar su crecimiento. Existen 5 grupos o complejos dentro de éste, y se subdividen en pigmentadas y no pigmentadas, y en cada uno de éstos, se integra por diferentes especies.. Grupo Micobacterium fortuitum está compuesto de 12 especies: *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. senegalense*, *M. conceptionense*, *M. setense*, *M. septicum*, *M. mageritense*, *M. porcinum*, *M. houstonense*, *M. bonickei*, *M. brisbanense* y *M. neworleanense*.²²⁻³⁰ El grupo *M. chelonae/abscessus* está compuesto de 5 especies: *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. bolletii* y *M. masiliense*.^{22, 31-33} El grupo de *Micobacterium mucogenicum* incluye 3 especies: *M. mucogenicum*, *M. aubagnense* y *phocaicum*.³² El grupo *M. smegmatis* cuenta con 3 especies: *M. smegmatis*, *M. wolinskyi*, *M. goodii*.^{22,34} El quinto grupo es difícil de identificar fenotípicamente (medios convencionales) y se encuentran las siguientes especies: *M. flavescens*, *M. neoaurum*, *M. vaccae*, *M. phlei*, *M. thermoresistibile*, *M. canariense*, *M. cosmeticum*, *M. monacense*, *M. psychrotolerans*.³⁵⁻³⁸

2. Micobacterias de crecimiento lento (MCL)

Define al grupo de MNTb que requieren un tiempo de incubación mayor de 7 días en medio de cultivo sólido para detectar su crecimiento. El complejo de mayor importancia clínica en este grupo es el *Mycobacterium avium (MAC)*, el cual está integrado por: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*.³⁹ Otro complejo considerado de crecimiento lento es *M. simiae complex* integrado por: *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. triplex*.^{3, 39} El resto son especies simples como es *M. haemophilum*, *M. nebraskense*, *M. parascrofulaceum*, *M. parmense*, *M. saskatchewanense*, *M. pseudoshottsii*, and *M. seoulense*, y otras 5 especies, *M.*

florentinum, *M. arupense*, *M. kumamotoense*, *M. senuense*, al igual que *M. montefiorensis*.⁴⁰⁻⁴⁹

3. Micobacterias de crecimiento Intermedio (MCI)

En este grupo, el crecimiento en medio sólido se visualiza entre 7 y 10 días, y en este grupo se encuentran clasificadas solo 2 especies: *M. marinum* y *M. goodii*, las cuales requieren diferente temperatura para obtener un crecimiento adecuado: 28 – 30° C y 35 – 37° C respectivamente.³

3. Procedimientos de Laboratorio

Los estándares de manejo de muestras están determinados según los lineamientos del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI de sus siglas en inglés). Todos los lineamientos son sujetos a un proceso de consenso acreditado previo a su publicación, con el objetivo de mantener la eficiencia, efectividad y consistencia en la interpretación de los resultados de las muestras.^{50,51}

a. Recolección, Digestión, Descontaminación y Tinción de los especímenes

Los especímenes para identificación y pruebas de susceptibilidad pueden ser recolectados de casi cualquier área del cuerpo. La recolección de las muestras debe evitar potenciales fuentes de contaminación, en especial agua de grifo. No se recomienda el uso de medios de transporte ni conservadores, sin embargo, se pueden refrigerar las muestras a 4° C en caso de que se planee el retraso por más de una hora. En ocasiones, es necesario recolectar múltiples especímenes en días distintos, sobretodo en pacientes ambulatorios. La administración de antimicrobianos como son macrólidos y quinolonas puede afectar el rendimiento del cultivo.

i. Muestras respiratorias

En el caso de las muestras de expectoración, estas deben recolectarse a primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos.. La positividad de estas muestras forman parte de los criterios diagnósticos de enfermedad pulmonar por MNTb. En algunas ocasiones es necesaria la realización de broncoscopia o biopsia pulmonar para obtener una muestra adecuada. ^{3,50}

ii. Muestras de tejidos, líquidos corporales, abscesos.

Recolección aséptica de cualquier líquido corporal normalmente estéril o absceso, mediante aspiración o procedimientos quirúrgicos, es adecuado para el cultivo de MNTb. No se recomienda el uso de hisopos. El envío de tejido debe realizarse sumergido en una pequeña cantidad del mismo en solución salina para evitar la desecación del material. ^{3,50}

iii. Sangre

No se deben de enviar muestras de sangre coagulada, ni con ácido etilendiaminatetraacético (EDTA). La mayoría de las MCR no requieren medios especiales para micobacterias, debido a que su crecimiento es adecuado en los medios de hemocultivos aerobios. ^{50, 51}

b. Procesamiento de especímenes

Previo a la realización de frotis, tinción y cultivo se recomienda que las muestras obtenidas de sitios no estériles sean sometidas a un proceso de digestión y descontaminación, con el objetivo de minimizar el sobrecrecimiento de hongos o bacterias en los cultivos. Muestras de tejidos estériles no requieren descontaminación. El método más aceptado es el de digestión-descontaminación que utiliza hidróxido de Na y N-acetilcisteína (NACL-NaOH). ⁵²

c. Microscopia

El método recomendado para las MNTb es la tinción de Ziehl-Neelsen; el Kinyoun es una tinción aceptable, sin embargo es un método menos sensible. La tinción de gram no es un método adecuado de detección de micobacterias. En muchos casos, las MNTb, en especial, las MCR, son más sensibles para la decoloración con alcohol ácido y puede no teñirse con todas las tinciones con fluorocromos. Por lo tanto, si se sospecha de MCR, puede ser prudente el uso de proceso de decoloración alternativos..⁵³

d. Técnicas de cultivo.

Los cultivos de micobacterias deben realizarse en medios sólidos y líquidos (caldos) simultáneamente.^{3,50} Los medios líquidos acortan el tiempo de detección de las micobacterias, sin embargo es frecuente el sobrecrecimiento bacteriano. A su vez, los medios sólidos permiten observación de la morfología de las colonias, la velocidad de crecimiento, el reconocimiento de más de una especie de micobacterias..⁵¹

Uno de los medios de cultivo líquido más utilizado es el tubo indicador no radiométrico de crecimiento de micobacterias (MGIT por sus siglas en inglés), el cual contiene un caldo Middlebrook 7H9. En los medios sólidos, los recomendados son los basados en huevo como el Löwenstein-Jensen o el basado en agar como Middlebrook 7H10 y 7H11, éste último también puede ser utilizado con pruebas de susceptibilidad. Un sistema que no es rápido, pero que se encuentra enriquecido para MNTb, es el sistema bifásico Septi-Chek. *M. haemophilum*, *M. genavense* y *M. ulcerans* son ejemplos de MNTb que requieren especial suplementación para su desarrollo en cultivo. *M. haemophilum* crece únicamente en medios suplementados con hierro, tal como el citrato de amonio férrico, hemina o hemoglobina. Debido a que *M. haemophilum* tiene predilección por piel y por las extremidades, todas las muestras de lesiones cutáneas, articulaciones o huesos deben de cultivarse en medios óptimos para la recuperación de esta especie. *M.*

genavense y *M. avium* subsp. *paratuberculosis* requieren mycobactin J, y *M. ulcerans* puede recuperarse de manera óptima en medios suplementados con yema de huevo.^{3,51}

La temperatura de incubación óptima para la mayoría de las especies es entre 28 y 37 ° C. Sin embargo, las muestras provenientes de piel, líquido articular, hueso deben de cultivarse con dos rangos de temperatura diferentes (28 a 30°C y de 35 a 37° C).³

e. Identificación de Micobacterias No Tuberculosas.

Debido a que la susceptibilidad antimicrobiana es variable entre las distintas especies de MNTb, la identificación a nivel de especies es crucial para determinar el esquema de tratamiento..³ Por otro lado, existen diversos factores que incrementan la posibilidad de que los aislados tengan significado clínico como son: la recuperación en múltiples ocasiones o en múltiples sitios y la recuperación del microorganismo en grandes cantidades (tinciones positivas directo de la muestra. La recuperación de una MNTb de un sitio normalmente estéril como la sangre es contundente y establece el diagnóstico de enfermedad por MNTb.⁵¹ El diagnóstico en el laboratorio de estos microorganismo requiere de la comunicación estrecha entre el clínico y el personal de laboratorio.⁵⁰ De igual manera, es importante clínicamente el reconocer que no todas las MNTb aisladas requerirán esfuerzos extensos para su identificación, especialmente de expectoración. Conocer el contexto del cual se aísla la MNTb es importante para determinar la necesidad de determinar la especie del aislamiento.³

i. Pruebas fenotípicas

La clasificación de las MNTb, de acuerdo a su velocidad de crecimiento y pigmento, permite seleccionar el medio de cultivo, y las pruebas bioquímicas para determinar la especie.. Sin embargo utilizando los métodos de análisis bioquímicos convencionales requieren mucho tiempo, lo cual retrasa de manera significativa el diagnóstico.³ Springer y cols. (1996) en 34 aislamientos

concluyeron que la tipificación molecular (ARNr 16S) contra la tipificación fenotípica es más rápida (12 a 36 horas contra 4 a 8 semanas).⁵⁴

ii. Pruebas químiotaxonómicas

La cromatografía líquida de alta presión (HPLC de sus siglas en inglés) es un método eficaz, práctico, y confiable para identificar muchas especies de MCL. También pueden utilizarse para el análisis directo de los cultivos de MNTb. Sin embargo, es difícil determinar las MNTb pertenecientes al complejo *M. simiae*, del grupo *M. fortuitum*, y *M. smegmatis*, así como la separación entre *M. abscessus* y *M. chelonae*.⁵⁵

iii. Pruebas genotípicas

Las técnicas son basadas en el análisis de secuencia ARNr 16s, la cual es una secuencia de 1500 nucleótidos, la cual es codificada ADN ribosomal 16S. El análisis de las secuencias se enfoca en dos regiones hipervariables, conocidas como región A y B. La secuencia de la región A es usualmente utilizada para identificar la mayoría de las especies de MNTb, aunque la secuenciación de la región B puede ser necesaria, especialmente para la identificación de especies o subespecies no descritas.²¹ Una excepción es los aislamientos de *M. chelonae* y *M. abscessus* no pueden ser diferenciados con las regiones A y B, aunque estos varían en otras regiones del ARNr 16S.^{56,57} Además de la existen de kits comerciales como es el MicroSeq 500 16s rDNA (PE Applied Biosystems, Foster City, CA) ha vuelto la secuenciación más eficiente para su uso en el laboratorio clínico.⁵⁶

4. Epidemiología de las Micobacterias No Tuberculosas.

Las MNTb son microorganismos ubíquos que se pueden adquirir en el ambiente, en aguas naturales como tratadas,⁵⁸ la adquisición sucede tanto por inhalación, como ingestión o inoculación directa en piel y tejidos blandos o. Sin embargo, el 90% de las infecciones involucran al sistema respiratorio.⁵⁹

Las MNTb se han aislado en múltiples especies animales y en múltiples regiones del mundo, en algunas especies de vida salvaje como jabalíes (*Sus scrofa*) en el norte de España,⁶⁰ peceras dentro de hogares en Francia,⁶¹ cucarachas (*Periplaneta americana*, *Blattella germanica*) encontradas en hospitales del sur de Taiwan entre otros.⁶²

Debido a su presencia en aguas municipales, la exposición a MNTb es probablemente es muy frecuente,⁶³ y pueden colonizar el tracto respiratorio de los seres humanos, sin causar enfermedad.,Debido a lo anterior el aislamiento de MNTb en secreciones respiratorias con frecuencia no tiene implicaciones clínicas. En los EUA y en otras partes del mundo, las MNTb no son patologías reportadas a las autoridades en salud pública, por lo tanto, los datos epidemiológicos no existen datos epidemiológicos confiables acerca de las prevalencia de esta enfermedad.⁶⁴

