



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

MICOBACTERIOSIS OCASIONADAS POR *MAC, M.*
KANSASII Y *M. FORTUITUM*.

TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO
PRESENTA:
VÍCTOR PÉREZ PÉREZ



MÉXICO, D.F.

2014



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Prof. Raúl Garza Velasco

VOCAL: Prof. Alejandro Camacho Cruz

SECRETARIO: Prof. Luciano Hernández Gómez

1er. SUPLENTE: Prof. Norma Trejo Medina

2° SUPLENTE: Prof. Javier Fernández Torres

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

BIBLIOTECAS DE LA FACULTAD DE QUÍMICA, FACULTAD DE MEDICINA Y DEL SECTOR SALUD

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B RAÚL GARZA VELASCO

SUSTENTANTE:

VÍCTOR PÉREZ PÉREZ

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	2
I. ANTECEDENTES GENERALES	
• Micobacterias no tuberculosas (MNT).....	3
II. EL COMPLEJO <i>Mycobacterium avium</i> . (MAC)	
a) Generalidades.....	11
b) Aspectos epidemiológicos asociados a la población general.....	14
c) Aspectos epidemiológicos asociados a individuos con SIDA.....	16
d) Factores de las MNT y del hospedero asociados al MAC.....	17
e) Factores inherentes al hospedero.....	17
f) Factores atribuibles al patógeno.....	22
g) Patología asociada al MAC.....	26
h) El MAC en el marco del VIH/SIDA.....	32
i) Enfermedad diseminada por el MAC.....	34
j) Consideraciones diagnósticas.....	37
k) Tratamiento.....	39
III. <i>Mycobacterium fortuitum</i> .	
a) Generalidades.....	43
b) Rasgos epidemiológicos.....	44
c) Patología.....	46
d) Identificación de RGM en el laboratorio.....	52
e) Susceptibilidad a los antimicrobianos y tratamiento.....	56
IV. <i>Mycobacterium kansasii</i>	

a)	Generalidades.....	60
b)	Rasgos epidemiológicos.....	61
c)	Principales características microbiológicas.....	62
d)	Manifestaciones clínicas.....	63
e)	Diagnóstico.....	66
f)	Aspectos de la terapia.....	68
	CONCLUSIONES.....	75
	BIBLIOGRAFÍA.....	76

INTRODUCCIÓN

El término “micobacterias no tuberculosas o MNT” se refiere a especies del género *Mycobacterium* distintas a las del complejo *M. tuberculosis* y a *M. leprae*. Estos microorganismos también son conocidos como micobacterias atípicas o ambientales, debido a su amplia distribución en el medio ambiente. Las MNT se han aislado de sitios tan diversos como fuentes naturales de agua, sistemas de abastecimiento, grifos, tierra, animales domésticos y alimentos lácteos.

A nivel mundial, las enfermedades ocasionadas por MNT en humanos se consideran en aumento, aun cuando no existe evidencia alguna de transmisión “animal a humano” o “humano a humano”. Si bien la infección por estos bacilos no parece ser un problema de salud pública, los microorganismos se aíslan con frecuencia a partir de sistemas de abastecimiento de agua, por lo cual algunos expertos insisten en calificarlos como un problema de salud ambiental.

En la actualidad existe una mayor cantidad de pacientes que presentan condiciones predisponentes para el desarrollo de padecimientos por MNT, destacando la inmunosupresión, trasplantes e infección por VIH, entre algunas otras; por otro lado, ya se dispone de mejores técnicas para detectar, aislar e identificar a estos microorganismos, por lo que sus afecciones en humanos llegan a clasificarse como “una enfermedad emergente”.

OBJETIVOS

- Describir los cuadros patológicos asociados a las micobacterias no tuberculosas que afectan con mayor frecuencia al humano, mencionando los factores predisponentes que se han detectado en los diversos grupos implicados.
- Señalar las medidas preventivas y terapéuticas más eficaces para combatir las enfermedades ocasionadas por MNT.
- Detallar los fundamentos de las principales metodologías relacionadas con el diagnóstico e identificación de las MNT en el laboratorio.