Los primeros estudios poblacionales de MNTb sobre incidencia en los EUA fueron publicados en la década de los 80's. O'Brien y cols en 1987 estimaron mediante una encuesta nacional, una prevalencia de 1.8 / 100 000 hab.⁶⁵ En, 2007 Marras y cols publicaron un estudio poblacional, con datos que sugieren un incremento en la la prevalencia de MNTb en Ontario, Canada de 9.1/100 000 hab en 1997, a 14.1/100 000 hab. en 2003. Sin embargo, estas cifras fueron reportadas según los aislamientos en el laboratorio, (véase tabla 1).⁶⁶ Estudios similares, también han sugeridos una aumento en la prevalencia de estas infecciones, en EUA, Taiwan y Australia; encontrando un aumento en la prevalencia 1997 – 2007 (20/100 mil habitantes a 47/100 mil habitantes)⁶⁷, de 2000 – 2008 (1.3/100 mil habitantes a 7.9/100 mil habitantes)⁶⁸ y de 1999 a 2005 (2.2/100 mil habitantes a 3.3/100 mil habitantes) respectivamente⁶⁹ Sin embargo,

existen trabajos donde se ha demostrado que si bien, hay aumento en los aislamientos, no se ha demostrado aumento en la enfermedad, como en el realizado en Vancouver, Canadá, donde Hernández-Garduño y cols. 2009, realizó un estudio poblacional de 1990 a 2006, donde comparó los aislamientos del laboratorio central de micobacteriología y la prescripción de fármacos surtidos en la misma población, encontrando que de los 9648 aislamientos de MNTb, solo el 28% de los sujetos recibieron tratamiento, encontrando un aumento significativo en los aislamientos a partir del año 2000 cuando se introdujeron los sistemas MGIT y BacT/Alert, además del procesamiento con NaCl-NaOH para digestión-descontaminación en 2001, concluyendo que el probable aumento sea secundario a la implementación de mejores técnicas de laboratorio.⁷⁰ Agarwal y cols 2011, mostraron en un análisis retrospectivo realizado en Stoke – On – Trent, Reino Unido, en un solo centro, de enero de 2008 a septiembre de 2010, hubo un descenso en las muestras positivas para MNTb, siendo en total 51 aislamientos y de éstos, fueron 20 en 2008, 19 en 2009 y 12 hasta septiembre de 2010.⁷¹

Es claro, que el tipo de MNTb aislada, varía acorde a la distribución geográfica,⁷² sin embargo, no había sido estudiada de manera sistemática esta distribución hasta que surgió la colaboración internacional NTM-NET, los cuales estudiaron muestras respiratorias de 20 182 pacientes, de 62 laboratorios, en 30 países a lo largo de los 6 continentes. Se aislaron 91 tipos de MNTb, de los cuales 6 fueron los más comúnmente aislados *MAC* (47 %), seguido de *M. gordonae* (11 %), *M. xenopi* (8 %), *M. fortuitum complex* (7 %), *M. abscessus* (3 %), *M. kansasii* (4 %) siendo éstas más del 80% de los aislamientos. La tasa más alta de aislamientos de *MAC* fue en Australia (71 %) y más baja en Sudamérica (31 %). *M. gordonae* siendo la segunda más común, su tasa de aislamiento más alta fue en Europa y tercero en Norteamérica, Suramérica, y África, cuarto en Asia y Australia. *M. xenopi* fue más encontrado en Hungría (49 %). *M. kansasii* fue el 6° aislamiento más frecuente, pero el segundo más común en Suramérica después de *MAC*, en París fue el tercero y en Japón el cuarto.⁷³ van Ingen y cols. utilizando los criterios de la Sociedad Americana de Tórax (ATS por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en

inglés), encontraron que *M. xenopi* en Holanda parece ser más virulento que otras especies de MNTb.⁷⁴

5. Factores predisponentes

Existen factores bien determinados para el desarrollo de infección por MNTb, sin embargo, la mayoría se enfoca en el desarrollo de enfermedad pulmonar y en menor medida cutáneas o por catéteres, la variabilidad entre cada síndrome predispone de igual manera a la infección por distintas MNTb.⁶ De igual manera se pueden dividir los factores en congénitos y adquiridos, siendo estos últimos los que más han aumentado, como sería fibrosis quística, proteinosis alveolar, discinecia ciliar primaria, deficiencia de α -1 antitripsina, mal función en el receptor de Interferon γ (IFN γ); además de bronquiectasias, Neumopatía obstructiva crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, el uso de bloqueadores de Factor de Necrosis Tumoral - α (FNT - α), uso de esteroides inhalados, infección por VIH respectivamente.⁸⁴

La infección por VIH es un factor de riesgo importante para el desarrollo de MAC, tanto infección pulmonar como diseminada, sin embargo con el uso de terapia antirretroviral altamente activa (HAART por sus siglas en inglés) ha disminuido de manera sustancial la infección por este grupo, sobre todo en naciones desarrolladas.⁶⁴ Reportes en Tanzania⁷⁵ y Zambia^{76,77} han descrito que pacientes con VIH tienen infección por MAC tanto pulmonar como diseminada, además de reportar casos de *M. lentiflavum* y *M. sherrisii*, lo cual se ha reportado poco y sólo en pacientes con VIH. En una cohorte reportada de tres países del sureste de Asia, 1 060 pacientes con VIH, tuvieron más frecuentemente aislamientos por MNTb que por *M. tuberculosis* (218 vs 124 respectivamente), además solo los pacientes que no tomaba HAART fueron los que tuvieron la infección por MNTb.⁷⁸ La infección por MAC se relaciona directamente con la carga viral (CV), al tener más de 100 000 copias/mL se encuentra un riesgo relativo (RR) 3.13, el inicio de HAART y reducciones de la CV dentro de las primeras 8 semanas se asoció con una reducción del riesgo de infección, con un RR 0.23 con una $p= 0.004$.⁷⁹

En pacientes con cáncer, las MNTb no son comunes, sin embargo su prevalencia es más alta que en la población sanan (2.5 por cada 100 000/personas la infección por *M. kansasii*⁸⁰ vs 1.0 – 1.8 por cada 100 000 personas en general para cualquier MNTb).³ Lai y cols en Taiwan describen 219 pacientes con infección por MNTb entre 2005 a 2008 encontrándose más comúnmente en hombres, mayores de 65 años, con cáncer de pulmón, seguido de neoplasias hematológicas y genitourinarias. En esta cohorte, el 93 % de las infecciones fueron por MAC.⁸¹ Se ha encontrado que las neoplasias hematológicas son un factor más importante que las de órgano sólido para el desarrollo de la infección por MNTb,⁸⁰ siendo la leucemia de células peludas la que más se asocia, con una incidencia de aproximadamente 5% en esta condición.⁸² La infección por MCR se ha descrito en niños con cáncer, atribuyéndose de manera importante a la presencia de líneas intravasculares.⁸³ Sin embargo, no se sabe con exactitud si la infección por MNTb es como tal desencadenada por la neoplasia misma, la quimioterapia, el uso de corticosteroides, otras comorbilidades como diabetes mellitus o el uso de catéteres intravasculares.⁸⁴

EL FNT $-\alpha$ es importante para el mantenimiento de los granulomas, y es conocida la relación entre el desarrollo de enfermedades granulomatosas y el bloqueo de éste.⁸⁵ Winthrop y cols en 2009 publicaron una revisión de la base de datos de la US Food and Drug Administration's Med-Watch con el objetivo de encontrar cuanto casos se han asociado al desarrollo de infección por MNTb debido a los bloqueadores de FNT- α . De 1996 a 2006 se encontraron 239 casos, el bloqueador mas asociado fue Infliximab (75% de los casos), siendo más comúnmente la infección pulmonar (73 %) y en esta el patógeno más encontrado fue MAC. Las MCR desarrollaron más infecciones extrapulmonares que pulmonares (33 % vs 10 % respectivamente $p < 0.05$).⁸⁶ En un estudio retrospectivo, en un hospital universitario, se identificó a los pacientes con uso de fármacos bloqueadores de FNT- α , de esos pacientes identificados, se determinaron los datos microbiológicos y si cumplían o no criterios para ATS/IDSA. Se encontró que fue mucho más común en pacientes con artritis reumatoide que era la indicación del bloqueador de FNT- α , la incidencia

comparado con el resto de pacientes (105 vs 4.1 casos / 100 000 personas/año), de hecho fue más alta sin importar la indicación para dar bloqueadores de FNT- α (74 casos/ 100 000 personas/año), especialmente en individuos mayores de 50 años.⁸⁷

El uso de esteroides inhalados en el tratamiento del asma en el adulto puede incrementar el riesgo de enfermedad pulmonar por MNTb.⁶⁴ Hojo y cols en una cohorte de pacientes con asma, en tratamiento con esteroides inhalados encontró que los aquellos con infección pulmonar asociada eran pacientes de mayor edad, los que tenían una limitación más severa al flujo de aire, y dosis más alta de esteroides inhalados.⁸⁸

Factores mecánicos y de trastornos en la inmunidad local predisponen a infección pulmonar por MNTb, sobre todo a MCL, ya que un factor de virulencia de estas especies, es la proteína de unión a fibronectina, la cual se encuentra expuesta en la matriz extracelular de la superficie en las mucosas dañadas.⁸⁹ Factores que comprometen la función inmune local incluyen los trastornos en el aclaramiento de las secreciones (por trastornos en el movimiento ciliar), composición anómala de las secreciones, cierto grado de trastorno en la perfusión, lo cual genera una disminución en el acceso de los factores protectores de la sangre; todo esto observado en los pacientes con Neumopatía obstructiva crónica.^{64,90} En los pacientes con enfisema, se observa un aumento de destrucción en los lóbulos superiores y las MNTb existe una predilección por la afección a estos lóbulos, quizá también por el hecho de que existe una disminución en la perfusión en esa área, lo cual permite que se establezcan de manera más sencilla, creando un nicho más simple para su supervivencia.⁹¹

En cuanto a las bronquiectasias, se ha observado un aumento en la colonización por MNTb a nivel pulmonar debido a estas,⁹² existiendo igualmente una relación directa entre la cantidad de moco dentro de la bronquiectasia observada en Tomografía computada y la posibilidad de desarrollar infección pulmonar por MNTb. No existe evidencia contundente en el sentido de mayor severidad en las bronquiectasias y un aumento en la infección por MNTb.^{92,93}

La fibrosis quística se ha asociado con un aumento en la prevalencia de infección por MNTb en varios estudios de cohorte.⁹⁴⁻⁹⁶ Es probable que el mecanismo de susceptibilidad aumentada sea similar los pacientes con bronquiectasias sin fibrosis quística, el acumulo de moco periférico. La prevalencia ha aumentado desde la década de 1990's, explicaciones sugeridas son un incremento en la sospecha clínica y por ende aumento de las muestras solicitadas, mejora en las técnicas de aislamiento e identificación, el incremento en la expectativa de vida en los pacientes con fibrosis quística.⁹⁶

La mayoría de los pacientes con mutaciones autosómicas dominantes, en IL-12, en los receptores de IFN – γ (IFN- γ R) tipo 1 y 2, y las proteínas STAT (de sus siglas en inglés "Signal Transducers and Activators of Transcription"), tienen una actividad parcial del IFN- γ .⁹⁷ En estos pacientes se observan infecciones recurrentes por Micobacterias tanto tuberculosas como no tuberculosas, en la adolescencia (edad promedio 13 años), no existen problemas en la formación de granulomas, los pacientes responden a IFN- γ exógeno y adecuadamente al tratamiento antituberculosis habitual. De igual manera se observa un aumento en la predisposición a Salmonella y a Histoplasma, pero tienen una adecuada respuesta contra los virus.^{84,97} En contraste, la mayoría de los pacientes con mutaciones autosómicas recesivas del receptor de INF – γ , los cuales muestran ausencia de actividad del mismo, lo cual vuelve a los pacientes susceptibles incluso a infecciones virales, presentan de manera recurrente infecciones por Micobacterias desde la infancia y tienen pobre respuesta al tratamiento antituberculosis. Con ausencia completa o parcial de la formación de granulomas y abundantes micobacterias en tejidos.⁹⁸

En cuanto a los Antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas en inglés), dos grupos Japoneses han mostrado la presencia de HLA DR6, DQ4, A33 y A26 como los que más comúnmente se presentan en pacientes con MNTb (MAC) en pacientes sin enfermedad pulmonar preexistente y A26 se relaciono y severidad y progresión de la enfermedad.^{99,100}

6. Manifestaciones clínicas

De manera predominante las MNTb tienen afección pulmonar, sin embargo, se pueden encasillar en síndromes clínicos principales, como sería: Enfermedad broncopulmonar (enfermedad tipo hipersensibilidad), linfadenitis cervicales u otras, piel y tejidos blandos, infección ósea (hueso, articulación, tendones), infección diseminada (más común en pacientes con VIH), infección relacionada a catéter; y de igual manera varía el tipo de micobacteria la que causa tal o cual síndrome clínico.⁸

a. Enfermedad broncopulmonar

Este tipo es por mucho, la forma de infección por micobacterias en América del Norte (EUA y Canadá que es donde se ha descrito) y en el resto de países industrializados. La presentación clínica típicamente consiste en tos, carraspera, y fatiga lentamente progresiva. Los pacientes acuden con el médico en múltiples ocasiones, mismos a los que se les da sólo tratamiento sintomático o tratamiento transitorio. Debido a que no todos los pacientes expectoran, se llega a requerir broncoscopia para el diagnóstico. El retraso típico entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico es 5 años en mujeres de edad avanzada. Las enfermedades estructurales pulmonares, antes descritas, predisponen a la infección en este órgano. La presencia de infección pulmonar por MNTb en mujeres delgadas, altas, que pueden tener anomalías de la caja torácica se conoce como infección por MNTb tipo 2⁸⁴ o síndrome de Lady Windermere (haciendo alusión al personaje descrito por Oscar Wilde con estas características).⁶ Pacientes con enfermedad pulmonar por *MAC* tienden a ser más altos y delgados que la población general, con altas tasas de escoliosis, prolapso de la válvula mitral y anomalías de caja torácica. Mientras que pacientes del sexo masculino, no fumadores, con enfermedad cavitada en lóbulos superiores, tienden a estar colonizados por una sola especie de *MAC*, las mujeres fumadoras, con bronquiectasias nodulares, tienden a múltiples especies de *MAC* simultáneamente, e incluso, con cambios de especies en el curso de su enfermedad.¹⁰¹

i. Enfermedad tipo hipersensibilidad

Se ha reconocido recientemente una enfermedad similar a la neumopatías por hipersensibilidad. Este síndrome ha sido conocido como *pulmón del tubo caliente* (“hot tube lung”), aunque debatido, tal parece que son componentes de inflamación pulmonar y de la infección por MNTb, la que hacen estas características únicas que difieren de los espectros clínicos dados por las MNTb solas. Es incierto si MAC es el único causante, y si sus antígenos son los únicos responsables de la respuesta del hospedero o si existen otros cofactores (orgánicos o inorgánicos), o si es predisposición sólo del hospedero que pueda contribuir a esta presentación clínica. Debido al potencial de adquirir este síndrome de múltiples fuentes (ha sido descrito incluso de duchas), se prefiere que se describa como enfermedad tipo hipersensibilidad. Los pacientes usualmente son jóvenes comparados con otros con infecciones por MNTb. La sintomatología es subaguda, con tos, disnea y fiebre como los síntomas más comunes. De manera anecdótica, desarrollan falla respiratoria hipoxémica, que requiere hospitalización e ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Los pacientes usualmente son no fumadores, similar a otros pacientes con neumonitis por hipersensibilidad.³

b. Linfadenitis

La linfadenitis cervical, es una patología casi exclusiva de menores de 3 años de edad, se cree que es debido a la exposición oral a las MNTb durante la aparición de los dientes. La presentación es un adenopatía unilateral, indolora, persistente, sin síntomas sistémicos. Los agentes más comúnmente implicados son MAC, seguido de *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, y *M. haemophilum*.^{102, 103} La terapia antimicrobiana varía entre esas especies. Incisión y drenaje no se recomienda debido a que es causa de altas tasas de recurrencia y puede generar fístulas crónicas con drenaje constante. En casos de linfadenitis localizada, en individuos inmunocompetentes, biopsia escisional del tejido afectado es esencial para un diagnóstico de certeza.

c. Infección en piel y tejidos blandos.

Las MNTb que más comúnmente causan infecciones localizadas en piel y tejidos blandos son *M. marinum*, *M. haemophilum* y las MCR (*M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*). Las MCR son conocidas por causas infección tras traumatismos o cirugías. En una serie de 63 pacientes, aquellos pacientes con *M. abscessus* o *M. chelonae* fueron de edad más avanzada, mayor tendencia al uso de inmunosupresores, y tuvieron múltiples lesiones, comparados con los pacientes con infección por *M. fortuitum*.¹⁰⁵ Esas infecciones tienen una tendencia en importancia, debido a la aparición de cepas resistentes a macrólidos.¹⁰⁶ Por lo que cada vez menos se trata como monoterapia con este grupo de agentes, siendo en la actualidad las recomendaciones de tratarlo con mínimo 2 agentes.^{3,107}

Se ha encontrado cepas resistentes a desinfectantes en equipo quirúrgico. En 2006 y 2007 se reportó una epidemia sucedida en Brasil, aprox 1 000 casos fueron reportados tras la realización de procedimientos video asistidos. La especie fue *M. massiliense* clona BRA 100, misma que se encontró tolerante al glutaraldehído al 2%, mismo que es utilizado en la desinfección de equipo quirúrgico.¹⁰⁸

Las infecciones en salones de belleza o relacionadas a pedicure ha sido reportadas con diferentes MCR, sin embargo, *M. fortuitum* es el patógeno más comúnmente implicado. El lavado de pies sub-óptimo está implicado. El rasurado de piernas con navajas previo al pedicure fue asociado con un aumento en el desarrollo de furunculosis secundario a MCR.¹⁰⁹

La infección por *M. marinum* es otra conocida relacionada al uso de albercas o el granuloma por tanque de peces. La infección sucede tras inoculación directa tras el trauma aún en abrasiones cutáneas menores. Típicamente inicia como una pápula roja o violeta en las extremidades y puede progresar a linfangitis nodular, tenosinovitis, artritis séptica e incluso osteomielitis.¹¹⁰ La tendencia de estas lesiones es a ser ascendente asemejando a la esporotricosis, por eso son

llamadas “enfermedad esporotricoides”.⁸ Este organismo inhibe su replicación con aumento en la temperatura y por ende, el calor puede utilizarse como terapia adyuvante. Las albercas sólo parecen ser riesgo mientras el agua no esté clorada.⁸

M. ulcerans causa la úlcera de Buruli en África, también conocida como la úlcera de Bairnsdale en Australia. Esta micobacteria es única, ya que produce una toxina llamada micolactona que causa necrosis tisular e inmunomodulación. Usualmente inicia como un nódulo indoloro, que puede progresar a la ulceración con bordes mal definidos. La infección normalmente ocurre tras la abrasión de la piel, con la siguiente inoculación tras el contacto con agua contaminada.

d. Queratitis

Cualquier tejido ocular se puede infectar por MNTb, sin embargo, la queratitis sucede más frecuente. Las MCR, incluyendo las *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. fortuitum* son las que más común infectan el tejido ocular. La queratitis por MNTb es una complicación común de la cirugía LASIK (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis por sus siglas en inglés).¹¹¹ Desafortunadamente hasta el 50 % de los pacientes tienen pérdida grave de la visión en la queratitis post LASIK. También ha sido reportada la queratitis pos trauma corneal,¹¹² y relacionada a los lentes de contacto contaminados.¹¹³

e. Infección relacionada a catéter.

Hasta el momento parece ser la infección por MNTb más común relacionada a los cuidados de salud. Las infecciones son más frecuentemente asociadas. Infecciones son más comunes en los venos centrales, pero pueden suceder en los periféricos. Los patógenos usuales son las MCR, especialmente *M. fortuitum* y *M. mucogenicum*. Esas infecciones normalmente se manifiestan como fiebre, drenaje local de material sero-purulento en el sitio del catéter y ocasionalmente, infiltrados pulmonares y hepatitis granulomatosa.^{8,114}

7. Criterios diagnósticos

Son realizados por paneles de expertos de la ATS/IDSA, las cuales han sido adoptadas por todos los organismos internacionales incluyendo la Sociedad Respiratoria Europea (ERS). Su última publicación/actualización fue realizada en 2007.

Se desarrollaron con el objetivo de discernir entre la colonización y la enfermedad, ya que se ha sugerido que el tracto respiratorio se puede infectar sin desarrollar enfermedad, particularmente en pacientes con neumopatías estructurales. Sin embargo, el concepto de colonización de vía aérea no se probado rigurosamente. Por tal motivo fueron creados los criterios de enfermedad pulmonar por MNTb, son divididos en clínicos y microbiológicos.

a. Criterios clínicos

Son dos y ambos son requeridos., tienen Evidencia categoría A, Grado I.

1.- Síntomas pulmonares, opacidades nodulares o cavitaciones en la radiografía de tórax (Rx), o en tomografía computada de alta resolución (HRCT de sus siglas en inglés) que se muestren bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños.

2.- Una apropiada exclusión de otros diagnósticos.

b. Criterios microbiológicos

De estos criterios la evidencia no es uniforme.

1.- Cultivo positivo de al menos 2 muestras separadas de esputo (evidencia grado II, categoría A). Sin los resultados no son diagnósticos, considerar repetir las laminillas y los cultivos (evidencia grado III, categoría C).

2.- Cultivo positivo de al menos un lavado bronquial (evidencia grado III, categoría C).

3.- biopsia pulmonar transbronquial o de otro tipo, con características histopatológicas de micobacterias (inflamación granulomatosa o tinciones con Bacilos Alcohol Ácido Resistentes) y cultivo positivo para MNTb o biopsia que muestre características histopatológicas de micobacterias y uno o más lavados bronquiales o esputo con cultivo positivo (evidencia clase II, grado A).

4.- Consultar a un experto cuando se recuperen MNTb que son infrecuentemente encontradas o que usualmente representan contaminación ambiental (evidencia clase III, grado C).

5.- pacientes en los cuales se sospecha de infección pulmonar por MNTb, pero que no cumplen criterios deberán ser seguidos hasta el diagnóstico sea firmemente establecido o excluido (evidencia clase III, grado C). 6.- Hace el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MNTb, no requiere, per se, tratamiento, el cual es una decisión basada en los riesgos y beneficios de la terapia para pacientes individuales (evidencia clase III, grado C).³

Estos muestran el hecho de que no sólo es difícil aislar la MNTb, también muestran la dificultad de la interpretación de los resultados.

8. Uso de pruebas de tuberculina vs ensayo de liberación de interferon (interferon y release assay)

No existe consenso sobre el uso de estos para infección por MNTb, sin embargo, Kimizuka y cols revisaron los aislamientos de 480 pacientes, que cumplieron criterios de infección pulmonar para MNTb, dándoles un seguimiento de 2.8 años, encontraron que 12.8% de los pacientes con fueron positivos o indeterminados en IGRA, sin embargo, observaron que 14.3% de los pacientes tuvieron de manera concomitante. Concluyeron que el ensayo con IGRA puede servir para determinar de manera concomitante el riesgo de infección por *M.*

tuberculosis, sin embargo, faltan estudios grandes para poder generalizar este tipo de conclusiones.¹¹⁵

9. Definición del Problema

Aunque se ha reconocido cada vez más la infección por MNTb, la historia natural de estas especies aún no se ha descrito, así como no se sabe a largo plazo que sucederá con los pacientes que no se les dio tratamiento.

En Mexico no se ha descrito cual la frecuencia de enfermedad por MNTb, así como no se tiene determinado cual es la población que más comúnmente afecta. Lo anterior debido a que son pocos los laboratorios con la capacidad técnica de aislar este tipo de micobacterias y realizar su correcta identificación

10. Justificación

En la actualidad se las infecciones causadas por MNT se consideran una enfermedad emergente debido al aumento en los hospederos susceptibles.

La distribución entre las especies, y frecuencia cambian en cada región y en México no existen datos acerca de cuáles son las especies más frecuentes ni el tipo de hospederos en que se presentan.

La descripción de las características clínicas de los hospederos al igual que de las especies que se presentan con mayor frecuencia en México permitirá desarrollar estrategias para mejorar su detección y tratamiento oportuno.

II. OBJETIVO.

Describir las características clínicas de los pacientes con MNTb, distintas a MAC, , en los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

III. MÉTODO

1. Diseño del estudio

Serie de casos, descriptivo, retrolectivo

2. Población de estudio

Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, independientemente de su localidad de vivienda

3. Periodo del estudio

El periodo de estudio se encuentra comprendido con los registros de aislamientos por MNTb entre el mes de enero de 2001 a enero de 2013

4. Criterios de inclusión

Pacientes a los que se les aislaron MNTb, en el INCMNSZ, encontrado en el registro electrónico “microclin” en la fecha de enero del 2001 a enero de 2013.

5. Criterios de exclusión

Pacientes con infección por MAC de enero de 2001 a enero de 2013. Aislamientos de enfermos sin registro en INCMNSZ o de quienes no se cuente con el expediente clínico

6. Criterios de eliminación

Pacientes en los cuales no se cuente con suficiente información contenida en el expediente clínico

IV. METODOLOGIA

Se identificarán los aislados clínicos de MNT, mediante una búsqueda electrónica en la base de datos “Microclin” en el periodo de tiempo especificado.