I. ANTECEDENTES GENERALES

- **Micobacterias no tuberculosas (MNT)**

Las MNT fueron descubiertas en el siglo XIX, poco tiempo después que el agente etiológico de la tuberculosis, observándose que son muy abundantes en la naturaleza y recibiendo, desde esas épocas, diversas denominaciones tales como las de “atípicas”, “anónimas”, “diferentes a las de la tuberculosis”, “ambientales” y “oportunistas ambientales”.^{13, 27, 48}

Sin embargo, no fue sino hasta los 1940s y 1950s cuando, una vez descubiertos los antibióticos, se les empezó a cultivar, comprobándose que eran capaces de ocasionar enfermedades al humano. Actualmente, en 2007, la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (ATS e IDSA, respectivamente, por sus siglas en inglés) publicaron un documento muy completo sobre el tópico, denominado *An Oficial ATS/IDSA statement: diagnostic, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases*.¹¹

Dentro del género *Mycobacterium* se reconocen cuatro categorías de patógenos humanos: el complejo *M. tuberculosis*, *M. leprae*, MNT de lento desarrollo y micobacterias de crecimiento rápido. Antiguamente, las MNT fueron clasificadas por Timpe y Runyon en cuatro grupos, de acuerdo con su capacidad para producir pigmentos no hidrosolubles y su velocidad de

desarrollo: a saber, I. Fotocromógenos; II. Escotocromógenos; III. No fotocromógenos; y IV. De crecimiento rápido.^{14, 31}

CLASIFICACION DE LAS PRINCIPALES MICOBACTERIAS ATÍPICAS				
Grupo Runyon	Definicion	Especies	Patogenicidad	Frecuencia de aislamiento
I	Crecimiento lento y fotocromógenos: formación de pigmento amarillo si se expone a la luz.	<i>M. kansasii.</i>	Usualmente patógeno.	Frecuente.
		<i>M. marinum.</i>	Usualmente patógeno.	Raro.
II	Crecimiento lento y escotocromógenos: formación de pigmento amarillo, naranja a rojo, si se expone a la luz y también en la oscuridad.	<i>M. gordonae.</i>	No patógeno.	Frecuente.
		<i>M. szulgai.</i>	Usualmente patógeno.	Raro.
III	Crecimiento lento y no cromógeno: pigmentación muy lenta o ausente.	MAC	Patógeno.	Frecuente.
IV	Micobacterias de crecimiento rápido.	<i>M. fortuitum.</i>	A veces patógeno.	Frecuente.
		<i>M. chelonae.</i>	A veces patógeno.	Frecuente.

No obstante, en la actualidad la identificación de especie se considera obligada, ya que de los resultados obtenidos en el laboratorio depende en gran medida el tratamiento a instituirse. Cabe subrayar que si bien hasta ahora se han detectado al menos 125 especies, a un buen número de aislamientos de MNT no se le ha logrado ubicar en alguna de ellas.³

Hoy en día, en los laboratorios de frontera se cuenta con sondas de ácidos nucleicos comerciales para identificar a las micobacterias más frecuentes, tales como las de los complejos *M. tuberculosis* y *M. avium* (MAC), y las pertenecientes a las especies *M. kansasii* y *M. goodii*; muchas de esas sondas se encuentran marcadas con éster de acridinio y están dirigidas contra el rRNA 16S de los microorganismos mencionados. Por su parte, en algunos laboratorios se emplea la técnica de cromatografía líquida de alta resolución para poder diferenciar a MNT de crecimiento lento, evaluando sus patrones de ácido micólico en preparaciones positivas teñidas por Ziehl Neelsen. Finalmente, otra metodología promisorio consiste en la identificación genotípica de las principales micobacterias por la técnica de secuenciación.^{23,}

63

Los principales factores predisponentes para la adquisición de micobacteriosis pulmonar son la *diabetes mellitus*, la falla renal crónica y los tratamientos a base de corticoesteroides orales, o bien, de agentes biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).¹⁶