Se realizó revisión de los expedientes identificados y 2 evaluadores independientes determinaron si cumplen o no criterios acorde a la ATS/IDSA, en caso de opinión discrepante se solicitó opinión de un tercer evaluador

1. Recolección de datos.

Se realizó la recolección de datos en una hoja destinada para tal fin. Véase anexo 1

Los datos se capturaron en el programa Access 2007® (Microsoft corporation).

2. Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, determinando para las variables continuas se las medidas de tendencia central y su dispersión (media y DS; mediana; Intervalos intercuartilares). Se calculó frecuencias y porcentajes para las variables categóricas o dicotómicas, al igual que la razón de momios (OR), calculando su p .

El análisis estadístico se utilizó el software STATA 11.2® (Statacorp, College Station, TX)

V. RESULTADOS:

Se identificaron de las base de datos del laboratorio de microbiología clínica un total de 220 aislados de micobacterias no tuberculosas, de las cuales se excluyeron 131 que correspondieron a MAC, de los 89 restantes se localizaron los expedientes, sin embargo solo estuvieron disponibles 63 expedientes con cuyos datos se realizó el análisis.

1. Demografía de la población de estudio

Se analizaron un total de 63 casos (tabla 2), de los cuales 57% (36/63) fueron hombres, la mediana de edad de la población fue de 47 años (38-65), el 52.6 % (32/61) residían en el DF y el resto procedían del Estado de México [24.9%, (15/61)], Guerrero [6.5% (4/61)], Hidalgo [3.2% (2/61)] como los estados más representativos.

Se identificaron 28 ocupaciones en la población (n=60), siendo la más frecuente ama de casa en 35% (21/60), seguido por los desempleados 6.6 % (4/60), comerciantes y estudiantes en igual proporción 5% (3/60),

La talla fue calculada en 54 pacientes (n=54), con una mediana de 1.56 m (1.51 – 1.66), el índice de masa corporal (IMC) se calculó en 50 pacientes (n=50), la cual fue de 25.7 kg/m² (21.7 – 29.4), con sobrepeso 38% (19/50), obesidad 20 % (10/50).

El 34.9%(22/63), de los pacientes, tuvieron antecedente de convivencia con animales de los cuales, el 20.6% (13/63) informaron convivir con perros, 12.7% (8/63) con aves y 6.3% (4/63) con gatos.

2. Comorbilidades

En la tabla 3, se observan las comorbilidades de la población estudiada. El 22.2% (14/63) de la población tuvo antecedente de DM, de éstos el 78.5% (11/14) eran tipo 2. La mediana del porcentaje de Hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue de 6.95 % (6.3 – 9.3). El 4.7% (3/63) de los pacientes tuvieron diagnóstico clínico de cirrosis hepática, el 9.5% (6/63) tuvieron diagnóstico Insuficiencia renal crónica, de los mismos las causas más comunes fueron la nefropatía diabética con 33.3% (2/6), la criptogénica 33.3% (2/6) y el 60% se encontraban en terapia de sustitución renal, siendo la diálisis peritoneal el método de sustitución más común 66% (2/3). El índice de comorbilidad de Charlson de la población estudiada fue de 2 (1 – 6).

3. Factores predisponentes

El 12% de la población tuvo diagnóstico de enfermedades autoinmunes (tabla 4), 37.5 % (3/8) padecían lupus eritematoso sistémico. El 17.4% (11/63) de los pacientes se encontraba en tratamiento con fármacos inmunosupresores de los cuales 100% (11/11) recibía prednisona, el 36 % (4/11) recibía azatioprina.

El 15.8% (10/63) de los pacientes tuvo infección por VIH, la mediana de carga viral de estos pacientes fue 50 copias/ μ L, (IIC 50 – 496) (indetectable), la mediana del conteo de los linfocitos T CD4+ fue de 346 cels/ μ L (182 – 672). El 30% (3/9) cumplió criterios de SIDA al momento del aislamiento.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico, se observó en 9.5% (6/63) de los pacientes. Ventidos porciento (114/63) de los pacientes tuvieron diagnóstico de cáncer, el 71.4% (10/14) neoplasias sólidas 3 de ellos en estadios avanzados.

En cuanto a las patologías pulmonares. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias, fibrosis pulmonar, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se presentaron en 3.1% (2/63) de los pacientes.

El 34.9% (22/63) de los pacientes habían fumado, se mantenían con el hábito el 45.5% (10/22), con una mediana de índice tabáquico 6 paquetes/año (1 – 21), sin embargo, el 26.3% (5/19) había consumido una cantidad importante (mayor a 20 paquetes/año). Consumo de alcohol se encontró en el 39.6 % (25/63) de la población, encontrándose activo en el 32 % (8/25).

En cuanto a anomalías de caja torácica, solamente se evidenció en el 6.3% (4/63), siendo únicamente la escoliosis la anomalía encontrada.

4. Sintomatología de la población

El 49.2% (31/63) de la población presentó síntomas, siendo la tos el más común 87.1% (27/31), las características más comunes fueron expectoración hialina 54.1% (13/24), purulenta 50% (12/24), hemoptoica 20.8% (5/24). La mediana del tiempo con tos de los pacientes fue 60 días (14 – 665).(tabla 5)

La fiebre se encontró en un 45.1% (14/31), la mediana de duración de este síntoma fue de 30 días (12 – 60) desde el inicio de la misma al aislamiento de MNTb. El 25.8% (8/31) de los pacientes presentó disnea, con una mediana de duración la misma de 1018 días (45 – 1825).

El 35.4% (11/31) presentaron adenopatías a la exploración física o en estudios de imagen, 27.2% (3/11), se localizaron en región axilar, 18.1% (2/11) se identificaron en retroperitoneo y 18.1% (2/11) en región inguinal.

La infección en piel y tejidos blandos 45.1% (14/31), la lesión más común fue la úlcera 21.4% (3/14), con un tiempo de aparición de las lesiones y el aislamiento 75 días (30 – 180).

5. Auxiliares diagnósticos

En la tabla 6 se muestran los estudios de gabinete y los hallazgos más comunes de los mismos, encontrando que al 93% (59/63) de los pacientes se les realizó algún tipo de estudio de imagen, siendo más común la radiografía (rx) de tórax 94.9 % (56/59), seguido por tomografía (Tc) tórax 55.9% (33/59), y se realizaron ambos estudios en el 49.1% (29/59).

En la Rx de tórax se encontraron opacidades nodulares en 25% de la población de estudio (14/56) comparado con las cavitación encontrada sólo en el 5.3% (3/56), y ambos hallazgos se evidenciaron en 14.3% (2/14). Las opacidades nodulares afectaron más comúnmente ambos pulmones 50% (7/14), de predominio en lóbulos inferiores 46.1 (6/13).

En la TC de tórax se observaron bronquiectasias con afección masiva bilateral en 24.2% (8/33).

Las pruebas de función respiratoria se realizaron en 36.5% (23/63), mostrándose normales en el 45.5% (10/23), encontrando patrón obstructivo y mixto en igual proporción 13.6% (3/23),

El 65% (42/63) de los pacientes tenían intradermorreacción, siendo más común el resultado 0 mm (0 – 20), el 54.7% (23 – 42) de los pacientes mostraron una induración de 0 – 10 mm, 9.5% (4/42) tuvieron induración de 10 – 15 mm, y en el 35.7% (15/42) se observó una induración \geq 15 mm.

6. Infección y criterios de enfermedad por micobacterias no tuberculosas en la población

1. Microbiología y de sitios aislamiento

Se identificaron 13 especies diferentes de MNTb (tabla 7), las más comunes fueron *M. fortuitum* 19% (12/63), *M. chelonae* 17.4% (11/63), el grupo *M. fortuitum* 14.2% (9/63), *M. kansasii* y *M. immunogenum* se aislaron en 11.1% (7/63).

Las micobacterias aisladas en más de una muestra en el mismo paciente fueron *M. gordonae* en 12 veces, seguida de Grupo *M. fortuitum* 7 veces, *M. fortuitum* y *M. vaccae* llegaron a aislarse 3 veces.

Los casos que cumplieron criterios ATS/IDSA fueron el 50.8% (32/63), de éstos, las micobacterias que más se asociaron a que se cumplieran criterios fueron *M. chelonae* 28.1% (9/32), Grupo *M. fortuitum* 12.5% (2/32), *M. kansasii* 12.5% (4/32), *M. abscessus* 9.3% (3/31).

Los sitios de aislamiento más frecuentes fueron: expectoración 53.9% (34/63), piel (biopsia) 12.7% (8/63), y sangre (hemocultivo) 9.5% (6/63). Sin embargo los sitios de aislamiento donde más se cumplieron criterios fueron sangre (hemocultivo) 100% (6/6), Lavado bronqueoalveolar (LBA) 100% (3/3), piel (biopsia) 75% (6/8) y la expectoración tan sólo en 32.3% (11/34).

7. Factores asociados a la infección por micobacterias no tuberculosas

En la población estudiada los únicos factores asociados para tener la infección con MNTb fueron el tener contacto con perros (OR 4.2; IC 95% 0.9 – 26.2 $p= 0.03$); el aislamiento de la MNTb en sangre (OR= n/d) $p= 0.02$ (tabla 8).

8. Pacientes que recibieron tratamiento y desenlaces

La comorbilidad de la población determinada por el índice de comorbilidad de Charlson fue baja, con un riesgo de muerte a 10 años < 6.3%, en el 71.5% (45/63) (tabla 2).

El 53.2% (33/63) de los pacientes recibió tratamiento, sin embargo, por la alta prevalencia de *M. tuberculosis* en nuestro medio, el 33% (11/33) de los pacientes se trataron como *M. tuberculosis*. Otro 33% de los pacientes se trataron como *M. tuberculosis* y como MNTb siendo los fármacos más comúnmente agregados al tratamiento convencional de tuberculosis claritromicina 51.4% (17/33) de los casos, seguido por las quinolonas 39.3% (13/33) y por último los aminoglucósidos en 21.2% (7/33).

El desenlace más común de nuestra población fue el abandono del seguimiento 28.5% (18/63), seguido por pacientes curados en un 25% (16/63). Los que están en seguimiento 23.5% (15/63), de éstos sólo el 9.3% (3/32) cumplieron criterios de infección. Los pacientes que fallecieron fueron el 17% (11/63), de éstos sólo el 9% (1/11) se asoció a la infección por MNTb.

9. Factores asociados a recibir o no tratamiento para MNTb en la población estudiada

En los datos obtenidos de la población estudiada (tabla 9), no se encontraron datos que sugieran asociación con el recibir tratamiento a excepción de la fiebre, que si bien muestra una $p= 0.05$, su razón de momios (OR 3.7 sin embargo sus intervalos de confianza (IC 95% 0.8 – 12). Al igual que la infección de piel y tejidos blandos la cual mostró igualmente un $p=0.05$, con un OR 3.7 (IC 95% 0.8 – 23.1)

Se observó una tendencia en los pacientes con infección por VIH a dar tratamiento con CD4⁺ más bajos,. El así como el de esteroides sin embargo dicha asociación no alcanzó significancia (OR 4.3;IC 95% 0.7 – 44.5, p=0.06)

VI. Discusión:

En este estudio se identificaron 63 casos con aislamiento de MNTb, de los cuales 32 (51%) cumplieron con los criterios propuestos por la ATS/IDSA para el diagnóstico de enfermedad. Se identificaron gran variedad de comorbilidades en esta población, sin embargo no se encontró una asociación significativa con alguna de ellas, ello se debe muy probablemente a la ausencia de un grupo control de pacientes sin datos de infección o colonización por MNTb, debido a que es probable que los mismo factores que determinen la colonización por MNTb sean similares a los que determinan enfermedad. La única asociación significativa fue la convivencia con animales domésticos, específicamente con perros, sin embargo por no existir un sustento biológico suficiente para esta asociación se requiere de un estudio más profundo con controles.⁵

Un dato que se encuentra descrito y bien identificado en la literatura como factor de riesgo para infección pulmonar por MNTb y que se corroboró en nuestra población fue las anomalías de la caja torácica, puntualmente, la escoliosis, que si bien su p = 0.04, es claro que falta muestra en nuestra población para tener una asociación fuerte y tanto estadística como clínicamente significativa.⁶

Se observó una tendencia a dar tratamiento en pacientes con infección por VIH, con CD4⁺ en menor número de cels/uL (112 cels/uL vs 543 cels/uL en los que no se dio tratamiento), señalando esto como un probable sesgo por el grado de inmunosupresión, sin encontrar asociación para cumplir criterios igualmente con el conteo total de CD4⁺

Otro de los hallazgos relevantes es la proporción importante de aislados procedentes de sangre, en 50% de los casos asociados a la presencia de un

dispositivo intravascular. Específicamente este tipo de infección ha sido descrita como una forma en aumento de enfermedad por MNTb, lo cual destaca la importancia de la formación de bio-películas en estas especies y de considerar a estos microorganismos en el diagnóstico diferencial de las infecciones asociadas a catéter, en particular en aquellas que presentan hemocultivos con una tinción de gram inicialmente negativa.

La especie que se identificó con mayor frecuencia en los pacientes que cumplieron criterios diagnósticos fue *M. chelonae*, lo anterior va de acuerdo a lo descrito en la literatura en donde se considera que *M. chelonae* como un microorganismo patógeno nosocomial emergente es la MNTb.

Dentro de las limitaciones de este estudio debemos señalar las siguientes, su naturaleza retrospectiva no permite controlar factores de confusión como son el diagnóstico presuntivo inicial, la respuesta a tratamiento y la búsqueda intencionada de la mejor muestra biológica para cumplir los criterios de la ATS/IDSA. Por otro lado el laboratorio del INCMNSZ realiza identificación de estos microorganismos mediante la combinación de métodos fenotípicos y moleculares, los cuales permiten identificar a una gran variedad de complejos de MNTb sin embargo en muchos de los casos no distingue con suficiente precisión a nivel de especie y/o subespecie, no se encuentra acorde a la clasificación basada en ARNr16S, por lo anterior, es posible que muchas de las especies reportadas en este estudio no reflejen la taxonomía actual de este grupo de microorganismos.

Otra de las limitantes fue el gran número de aislamientos de los cuales no fue posible obtener los datos clínicos, lo anterior debido a que por ser el laboratorio del instituto un centro de referencia para este tipo de cultivos muchos de los aislados correspondieron a pacientes que fueron atendidos en otros centros.

Finalmente, la naturaleza retrospectiva y los cambios en la metodología y clasificación de las MNTb en el laboratorio de microbiología del INCMNSZ no

permite estimar el aumento en la incidencia o los cambios en la frecuencia de aislamientos de una especie determinada en el tiempo.

VII. Conclusiones:

La infección por MNTb que cumple criterios clínicos es una entidad presente en los pacientes del INCMNSZ. Es probable que los factores que predisponen a la colonización sean similares a los presentes en aquellos que desarrollan la infección en la población estudiada.

En nuestra población tomando como referencia un índice validado (Charlson y cols.), la infección por MNTb se presenta en pacientes con bajos índices de comorbilidad.¹¹⁸ Se debe establecer una vigilancia epidemiológica adecuada de esta enfermedad especies, debido a que la cantidad de hospederos en riesgo se encuentra en aumento y su papel como causantes de enfermedad está mejor definido..

Es necesario, hoy día, optimizar las técnicas disponibles en el Laboratorio de Microbiología Clínica para lograr una adecuada identificación a nivel de especie y subespecie acorde a los estándares internacionales vigentes.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Gómez NA. Micobacterias no Tuberculosas: ¿Una infección emergente?. *An Pediatr* 2009; 71: 185 - 188
- ² Thomson RM, et al. Changing epidemiology of Pulmonary Non Tuberculous Mycobacterial Infections. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1576 - 1583
- ³ Griffith DE, Aksamith T, Brown-Elliot BA, *et al.* An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416
- ⁴ Falkingham JO III, Norton CD, Le Chavallier MW. Factors influencing numbers of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and other mycobacteria in drinking water distribution systems. *Appl Environ Microbiol.* 2001; 67: 1225–31
- ⁵ Falkinham JO III. Ecology of Nontuberculous mycobacteria –where the humans infections come from? *Sem Resp Crit Care* 2013; 34: 95 - 102
- ⁶ Brown-Elliot BA, Wallace RJ Jr. Chap 253 Infections Due to Nontuberculous Mycobacteria other than *Mycobacterium avium-intracellulare*. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. *Mandell’s, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th Edition. 2009 Churchill Livingstone
- ⁷ Stahl DA, Urbance JW. The division between fast and slow-growing species corresponds to natural relationships among the mycobacteria. *J Bacteriol* 1990; 172: 116–124
- ⁸ Steed KA, Falkinham JO III. Effect of growth in biofilms on chlorine susceptibility of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 4007–4011
- ⁹ Falkinham JO III. Growth in catheter biofilms and antibiotic resistance of *Mycobacterium avium*. *J Med Microbiol* 2007; 56: 250–254
- ¹⁰ Parker BC, Ford MA, Gruft H, Falkinham JO III. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. IV. Preferential aerosolization of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128 : 652–656

- ¹¹ Bercovier H, Kafri O, Sela S. Mycobacteria possess a surprisingly small number of ribosomal RNA genes in relation to the size of their genome. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 136: 1136–41
- ¹² Schulze-Röbbecke R, Buchholtz K. Heat susceptibility of aquatic mycobacteria. *Appl Environ Microbiol* 1992; 58: 1869–1873
- ¹³ Slosárek M, Kubín M, Jaresová M. Water-borne household infections due to *Mycobacterium xenopi*. *Cent Eur J Public Health* 1993; 1: 78–80
- ¹⁴ Falkinham JO III. Nontuberculous mycobacteria from household plumbing of patients with nontuberculous mycobacteria disease. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 419–424
- ¹⁵ Falkingham JO III. Ecology of Nontuberculous Mycobacteria – where do humans infections come from?. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 95–102.
- ¹⁶ Falkinham JO III, Parker BC, Gruft H. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. I. Geographic distribution in the eastern United States. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 931–937
- ¹⁷ George KL, Parker BC, Gruft H, Falkinham JO III. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria, II: Growth and survival in natural waters. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 89–94
- ¹⁸ Strahl ED, Gillaspay GE, Falkinham JO III. Fluorescent acid-fast microscopy for measuring phagocytosis of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum* by *Tetrahymena pyriformis* and their intracellular growth. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 4432–4439
- ¹⁹ Cirillo JD, Falkow S, Tompkins LS, Bermudez LE. Interaction of *Mycobacterium avium* with environmental amoebae enhances virulence. *Infect Immun* 1997; 65: 3759–3767
- ²⁰ Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1959; 43: 273–290.
- ²¹ Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990's. *Clin Microbiol Rev* 2003; 2: 319–354.

- ²² Brown-Elliott BA, Wallace Jr RJ: Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 716-746.
- ²³ Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, Brown JM, et al: Polyphasic characterization reveals that the human pathogen *Mycobacterium peregrinum* type II belongs to the bovine pathogen species *Mycobacterium senegalense*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5925-5935.
- ²⁴ Adékambi T, Stein A, Carvajal J, et al: Description of *Mycobacterium conceptionense* sp. nov., a *Mycobacterium fortuitum* group organism isolated from a post-traumatic osteitis inflammation. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1268-1273.
- ²⁵ Lamy B, Marchandin H, Hamitouche K, et al: *Mycobacterium setense* sp. nov., a *Mycobacterium fortuitum* group organism isolated from a patient with soft tissue infection and osteitis. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58: 486-490.
- ²⁶ Schinsky MF, Morey RE, Steigerwalt AG, et al: Taxonomic variation in the *Mycobacterium fortuitum* third-biovariant complex: description of *Mycobacterium boenickei* sp. nov., *Mycobacterium houstonense* sp. nov., *Mycobacterium neworleansense* sp. nov. and *Mycobacterium brisbanense* sp. nov. and recognition of *Mycobacterium porcinum* from human clinical isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54: 1653-1667.
- ²⁷ Schinsky MF, McNeil MM, Whitney AM, et al: *Mycobacterium septicum* sp. nov. a new rapidly growing species associated with catheter-related bacteraemia. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000; 50: 575-581.
- ²⁸ Domenech P, Jimenez MS, Menendez MC, et al: *Mycobacterium mageritense* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 535-540.
- ²⁹ Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, Wilson RW, et al: Clinical and laboratory features of *Mycobacterium mageritense*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2930-2935.
- ³⁰ Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, Wilson RW, et al: Clinical and laboratory features of *Mycobacterium porcinum*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5689-5697.
- ³¹ Wilson RW, Steingrube VA, Böttger EC, et al: A new mycobacterial species related to *Mycobacterium abscessus* associated with clinical disease, pseudo-outbreaks and contaminated metalworking fluids: *Mycobacterium immunogenum*

sp. nov.—an international cooperative study on mycobacterial taxonomy. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51: 1751-1764.

³² Adékambi T, Berger P, Raoult D, et al: *rpoβ* gene sequence-based characterization of emerging nontuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56: 133-143.

³³ Adékambi T, Reynaud-Gaubert M, Greub G, et al: Amoebal coculture of “*Mycobacterium massiliense*” sp. nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004; 42:5493-5501.

³⁴ Brown BA, Springer B, Steingrube VA, et al: Description of *Mycobacterium wolinskyi* and *Mycobacterium goodii*, two new rapidly growing species related to *Mycobacterium smegmatis* and associated with human wound infections: A cooperative study from the International Working Group on Mycobacterial Taxonomy. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49:1493-1511.

³⁵ Jimenez MS, Campos-Herrero MI, Garcia D, et al: *Mycobacterium canariasense* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54:1729-1734.

³⁶ Cooksey RC, de Waard JH, Yakrus MA, et al: *Mycobacterium cosmeticum* sp. nov., a novel rapidly growing species isolated from a cosmetic infection and from a nail salon. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54:2385-2391.

³⁷ Reischl U, Melzl H, Kroppenstedt RM, et al: *Mycobacterium monacense* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56:2575-2578.

³⁸ Trujillo ME, Velázquez E, Kroppenstedt RM, et al: *Mycobacterium psychrotolerans* sp. nov., isolated from pond water near a uranium mine. *Int J Syst Epidemiol Microbiol* 2004; 54:1459-1463.

³⁹ Brown-Elliott BA, Griffith DE, Wallace Jr RJ: Newly described or emerging human species of nontuberculous mycobacteria. *Infect Dis Clin N America* 2002; 16:187-220.

⁴⁰ Mohamed AM, Iwen PC, Tarantolo S, et al: *Mycobacterium nebraskense* sp. nov., a novel slowly growing scotochromogenic species. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54:2057-2060.

- ⁴¹ Tortoli E, Chianura L, Fabbro L, et al: Infections due to the newly described species *Mycobacterium parascrofulaceum*. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4286-4287.
- ⁴² Turenne CY, Cook VJ, Burdz TV, et al: *Mycobacterium parascrofulaceum* sp. nov., novel slowly growing, scotochromogenic clinical isolates related to *Mycobacterium simiae*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54:1543-1551.
- ⁴³ Fanti F, Tortoli E, Hall L, et al: *Mycobacterium parmense* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54:1123-1127.
- ⁴⁴ Turenne CY, Thibert L, Williams K, et al: *Mycobacterium saskatchewanense* sp. nov., a novel slowly growing scotochromogenic species from human clinical isolates related to *Mycobacterium interjectum* and Accuprobe-positive for *Mycobacterium avium* complex. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54:659-667.
- ⁴⁵ Rhodes MW, Kator H, McNabb A, et al: *Mycobacterium pseudoshottsii* sp. nov., a slowly growing chromogenic species isolated from Chesapeake Bay striped bass (*Morone saxatilis*). *Int J Syst Evol Microbiol* 2005; 55:1139-1147.
- ⁴⁶ Mun H-S, Kim H-J, Oh E-J, et al: *Mycobacterium seoulense* sp. nov., a slowly growing scotochromogenic species. *Int J Syst Evol Microbiol* 2007; 57:594-599.
- ⁴⁷ Murcia MI, Tortoli E, Menendez MC, et al: *Mycobacterium colombiense* sp. nov., a new member of the *Mycobacterium avium* complex and description of MAC-X as a new ITS genetic variant. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56:2049-2054.
- ⁴⁸ Tortoli E, Rindi L, Goh KS, et al: *Mycobacterium florentinum* sp. nov., isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol* 2005; 55:1101-1106.
- ⁴⁹ Levi MH, Bartell J, Gandolfo L, et al: Characterization of *Mycobacterium montefiorensis* sp. nov., a novel pathogenic mycobacterium from moray eels that is related to *Mycobacterium triplex*. *J Clin Microbiol* 2003; 41:2147-2152
- ⁵⁰ National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth Informational Supplement. Wayne, PA: NCCLS; 2002. Document No. M100-S12.