Las MNT pueden ingresar al organismo a través de las mucosas gastrointestinal y respiratoria, e inclusive, por inoculación. Por ejemplo, el MAC suele resistir la acidez gástrica y alcanzar el interior de las células del intestino delgado, en especial las que se localizan en la parte terminal del íleon, desconociéndose hasta ahora los receptores a los que estimula para

penetrar en dichos enterocitos; sin embargo, está demostrado que al liberarse al medio intestinal después de este evento, sucede un cambio fenotípico de la micobacteria, el cual la hace aún más resistente a las propiedades antimicrobianas del macrófago. En cuanto al tracto respiratorio, las MNT son inhaladas a partir del agua, tierra, polvo u otros aerosoles, y la mayor parte de las veces son expulsadas por el estornudo, la tos y los cilios, antes de llegar a ocasionar enfermedad.^{49, 55, 61}

Entre los factores que se consideran para efectuar un posible diagnóstico de micobacteriosis pulmonar, destacan:

- Síntomas pulmonares, opacidad en cavidades y nodos mediante radiografías u observación de bronquiectasis multifocal con múltiples nódulos pequeños por tomografía computarizada de alta resolución (HRCT, por sus siglas en inglés).
- Exclusión apropiada de otros padecimientos neumónicos.
- Cultivos positivos a partir de al menos dos muestras de expectoración separadas, o bien, de un aspirado bronquial.

- Biopsias transbronquiales o pulmonares con rasgos histopatológicos de micobacterias (inflamación granulomatosa), observación de bacilos ácido-alcohol resistentes o cultivos positivos de micobacterias.

Desde el punto de vista epidemiológico, las MNT representan microorganismos de gran distribución en el medio ambiente, ya que se les encuentra en pantanos costeros y aguas adyacentes, en bosques y suelos destinados a la siembra, pero también se les aísla a partir de llaves y regaderas para ducha, e inclusive, de abastecimientos de agua potable en donde forman biopelículas, representando un riesgo para la salud de las personas inmunodeficientes y con padecimientos pulmonares. Así mismo, se les ha detectado en la piel de numerosos individuos de 20 a 39 años de edad, sobre todo en mujeres. Un reporte realizado por la Universidad George Washington señala un crecimiento anual de 3.2% en varones, y de 4.6 a 6.5% en mujeres, relacionado sobre todo con un aumento de casos de neumonía que han requerido de hospitalización en mujeres adultas e individuos mayores.^{24, 38, 61.}

En 2008, Iseman y Marras sugirieron que, en los países desarrollados, la frecuencia de neumonía por MNT podría rebasar a la asociada a tuberculosis y que, mientras el tratamiento de esta última enfermedad se prolonga por 6 a 9 meses, la de MNT llega a requerir hasta 18 meses, presentándose recaídas en cerca de la mitad de los enfermos.³⁸

Cabe subrayar que las MNT que ocasionan más comúnmente cuadros pulmonares son las pertenecientes al MAC, destacando *M. avium* y *M. intracellulare*, siguiéndoles en frecuencia *M. kansasii*, en EUA, Europa y el Sur de África, entre otras regiones geográficas. Otras micobacterias con índices elevados incluyen a *M. abscessus*, *M. malmoense* (en el Reino Unido) y *M. xenopi* (en Europa y Canadá).³⁶

Se ha especulado en el sentido de que las primoinfecciones por alguna especie del complejo *M. tuberculosis* y de que la propia vacunación con BCG proporcionarían protección inmunológica contra las MNT. Sin embargo, diversos autores afirman que la disminución de tuberculosis ha coincidido con la elevación en las cifras de MNT y, en Suecia, la vacunación con BCG en infantes resultó concomitante con el aumento de linfadenitis cervical por MNT.

En cuanto a patogénesis, las patologías pulmonares por MNT parecían ocurrir principalmente en personas con previos trastornos neumónicos, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tuberculosis, histoplasmosis u otras causas relacionadas con bronquiectasis. En ese entonces, los pacientes con fibrosis quística morían antes de adquirir infecciones por MNT (no se reconocía alguna asociación) y las afecciones diseminadas por estos microorganismos, casi siempre fatales, se presentaban en individuos con inmunodeficiencias profundas en cuanto a inmunidad

celular, como sucede en las neoplasias y en quienes estaban recibiendo quimioterapia o fueron objeto de trasplante de órganos.