- ⁵¹ National Committee for Clinical Laboratory Standards. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. Approved Standard. Wayne, PA: NCCLS; 2003. Document No.M24-A.
- ⁵² Pfyffer GE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Mycobacterium: general characteristics, isolation and staining procedures. In: Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology, 8th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. pp. 532–559.
- ⁵³ Wright PW, Wallace RJ Jr, Wright NW, Brown BA, Griffith DE. Sensitivity of fluorochrome microscopy for detection of Mycobacterium tuberculosis versus nontuberculous mycobacteria. J Clin Microbiol 1998; 36: 1046–1049.
- ⁵⁴ Springer B, Stockman L, Teschner K, Roberts GD, Böttger EC. Two laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic methods. J Clin Microbiol 1996; 34: 29.
- ⁵⁵ Butler WR, Guthertz LS. Mycolic acid analysis by high performance liquid chromatography for identification of Mycobacterium species. Clin Microbiol Rev 2001;14:704–726
- ⁵⁶ Patel JB, Leonard DGB, Pan X, Musser JM, Berman RE, Nachamkin I. Sequence-based identification of Mycobacterium species using the MicroSeq 50016S rDNA bacterial identification system. J Clin Microbiol 2000; 38: 246–251.
- ⁵⁷ Turenne CY, Tschetter L, Wolfe J, Kabani A. Necessity of quality controlled 16S rRNA gene sequence databases: identifying nontuberculous Mycobacterium species. J Clin Microbiol 2001; 39: 3637–3648.
- ⁵⁸ Soolingen DV, Ingen JV. On the road to unravelling the aetiology of non-tuberculous mycobacterial disease. Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16: 1279
- ⁵⁹ Kasperbauer S, Huitt G. Management of Extrapulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infections. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: 143–150.
- ⁶⁰ García-Jiménez WL, Benítez-Medina JM, Martínez R, Carranza J, *et al.* Non-tuberculous Mycobacteria in Wild Boar (*Sus scrofa*) from Southern Spain: Epidemiological, Clinical and Diagnostic Concerns. Transbound Emerg Dis. 2013 Mar 21. [Epub ahead of print]
- ⁶¹ Meunier O, Oster JL, Rouse´e JM, *et al.* Non-tuberculous mycobacteria and home aquariums. Journal of Hospital Infection 2003; 55, 80–81

- ⁶² Pai HH, Chen WC, Peng CF. Isolation of non-tuberculous mycobacteria from hospital cockroaches (*Periplaneta americana*). *Journal of Hospital Infection* 2003; 53: 224-228
- ⁶³ Feazel LM, Baumgartner LK, Peterson KL, *et al.* Opportunistic pathogens enriched in showerhead biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 16393–16399
- ⁶⁴ Kendall BA, Winthrop KL. Update on the Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 87–94.
- ⁶⁵ O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States: results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1007–1014
- ⁶⁶ Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997–2003. *Thorax* 2007; 62: 661–666
- ⁶⁷ Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, *et al.* Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 881–886
- ⁶⁸ Lai CC, Tan CK, Chou CH, *et al.* Increasing incidence of non-tuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 294–296
- ⁶⁹ Thomson RM; NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1576–1583
- ⁷⁰ Hernandez-Garduno E, Rodrigues M, Elwood RK. The incidence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in British Columbia, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1086–1093
- ⁷¹ Agarwal S, Lehm S, Beech D, *et al.* Prevalence of Non-Tuberculous Mycobacteria in Stoke-On-Trent, Uk. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183: A3327

- ⁷² Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002; 23: 553-567.
- ⁷³ Hoefsloot W, Van Ingen J, Andrejak C, *et al.* The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples. A NTM-NET collaborative study. *Eur Resp J* 2013 Apr 18. [Epub ahead of print].
- ⁷⁴ van Ingen J, Boeree MJ, de Lange WC, *et al.* Mycobacterium xenopi clinical relevance and determinants, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 385–389
- ⁷⁵ Crump JA, van Ingen J, Morrissey AB, *et al.* Invasive disease caused by nontuberculous mycobacteria, Tanzania. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 53–55
- ⁷⁶ Buijtsels PC, van der Sande MA, Parkinson S, *et al.* Isolation of non-tuberculous mycobacteria at three rural settings in Zambia; a pilot study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1142–1148
- ⁷⁷ Buijtsels PC, van-der-Sande MA, de-Graaff CS, *et al.* Nontuberculous mycobacteria, zambia. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 242–249
- ⁷⁸ McCarthy KD, Cain KP, Winthrop KL, *et al.* Nontuberculous mycobacterial disease in patients with HIV in Southeast Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 981–988
- ⁷⁹ Williams PL, Currier JS, Swindells S. Joint effects of HIV-1 RNA levels and CD4 lymphocyte cells on the risk of specific opportunistic infections. *AIDS* 1999; 13: 1035–44.
- ⁸⁰ Jacobson KL, Teira R, Libshitz HI, *et al.* Mycobacterium kansasii infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 628–631
- ⁸¹ Lai CC, Tan CK, Cheng A, *et al.* Nontuberculous mycobacterial infections in cancer patients in a medical center in Taiwan, 2005-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 72: 161–165
- ⁸² Thaker H, Neilly IJ, Saunders PG, *et al.* Remember mycobacterial disease in hairy cell leukaemia (HCL). *J Infect* 2001; 42: 213–214.
- ⁸³ Graham JC, Tweddle DA, Jenkins DR, *et al.* Non-tuberculous mycobacterial infection in children with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 394–397.
- ⁸⁴ Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacteria. *Eur Resp J* 2008; 31: 1322 – 1333.

- ⁸⁵ Wallis RS, Broder MS, Wong JY, *et al.* Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261–1265
- ⁸⁶ Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, *et al.* Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1556–1561
- ⁸⁷ Winthrop K, Baxter R, Liu L, *et al.* Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 37–42
- ⁸⁸ Hojo M, Ikura M, Hirano S, *et al.* Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. *Respirology* 2012; 17: 185–190
- ⁸⁹ Middleton AM, Chadwick MV, Nicholson AG, *et al.* The role of *Mycobacterium avium* complex fibronectin attachment protein in adherence to the human respiratory mucosa. *Mol Microbiol* 2000; 38: 381–391.
- ⁹⁰ Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2007; 28: 289–296
- ⁹¹ Chan ED, Iseman MD. Underlying Host risk factors for Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 110 – 123
- ⁹² Fowler SJ, French J, Sreaton NJ, *et al.* Nontuberculous mycobacteria in bronchiectasis: prevalence and patient characteristics. *Eur Respir J* 2006; 28: 1204–1210.
- ⁹³ Wickremasinghe M, Ozerovitch LJ, Davies G, *et al.* Nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis. *Thorax* 2005; 60: 1045–1051.
- ⁹⁴ Smith MJ, Efthimiou J, Hodson ME, *et al.* Mycobacterial isolations in young adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1984; 39: 369–375
- ⁹⁵ Torrens JK, Dawkins P, Conway SP, *et al.* Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Thorax* 1998; 53: 182–185.
- ⁹⁶ Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, *et al.* Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 828–834.

- ⁹⁷ Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon γ receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004; 364: 2113–2121.
- ⁹⁸ Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F, et al. Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette-Guérin infection and a sibling with clinical tuberculosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 2658–2664
- ⁹⁹ Takahashi M, Ishizaka A, Nakamura H, et al. Specific HLA in pulmonary MAC infection in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 316–318.
- ¹⁰⁰ Kubo K, Yamazaki Y, Hanaoka M, et al. Analysis of HLA antigens in *Mycobacterium avium*–intracellulare pulmonary infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1368–1371.
- ¹⁰¹ Philley JV, Griffith DE. Management of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Semin Respir Crit Care* 2013; 34: 135 – 142
- ¹⁰² Haverkamp MH, Lindeboom JA, de Visser AW, et al. Nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children from the multicenter, randomized, controlled trial in The Netherlands: relevance of polymorphisms in candidate host immunity genes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(7):752–754
- ¹⁰³ Kelley CF, Armstrong WS, Eaton ME. Disseminated *Mycobacterium haemophilum* infection. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 571 – 78
- ¹⁰⁴ Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, et al. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1057–1064
- ¹⁰⁵ Uslan DZ, Jacobson KM, Kumar N, et al. A woman with fever and rash after African safari. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 609, 661–662
- ¹⁰⁶ Vemulapalli RK, Cantey JR, Steed LL, et al. Emergence of resistance to clarithromycin during treatment of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection: case report and literature review. *J Infect* 2001; 43: 163–168
- ¹⁰⁷ Tebas P, Sultan F, Wallace RJ Jr, Fraser V. Rapid development of resistance to clarithromycin following monotherapy for disseminated

Mycobacterium chelonae infection in a heart transplant patient. Clin Infect Dis 1995; 20: 443–444

¹⁰⁸ Duarte RS, Lourenço MC, Fonseca LdeS, et al. Epidemic of postsurgical infections caused by *Mycobacterium massiliense*. J Clin Microbiol 2009; 47: 2149–2155

¹⁰⁹ Winthrop KL, Abrams M, Yakrus M, et al. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail salon. N Engl J Med 2002; 346: 1366–1371

¹¹⁰ Cheung JP, Fung BK, Ip WY. *Mycobacterium marinum* infection of the deep structures of the hand and wrist: 25 years of experience. Hand Surg 2010; 15: 211–216

¹¹¹ John T, Velotta E. Nontuberculous (atypical) mycobacterial keratitis after LASIK: current status and clinical implications. Cornea 2005 ;24: 245–255

¹¹² Huang SC, Soong HK, Chang JS, Liang YS. Non-tuberculous mycobacterial keratitis: a study of 22 cases. Br J Ophthalmol 1996; 80: 962–968

¹¹³ Malecha MA, Doughman DJ. *Mycobacterium chelonae* keratitis associated with soft contact lens wear. The CLAO journal: official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists. Inc 2002; 28: 228–230

¹¹⁴ Kasperbauer S, Huitt G. Management of Extrapulmonary Nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: 143–150.

¹¹⁵ Kimizuka Y, Hasegawa N, Nishimura T, et al. Interferon – γ assays in the Pulmonary Non-tuberculous mycobacteriosis. Am J Resp Crit Care Med 2010; 181: A 2611

¹¹⁶ Molina-Torres CA, Ocampo-Candiani J, Rendón A, et al. In vitro activity of a new isothiazoloquinolone, ACH-702, against *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2188 - 90

¹¹⁷ Ablendo – Terrazas Y, Ormsby CE, Reyes – Terán G, Palatal Actinomycosis and Kaposi Sarcoma in an HIV-Infected Subject with Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* Infection. Case Rep Med 2012; ID 679728, 3 pages.

¹¹⁸ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity and validation, J Chronic Ds 1987; 40: 373; 383.

ANEXO 1 TABLAS

Tabla 1 Distribución geográfica de MNTb (aislamiento vs enfermedad).

Estudio	Periodo	Localidad	Medición	Aislamientos (%)	Prev. *	Comentario
Marras ⁷	1997 – 2003	Canada (Ontario)	Aislamiento	MAC (59) M xenopi (26)	14.1	↑ en la prevalencia de aislamientos 9.1 (1997) a 14.1 (2003)
Winthrop ⁸	2005 – 2006	EUA (Oregón)	Enfermedad	MAC (87.5) MNT rápido crecimiento (6)	8.6	El aislar las MNT predice 85% la presencia de enfermedad
Moore ⁹	1995 – 2006	Inglaterra, Escocia e Irlanda	Aislamiento	MAC (42.9) <i>M. malmoense</i> (13.6).	2.9	<i>M. chelonae</i> , <i>fortuitum</i> , abscesus se aislaron 1%
Thomson ¹⁰	1999, 2005	Australia (Queensland)	Enfermedad	MAC (68) MNT rápido crecimiento (14)	3.3	>Hombres, enf cavitada (1999) >Mujeres, enf no cavitada (2005)

Prevalencia (por 100 000 hab.)

Adaptada de Marras TK, *et al.* Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario 1997 – 2003. *Thorax* 2007; 8: 661 – 666. Winthrop KL, *et al.* Pulmonary non tuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am J Resp Crit Care* 2010; 182: 977 – 982. Moore JE, *et al.* Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England. Wales and North of Ireland 1995 – 2006. *BMC Public Health* 2010; 10: 612. Thomson RM, Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1576 - 1583

Tabla 2 Características demográficas

Característica	Mediana n/N	(IIC) (%)
Edad	47	(38 – 65)
Genero (masculino)	36/63	(57.1)
Talla (m)	1.56	(1.51 – 1.66)
IMC	25.7	(21.7 – 29.4)
≥ 25 – 29.999 kg/m ²	19/50	(38)
30 – 46 kg/m ²	10/50	(20)
Estado de origen		
DF	32/61	(52.6)
Estado de México	15/61	(24.9)
Guerrero	4/61	(6.5)
Hidalgo	2/61	(3.2)
Ocupación		
Ama de casa	21/60	(35)
Desempleado	4/60	(6.6)
Comerciante	3/60	(5)
Estudiante	3/60	(5)
Herrero	2/60	(3.3)
Convivencia con animales	22/63	(34.9)
Perros	13/63	(20.6)
Aves	8/63	(12.7)
Gatos	4/63	(6.3)
Nivel socioeconómico	61/63	(96.8)
Nivel bajo	27/61	(44.2)
Nivel medio	31/61	(50.8)
Nivel alto	2/61	(5)
Pacientes que recibieron tratamiento	33/63	(53.2)
Se trataron como <i>M. tuberculosis</i> activa y latente	11/33	(33.3)
Se trataron como MNTb y como MTb	11/33	(33.3)
Fármacos más utilizados en el tratamiento		
Claritromicina	17/33	51.4%
Quinolonas	13/33	39.3

Aminoglucósidos	7/33	21.2
Desenlaces		
Curado	16/63	(25)
Muerto	11/63	(17)
En seguimiento	15/63	(23.5)
Perdió seguimiento	18/63	(28.5)
No requiere seguimiento	4/63	(6)

Tabla 3 Comorbilidades

Característica	Mediana n/N	(IIC) (%)
Diabetes mellitus	14/63	(22.2)
Tipo 1	2/14	(14.3)
Tipo 2	11/14	(78.5)
Hemoglobina glucosilada (HbA _{1c} %)	6.95	(6.3 – 9.3)
Cirrosis hepática	3/63	(4.7)
Insuficiencia renal crónica	6/63	(9.5)
Nefropatía diabética	2/6	(33.3)
Criptogénica	2/6	(33.3)
Terapia de sustitución renal	3/6	(50)
Diálisis peritoneal	2/6	(66.6)
Hemodiálisis	1/6	(33.3)
Índice de comorbilidad de Charlson	2	(1 – 6)
Alta comorbilidad (> 6.3% riesgo de muerte a 10 años)	18/63	(28.5)

Tabla 4 factores predisponentes

Característica	Mediana n/N	(IIC) (%)
Enfermedades autoinmunes	8/63	(0.1)
Lupus Eritematoso Sistémico	3/8	(37.5)
Uso de inmunosupresores	11/63	(17.4)
Prednisona	11/11	(100)
Azatioprina	4/11	(36.3)
Uso de bloqueadores de FNT-	0/63	(0)
Infección por VIH	10/63	(15.8)
Carga viral (CV)	50	(50 – 496)
CV indetectable	5/9	(50)
CD4 ⁺ (cels/uL)	346	(182 – 672)
CD4 ⁺ < 200 (cels/uL)	3/9	(0.3)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	6/63	(9.52)
Cáncer	14/63	(22.2)
Neoplasias sólidas	10/14	(71.4)
Neoplasias hematológicas	4/14	(28.6)
Estadio clínico IV	3/10	(33.3)
EPOC	2/63	(3.1)
Bronquiectasias	2/63	(3.1)
Fibrosis pulmonar	2/63	(3.1)
Apnea obstructiva del sueño	2/63	(3.1)
Anomalías del tórax	4/63	(6.3)
Escoliosis	4/4	(100)
Consumo de tabaco	22/63	(34.9)
Activo	10/22	(45.5)
Índice tabáquico (paquetes/año)	6	(1 – 21)
≥ 20 paquetes/año	5/19	(26.3)
Consumo de alcohol	25/63	(39.6)
Continúan consumo	8/25	(32)

Tabla 5 Manifestaciones clínicas

Pacientes sintomáticos	31/63	(49.2)
Tos	27/31	(87.1)
Tiempo de evolución (días)	60	(14 – 665)
Expectoración	24/24	(100)
Hialina	13/24	(54.1)
Purulenta	12/24	(50)
Hemoptisis	5/24	(20.8)
Fiebre	14/31	(45.1)
Tiempo de evolución (días)	30	(12 – 60)
Disnea	8/31	(25.8)
Tiempo de evolución (días)	1018	(45 – 1825)
Infección piel y tejidos blandos	14/31	(45.1)
Tiempo de evolución (días)	75	(30 – 180)
Úlcera	3/14	(21.4)
Adenopatías	11/31	(35.4)
Axilares	3/11	(27.2)
Retroperitoneales	2/11	(18.1)
Inguinales	2/11	(18.1)
Lugar de diagnóstico / aislamiento		
Área de hospitalización	19/63	(30)
Consulta externa	43/63	(67)
Unidad de cuidados intensivos	2/63	(3)

Tabla 6 Estudios de Gabinete

Tipo de estudio	Mediana n/N	(IIC). (%)
Estudios de imagen	59/63	(93)
Radiografía de tórax (Rx)	56/59	(94.9)
Tomografía de tórax (TC)	33/59	(55.9)
Rx y TC de tórax	29/59	(49.1)
Hallazgos en radiografía de tórax		
Opacidades nodulares	14/56	(25)
Ambos pulmones	7/14	(50)
Pulmón derecho	5/14	(36.7)
Lóbulo inferior	6/13	(46.1)
Lóbulo superior	5/13	(38.4)
Cavitación	3/56	(5.3)
Pulmón izquierdo	3/3	(100)
Lóbulo superior	2/3	(66.6)
Opacidades nodulares + cavernas	2/14	(14.3)
Hallazgos en TC de tórax		
Bronquiectasias	8/33	(24.2)
Pulmón izquierdo	8/8	(100)
Ambos pulmones	6/8	(80)
Lóbulo inferior	4/8	(50)
Lóbulo superior	3/8	(37.5)
Pruebas de función respiratoria (pfr's)	23/63	(36.5)
Normal	10/23	(45.5)
Patrón obstructivo	3/23	(13.6)
Patrón restrictivo	2/23	(9)
Patrón mixto	3/23	(13.6)
Intradermorreacción (PPD)	42/63	(65)
Resultados mm	0	(0 – 20)
Negativo 0 – 9 mm	23/42	(54.7)
Levemente positivo 10 – 15 mm	4/42	(9.5)
Positivo ≥ 15 mm	15/42	(35.7)

Tabla 7 Microbiología de los aislamientos

Número de aislamientos de MNTb	63/63	(100)
<i>M. fortuitum</i>	12/63	(19)
<i>M. chelonae</i>	11/63	(17.4)
Grupo <i>M. fortuitum</i>	9/63	(14.2)
<i>M. kansasii</i>	7/63	(11.1)
<i>M. immunogenum</i>	7/63	(11.1)
Lugares de aislamiento más común de MNTb		
Expectoración	34/63	(53.9)
Biopsia de piel	8/63	(12.7)
Hemocultivo	6/63	(9.5)
Pacientes con criterios de infección por MNTb	32/63	(50.8)
Micobacterias más comúnmente aisladas		
<i>M. chelonae</i>	9/32	(28.1)
Grupo <i>M. fortuitum</i>	4/32	(12.5)
<i>M. kansasii</i>	4/32	(12.5)
<i>M. abscessus</i>	3/32	(9.3)
Micobacterias aisladas sin cumplir criterios	31/63	(49.2)
Micobacterias más identificadas		
<i>M. fortuitum</i>	10/31	(32.3)
Gpo. <i>M. fortuitum</i>	5/31	(16.1)
<i>M. gordonae</i>	5/31	(16.1)
<i>M. kansasii</i>	3/31	(9.68)
Comparación de rendimiento del lugar de aislamiento con el cumplir criterios de infección por MNTb		
Hemocultivo	6/6	(100)
Lavado bronquioalveolar	3/3	(100)
Biopsia de piel	6/8	(75)
Expectoración	11/34	(32.3)

Tabla 8 Factores asociados para cumplir criterios de Enfermedad por MNTb

Característica	/	Cumplió	No cumplió		
Micobacteria		criterios	criterios		
		N=32	N=31		
		n/N(%)	n/N(%)	OR (IC 95%)	P
		Md (IIC)	Md (IIC)		
Edad (años)		47 (37 – 67.5)	47 (38 – 65)		0.7
Genero(masculino)		20/32 (62.5)	16/31 (51.6)	1.56(0.51-4.81)	0.3
Vive en el DF		17/32 (53.1)	15/32 (46.8)	1 (0.3 – 3.5)	0.9
Peso (kg)		65 (54 – 74)	63 (57.5 – 66)		0.2
IMC > 25 kg/m ²		18/28 (62)	11/22 (37.9)	1.8 (0.4 – 6.5)	0.3
Nivel socioeconómico bajo		26/31 (83.8)	27/30 (90)	0.57 (0.8 – 3.3)	0.4
Contacto con perros		10/32 (31.2)	3/31 (9.6)	4.2 (0.9 – 26.2)	0.03
<i>M. chelonae</i>		9/23 (39.1)	2/15 (13.3)	4.1 (0.6 – 45.2)	0.08
Grupo <i>M. fortuitum</i>		4/30 (13.3)	/21 (23.8)	0.4 (0.08 – 2.7)	0.3
<i>M. kansasii</i>		4/11 (36.3)	3/6 (50)	0.5 (0.04 – 6.7)	0.5
Aislamiento en sangre		6/32 (18.7)	0/31 (0)		0.01
Aislamiento en LBA		3/20 (15)	0/3 (0)		0.4
Aislamiento en piel		7/17 (41.1)	2/3 (66.6)	0.35 (0.0 – 8.4)	0.4
Infección por VIH		3/32 (9.3)	7/31 (22.5)	0.3 (0.05 – 1.7)	0.1
CD4 ⁺ (cels/μL)		415 (15 – 718)	337 (182 – 672)		0
Uso de esteroides		8/32 (25)	3/31 (9.6)	3.1 (0.6 – 19.8)	0.1
Diabetes mellitus		8/32 (25)	6/31 (19.3)	1.3 (0.3 – 5.6)	0.5
Neoplasias sólidas		5/7 (71.4)	5/5 (100)		0.4
EPOC		2/32 (6.2)	0/31 (0)		0.1
Escoliosis		4/32 (12.5)	0/31 (0)		0.04
Fiebre		10/32 (31.2)	8/31(25.8)	1.3 (0.3 – 4.5)	0.6
Tos		13/32 (40.6)	14/31 (45.1)	0.8 (0.2 – 2.5)	0.7
Infección en piel y tejidos blandos		10/32 (31.2)	4/31 (12.9)	3.0 (0.7 – 15)	0.08
Rx de tórax		30/32 (93.7)	26/31 (83.8)	2.8 (0.4 – 32.1)	0.2
Opacidad Nodular		5/32 (15)	9/31 (29)		0.7
Cavitaciones		0/32 (0)	3/31 (9.6)		0.1
Tc de tórax		20/33 (60.6)	13/33 (39.4)	2.3 (0.7 – 7.1)	0.1

Bronquiectasias	6/32 (18.7)	2/31 (6.4)	3.3 (0.5 – 36)	0.1
PPD positivo (≥ 15 mm)	5/18 (27.8)	10/24 (41.6)	0.5 (0.1 – 2.3)	0.3
Comorbilidad alta (>6.3% muerte en 10 años)	8/32 (25)	10/31 (32.2)	0.7 (0.1 – 2.4)	0.5

Tabla 9 factores asociados para recibir tratamiento en pacientes con aislamiento de MNTb

Característica	Recibió tratamiento N= 33 Md (IIC) n/N (%)	No recibió tratamiento N= 30 Md (IIC) n/N (%)	OR (IC 95%)	p
Edad (años)	48 (38 – 67)	47 (39 – 63)		0.03
Género (masculino)	15/33 (45.4)	11/29 (37.9)	0.7 (0.2 – 2.2)	0.5
Peso (kg)	65 (55 – 68)	63.5 (57 – 71)		0.65
Nivel socioeconómico bajo	59.2 (16/27)	40.7 (11- 27)	1.5 (0.4 – 4. 9)	0.4
Vive en el DF	15/32 (48.3)	16/28 (51.6)	0.6 (0.2 – 2)	0.4
Contacto con mascotas	12/33 (36.3)	9/29 (31)	1.2 (0.3 – 4.2)	0.6
<i>M. chelonae</i>	8/20 (40)	3/18 (16.6)	3.3 (0.6 – 23)	0.1
<i>M. fortuitum</i>	6/33 (18.1)	6/29 (20.6)	0.8 (0.1 – 3.6)	0.8
Gpo <i>M. fortuitum</i>	5/27 (18.5)	4/23 (17.3)	1 (0.1 – 6.2)	0.9
<i>M. kansasii</i>	3/9 (33.3)	4/8 (50)		0.6
Aislamiento en expectoración	15/34 (44.1)	19/34 (55.8)	0.4 (0.1 -1.3)	0.1
Aislamiento en sangre	5/6 (83.3)	1/6 (16.6)	5 (0.5 – 244)	0.1
Aislamiento en piel	5/8 (62.5)	3/8 (37.5)	0.3 (0.0 – 4.6)	0.3
Infección por VIH	4/10 (40)	6/10 (60)	0.5 (0.0 – 2.5)	0.3
CD4+ (cels/uL)	112(15- 329)	543 (346 – 718)		4.2
Uso de esteroides	8/10 (80)	2/10 (20)	4.3 (0.7 –	0.06