En los años 1980s, al surgir el SIDA, la frecuencia de casos diseminados de MAC u otros agentes en abdomen aumentó notablemente el conocimiento de la comunidad sobre las MNT. El incremento de la infección micobacteriana resultó evidente, sobre todo en individuos con SIDA cuyas cuentas de linfocitos CD4 habían caído a menos de 50.¹⁵

En 2008, Sexton y Harrison revisaron los factores predisponentes de las neumonías por MNT registradas durante los 20 años anteriores, observando que los pacientes eran adultos y adultos mayores, destacando las mujeres blancas o asiáticas, no fumadoras, con bronquiectasia y estado inmunológico no tan afectado, exceptuando algunos casos.

Sin embargo, hoy se considera que las personas con alguna deficiencia genética en cuanto a inmunidad celular presentan riesgo de adquirir afecciones por estos microorganismos, principalmente cuando se trata de defectos en el eje IL-12/IFN- γ /STAT1, si bien en esta categoría ocurren más casos de enfermedad diseminada o extrapulmonar que los de neumonía. Otras alteraciones hereditarias que funcionan como factores predisponentes incluyen a algunos alelos asociados a leucocitos humanos y ciertos

polimorfismos en el gen de la proteína N-RAMP o en el receptor de vitamina D.¹⁶

Por lo que se refiere a causas adquiridas que se relacionan con susceptibilidad a enfermedad pulmonar por MNT, las más conocidas son el SIDA, el cáncer, las quimioterapias y los tratamientos para tolerar trasplantes, aunque al parecer también se incluyen la *diabetes mellitus*, la falla renal crónica y la administración de corticoesteroides por vía oral, e inclusive, el empleo de inhibidores del TNF- α .²⁷

La probable patogénesis por MNT fue descrita por McGarvey y Bermúdez, quienes afirman que las micobacterias ingresan al hospedero a través de las mucosas oral o respiratoria y, menos comúnmente, por inoculación. El MAC puede resistir la acidez gástrica hasta llegar a las células del intestino delgado, en especial a los enterocitos del íleon terminal, a los que se une hasta ingresar en ellas, presentándose un cambio fenotípico en el microorganismo que, una vez que es liberado al medio extracelular, le permite resistir las propiedades antimicrobianas de los macrófagos.³⁹

En cuanto a la colonización del tracto respiratorio, ésta ocurre previa inhalación a partir del agua, polvo, tierra, aire u otros aerosoles y, generalmente, es controlado por las barreras defensivas primarias, tales como el movimiento ciliar y la tos.

II. EL COMPLEJO *Mycobacterium avium* (MAC)

a) Generalidades

Si bien en 1882 se descubrió a *M. tuberculosis* como agente etiológico de la tuberculosis, en EUA y Europa ya empezaban a detectarse otras especies similares; por ejemplo, en 1979 Wolinsky publicó un sumario haciendo alusión a las MNT y su amplia distribución, refiriéndose a un periodo que inició en 1950. Tal como se reconoce hoy en día, en dicho documento ya se hablaba de la importancia del complejo *M. kansasii* *M. avium* *M. intracellulare* *M. scrofulaceum*, en padecimientos que afectaban al humano.¹⁸

En el mismo 1979 se realizó una encuesta a los sistemas estatales de salud en EUA, encontrándose que la tasa de morbilidad del MAC era mayor a 4.8 casos anuales por cada 100,000 habitantes en Florida, Carolina del Norte, Maryland, Connecticut, Kansas y Arizona, mientras que para la de la tuberculosis era de 9.7.

El MAC incluye a *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. arosiense*, *M. bouchedurhonense*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. marsellense* y *M. timonense*, todos ellos, microorganismos que se aíslan comúnmente a partir de agua, de baños y de suelo, y que resultan relativamente resistentes a la desinfección química basada en cloruros, cloraminas y ozono, lo que permite

encontrarlos en numerosos sistemas de distribución de agua. Se considera que la cloración del agua proporciona un ambiente de ventaja a las MNT, lo cual se ha comprobado al observarse que el agua no contaminada, sin tratamiento con cloruros, suele encontrarse libre de estos microorganismos.¹³

M. avium es capaz de formar biopelículas en dispositivos médicos de plástico, lo que permite que gran parte de sus integrantes resulten más resistentes a antibióticos tales como claritromicina y rifamicina, en comparación con otros MNT no asociados a catéteres, sondas, etc.

En relación con las poblaciones infectadas con VIH, existen datos de laboratorio que sugieren que *M. avium*, por mucho es la micobacteria que más infecta a los pacientes con SIDA, ingresa predominantemente al organismo de estos individuos, a través del tracto intestinal. De hecho, las cepas aisladas a partir de estos enfermos son prácticamente indistinguibles de las que se encuentran en el agua del hospital correspondiente. En otros estudios, la inoculación gastrointestinal del microorganismo en roedores inmunodeficientes ha dado lugar a infecciones diseminadas hacia bazo y médula ósea, de manera análoga al padecimiento en humanos.⁴⁹

El predominio de *M. avium* en los procesos diseminados puede explicarse parcialmente por el hecho de que dicha especie es más resistente a la acidez gástrica que *M. intracellulare* y de que la capacidad de la primera para invadir

células intestinales de ratones, tanto *in vitro* como *in vivo*, es claramente mayor que la de la segunda.^{7, 34}

Si bien se continúa afirmando que la enfermedad por *M. avium* se presenta como consecuencia de la adquisición reciente del microorganismo, un estudio posterior efectuado en *Macaccus rhesus* sugirió que pueden ocurrir infecciones latentes con la consecuente posibilidad de que se reactiven en el futuro.

En la población general, a diferencia de lo que ocurre en las infecciones diseminadas asociadas al SIDA, la enfermedad pulmonar en pacientes inmunodeficientes es comúnmente ocasionada por *M. intracellulare*. Este microorganismo es adquirido por vía aérea a través de la inhalación de aerosoles ambientales, tal como también lo demuestra el hecho de que las cepas detectadas en el agua contaminada de hospitales suelen ser las que afectan a los internos con enfermedad pulmonar crónica. Así mismo, se ha observado que pacientes con neumonía comparten las clonas de *M. avium* o *M. intracellulare* que ocasionan su patología, con la tierra de las macetas en las que cultivan plantas de casa.³⁶

La transmisión del MAC “persona a persona” parece no ocurrir; por el contrario, cuando cepas iguales causan afecciones a individuos diferentes, se ha encontrado que estos comparten la fuente de agua. La inhalación de

aerosoles infecciosos aparenta limitarse a las personas con el síndrome de infiltrados pulmonares e inflamación granulomatosa, cuadro al que también se le conoce como “pulmón de baño de tina” y que se asocia al uso de la misma tina, con escasa higiene y mantenimiento, de la que se aislado al MAC que ocasiona el problema a los diversos pacientes. Si bien los humanos desencadenan una respuesta inmune humoral y celular contra el MAC desde infantes, el fenómeno se observa a cualquier edad.⁶¹

b) Aspectos epidemiológicos asociados a la población general

Aunque la exposición ambiental a MNT se descubrió desde los años 1960s, hasta cerca del 2000 se logró detectar que el aumento de su incidencia en humanos se ha relacionado con una disminución de la tuberculosis: la tasa de morbilidad por cada 100,000 habitantes fue en 2004 de 1.9 en Nueva Zelanda; de 0.7 en Francia durante 2001 y 2003, destacando el MAC; de 1.08 en Dinamarca en los años recientes; y de 1.29 en Japón de 1971 a 1984. En cuanto a la edad y sexo de los enfermos, destacan los varones mayores de 60 años.

Evidentemente, existen dudas sobre si los incrementos observados en la frecuencia de MNT se deben precisamente al aumento de casos o al empleo de mejores técnicas para su detección y, a tal respecto, un estudio realizado en Canadá reveló que, entre 1999 y 2000, el incremento del 35% en la

incidencia del MAC coincidió con la introducción de mejores medios líquidos y sistemas de detección rápida.¹²

Recientemente se han publicado numerosos trabajos tendientes a establecer la importancia de las MNT en los países en vías de desarrollo, destacando los resultados encontrados en Zambia, en donde, de 180 pacientes con tos crónica internados en algún hospital, sólo cuatro eran afectados por el MAC o alguna otra MNT. En Uganda, en donde gran parte de las personas habitan en las comunidades agrícolas, en estrecho contacto con ganado, lo cual se asocia a una alta prevalencia de tuberculosis bovina por *M. bovis*, se observó que, de 43 biopsias de nódulos linfáticos cervicales realizadas a pacientes que iniciarían su terapia antituberculosa, el patógeno más aislado fue el MAC, seguido por *M. tuberculosis* y *M. bovis*.^{5, 6}

La demografía ligada a pacientes con MAC ha venido cambiando, desde los varones adultos mayores con enfermedad pulmonar asociada a tabaquismo, hasta una mayor frecuencia entre las mujeres adultas mayores en quienes no se aprecian signos de enfermedad pulmonar alguna. La dimensión y significado de este cambio son inciertos, aunque refleja la gran diversidad de sintomatologías neumónicas que el MAC puede originar en la mujer.

Sin lugar a dudas, el MAC es el principal agente etiológico de enfermedad extrapulmonar asociada a MNT en individuos VIH negativos, alcanzando cifras

de 60 a 85% en EUA. La linfadenitis cervical es la más común de las manifestaciones en hospederos inmunocompetentes, afectando más frecuentemente a los niños.

En Suecia, país en donde desde 1989 las infecciones por MNT representan una condición que debe reportarse (en forma obligada), se realizó un estudio de 183 menores de 7 años de edad con cultivo positivo de MAC asociado a linfadenopatía, encontrándose que la incidencia era de 4.5 por cada 100,000 infantes, cuando estudios previos habían mostrado tasas de 5.7 después de haberse suspendido el programa de vacunación con BCG en 1975. El MAC puede causar diversos síndromes, incluyendo adenopatía intratorácica, osteomielitis, artritis séptica, infecciones en piel y tejidos blandos y enfermedad del oído medio.^{25, 26, 29}

c) Aspectos epidemiológicos asociados a individuos con SIDA

En 1984, algunos investigadores publicaron el caso de 8 personas con SIDA, cuya fiebre se debía a enfermedad diseminada por MAC y que, desafortunadamente, permanecieron invadidos por estos microorganismos. Este y otros estudios sobre el SIDA determinaron la importancia del padecimiento en la población afectada, el cual aparece frecuentemente durante la extrema linfopenia CD4 y provoca la muerte en el término de un

año. El porcentaje de enfermos con ambos padecimientos que se reportó al CDC fue de 4.7% en 1987 y 7.6% a fines de los 1990s.⁶⁵

Una vez que se diagnostica la enfermedad diseminada por MAC, se debe dar prioridad al tratamiento anti-retroviral, aunque agregar un macrólido para erradicar a la micobacteria mejora la sobrevivencia. Cabe señalar que *M. tuberculosis* alcanza tasas notablemente mayores de morbilidad y mortalidad en los infectados por VIH que las asociadas al MAC y a otras MNT.

d) Factores de las MNT y del hospedero asociados al MAC

Una vez que los integrantes del MAC ingresan en el organismo del hospedero, puede evidenciarse un notable rango de manifestaciones clínicas, desde cuadros asintomáticos hasta severas patologías que abarcan enfermedad diseminada. Cualquier signo consecuencia del MAC depende significativamente de la interacción entre el microorganismo y el humano.

e) Factores inherentes al hospedero

El MAC y otros MNT son comunes en el medio ambiente y algunas personas desarrollan cuadros patológicos al interactuar con ellos, lo que establece que la susceptibilidad a estos agentes son más la excepción que la regla.

La primera línea de defensa suele ser la de los macrófagos alveolares, los cuales deben ser activados para fagocitar y destruir efectivamente al microorganismo; las complejas redes de activación y modulación de la defensa influyen para que la respuesta inmune adaptativa determine la eficacia de dichas células efectoras.⁵⁵

En este sentido, la inmunodeficiencia asociada a los individuos VIH positivos ayudó a demostrar el crítico papel de los linfocitos CD4 en la resistencia al MAC; la diseminación de estos agentes infecciosos ocurre casi exclusivamente en los pacientes con una gran carencia de células CD4, es decir, con cuentas bajas menores de 100 células/mm³ (en el rango de 20 a 40), combinadas con altos valores de RNA del virus