			44.5)	
Diabetes mellitus	7/33 (21.2)	7/29 (24.1)	0.8 (0.2 – 3.3)	0.7
Neoplasias sólidas	7/8 (87.5)	3/4 (75)	2.3 (0.0 – 208)	0.5
EPOC	1/33 (3)	1/29 (3.4)	0.8 (0.0 – 71)	0.9
Escoliosis	3/33 (9)	1/29 (3.4)	2.8 (0.2 – 152)	0.3
Fiebre	13/33 (39.3)	5/29 (17.2)	3.12 (0.8 – 12)	0.05
Tos	13/33 (39.3)	14/29 (48.2)	0.6 (0.2 – 2.1)	0.4
Infección en piel y tejidos blandos	10/33 (30.3)	3/29 (10.3)	3.7 (0.8 – 23.1)	0.05
Rx de tórax	33/33 (90.9)	25/29 (86.2)	1,6 (0.2 – 11.8)	0.5
Opacidad				
Nodular	8/14 (57.1)	6/14 (42.8)	1	0.1
Cavernas	2/3 (66.6)	1/3 (33.3)	.8 (0.0 – 110)	0.63
Tc de tórax	18/32 (56.2)	14/32 (43.8)	1.2 (0.4 – 3.9)	0.6
Bronquiectasias	4/8 (50)	4/8 (50)	0.8 (0.14 – 5.1)	0.8
PPD positivo (≥ 15 mm)	19/41 (46.3)	22/41 (53.6)	0.4 (0.12- 1.4)	0.1
Comorbilidad alta (>6.3% muerte en 10 años)	10/33 (30.3)	8/29 (27.5)	1.1 (0.3 – 4)	0.8

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instructivo de Llenado

La siguiente Hoja de recolección de datos está diseñada para el estudio: Características clínicas de los pacientes con Micobacterias No tuberculosas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

En las casillas donde esté cerrada la respuesta sólo deberá subrayarse la opción disponible

Como es un estudio retrolectivo, sólo llenar los datos del paciente que tengan en ese momento, ej. Si el paciente es postrasplantado renal, sin embargo el aislamiento fue previo al trasplante, se pone como no trasplantado, a menos que se haya vuelto a aislar el patógeno posterior al evento quirúrgico.

En las cuestiones clínicas el paciente puede diversa sintomatología al mismo tiempo, lo cual así debe de llenarse aunque sean diversas casillas de un mismo rubro ej. Pacientes con expectoración purulenta y hemoptoica al mismo tiempo.

Sólo se llenara la información contenida y así debe de colectarse, ej. Pacientes en los cuales no se encuentre la fecha exacta de inicio y final de tratamiento, pero que se encuentre consignado que lo tomó del mes de mayo a noviembre.

En caso de cometer errores, se debe de colocar una raya sobre el error, colocar iniciales de quién cometió el error y seleccionar la opción correcta

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ESTUDIO DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS, EN EL INCMNSZ

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

ID: NO TB 000 _____ Registro: _____ Edad: _____

Talla: _____ m. Peso _____ Kg. Sexo (M / F)

LUGAR DE RESIDENCIA: Municipio _____

Estado _____ Años de residencia _____

Ocupación _____ Tiempo de ejercer

Contacto con animales (Si / No) tipo _____ tiempo
_____ días/meses/años

Número de personas con las que convive _____ en la misma
habitación _____

Nivel socioeconómico _____

MICOBACTERIA AISLADA

_____ Lugar de aislamiento

Número de muestras donde se aisló _____ Fecha(s) de aislamiento

CONDICION SUBYACENTE

ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

Lupus Eritematoso Generalizado (Si / No) Actividad articular () Mucocutánea ()
) Renal () Hematológica () Neurolupus ()

Artritis Reumatoide (Si / No)

Espondilitis Anquilosante (Si / No)

Otra (Si / No) Cual _____

INMUNOSUPRESION

Prednisona (Si / No) Dosis _____ mg Azatioprina (Si / No)
Dosis _____mg

Micofenolato de mofetilo (Si / No) Dosis _____ mg Otros/ Dosis

Bolos de Ciclofosfamida (Si / No) Dosis Acumulada _____mg

Fecha de último bolo _____

Bolos de metilprednisolona (Si / No) Fecha de último bolo
_____ Dosis _____ mg

BLOQUEADORES DE FNT- α

Infliximab (Si / No) dosis _____mg Adalimumab (Si / No) dosis
_____ mg

Certulizumab (Si / No) dosis _____ mg Etanercept (Si / No) dosis
_____ mg

INFECCION POR VIH_(Si / No) Carga Viral _____ copias/mL

CD4⁺ _____ cels/uL CD4⁺ (%) _____% CD8⁺ _____ cels/uL
CD8⁺ (%) _____%

TRASPLANTE DE ORGANO SÓLIDO (Si / No) Tipo de órgano trasplantado

Fecha del trasplante _____ Fármacos para la inducción

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (Si / No) Indicación del trasplante

Fecha del trasplante _____ Fármacos para la Inducción

COMORBILIDADES

Diabetes mellitus (Si / No) tipo _____ Tiempo de evolución _____
años HbA_{1c} _____%

Cirrosis hepática (Si / No) Etiología _____ CHILD (A) (B) (C).
MELD _____

IRC (Si / No): Etiología _____ Diálisis peritoneal ()
Hemodiálisis ()

Tiempo _____ días / meses / años

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (Si / No) Tiempo de evolución
_____ años

Prolapso de la válvula Mitral (Si / No) Tiempo de evolución _____
meses / años

Cáncer (Si / No) Tipo _____
Estadio Clínico _____ Evolución _____ meses/años

Indice de Comorbilidad de Charlson _____ puntos

Weight	Clinical condition			
1	Myocardial infarct Congestive cardiac insufficiency Peripheral vascular disease Dementia Cerebrovascular disease Chronic pulmonary disease Conjunctive tissue disease Slight diabetes, without complications Ulcers Chronic diseases of the liver or cirrhosis	2	Hemiplegia Moderate or severe kidney disease Diabetes with complications Tumors Leukemia Lymphoma	3 6 Moderate or severe liver disease Malignant tumor, metastasis Aids

CONDICION PULMONAR SUBYACENTE

EPOC (Si / No) GOLD _____ ASMA (Si / No) Bronquiectasias (Si / No) Silicosis
(Si / No) Antracosis (Si / No)

Discinecia ciliar primaria (Si / No) Deficiencia de α -1 antitripsina (Si / No)
Proteinosis Alveolar (Si / No)

Tiempo de evolución _____ días / meses / años

ANOMALIAS DE LA CAJA TORACICA

ESCOLIOSIS (Si / No) PECTUS EXCAVATUM (Si / No) Tiempo de evolución
_____ días / meses / años

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA

FEV1 _____ (%) FVC _____ (%) Relación FEV1/FVC _____
Interpretación: _____

RX DE TORAX

OPACIDADES NODULARES (Si / No)

Pulmón derecho () Pulmón izquierdo () Ambos pulmones () Lóbulo(s)
Superior(es) () Lóbulo(s) Inferior(es) () Lóbulo Medio Derecho ()

CAVITACION (Si / No)

Pulmón derecho () Pulmón izquierdo () Ambos pulmones () Lóbulo(s)
Superior(es) () Lóbulo(s) Inferior(es) () Lóbulo Medio Derecho ()

TC DE TÓRAX

BRONQUIECTASIAS MULTIFOCALES (Si / No)

Pulmón derecho () Pulmón izquierdo () Ambos pulmones () Lóbulo(s)
Superior(es) () Lóbulo(s) Inferior(es) () Lóbulo Medio Derecho ()

NÓDULOS CENTROLOBULILLARES (Si / No)

Pulmón derecho () Pulmón izquierdo () Ambos pulmones ()

INTRADERMO REACCIÓN

PPD (SI / No) ¿Cuántos? _____ Fecha(s)

Resultado(s) _____ mm

CONSUMO DE TABACO

Activo () Inactivo () Índice Tabáquico _____ paquetes/año

CONSUMO DE ALCOHOL

Activo () Inactivo () Tiempo de consumo _____ años

Consumo en gramos [(° de la bebida X mL consumido X 0.8)/100] _____

No determinable ()

CARACTERÍSTICAS CLINICAS

SINTOMAS PRINCIPALES

Tos (Si / No) Seca (Si / No) Expectoración (Si / No) Hialina () Purulenta ()
Hemoptoica ()

Evolución _____ días/meses/años

Disnea (Si/No) Evolución _____ días/meses/años Fiebre (Si/No) Evolución
_____ días/meses/años

Linfadenitis (Si/No) Cervicales () Supraclaviculares () Infraclaviculares ()
Axilares () Retroperitoneales () Otra localización

Infección en tejidos piel y blandos (Si/No) Evolución _____ días/meses/años

Tipo de Lesión/infección _____

Absceso(s) (Si/No) Localización _____

Relacionadas a catéter (Si/No)

Tipo de catéter _____ Tiempo con el catéter _____
días/meses/años

LUGAR DONDE SE DIAGNÓSTICO

Hospitalización () Días de estancia _____ Consulta externa ()

Ingreso a UTI ()

DATOS EN UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

UTI

Fecha Ingreso: Fecha Egreso a Piso :

Fecha Intubación: Fecha Extubación:

APACHE Ingreso: APACHE Egreso:

SOFA Ingreso: SOFA Egreso:

Estado Neurológico

Requirió aminas: (Si/No) Días de aminas:

Requirió hemodiálisis: (Si/No) Requirió Swan-Ganz: (Si/No)

Requirió traqueostomía: (Si/No) Fecha de Egreso del Hospital:

Tiempo desde el inicio de síntomas y el aislamiento _____ semanas ()
meses ()

Otras Infecciones concomitantes (Si/No) tipo de infección(es)

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Isoniazida () Dosis _____mg Fecha de inicio

Fecha de término _____

Rifampicina () Dosis _____mg Fecha de inicio

Fecha de término _____

Pirazinamida () Dosis _____mg Fecha de inicio _____

Fecha de término _____

Etambutol () Dosis _____mg Fecha de inicio _____

Fecha de término _____

Claritromicina () Dosis _____mg Fecha de inicio _____

Fecha de término _____

Aminoglucósidos () Tipo _____ Dosis _____mg/kg QD ()

BiD () TiD () Fecha de inicio _____ Fecha de término _____

Quinolonas () Tipo _____ Dosis _____mg QD ()

BiD () TiD () Fecha de inicio _____ Fecha de término _____

Otros fármacos ()

CRITERIOS ACORDE AL ATS/IDSA

¿Cumplió Criterios acorde al ATS/IDSA para diagnóstico de infección pulmonar de Micobacterias no tuberculosas?

Clínicos (ambos requeridos)

1. Síntomas pulmonares, cavitaciones u opacidades pulmonares en Rx de tórax o TC alta resolución que muestra bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños.
2. Exclusión apropiada de otros diagnósticos

Microbiológicos

1. Cultivo positivo de al menos dos muestras de expectoración separadas.
o
2. Si los resultados no son diagnósticos, considerar repetir los frotis y cultivos de expectoración.
o
3. Biopsia pulmonar abierta o transbronquial con características histopatológicas de micobacterias (inflamación granulomatosa o BAAR), y cultivos positivos para MNT, o biopsia que muestre características histopatológicas de micobacterias (inflamación granulomatosa o BAAR), y una o más expectoraciones o lavado bronquialveolar que sean cultivo positivo para MNT.
4. Consulta con un experto cuando sean encontradas en un lugar infrecuente o represente contaminación ambiental.
5. Pacientes en los cuales se sospeche de infección por MNT y cumplan criterios deberán ser seguidos hasta que el diagnóstico se confirme o se excluya.
6. El aislar MNT no necesita, *per se*, el instaurar una terapia, lo cual es una decisión basada en los potenciales riesgos y beneficios de la terapia individual en los pacientes.

Si () No ()

DESENLACE

Curado () Continua en tratamiento () Infección latente ()

Muerte () relacionada con la infección por MNT (Si / No)

Causas de la muerte

Necropsia (Si/No) Hallazgos necropsia:
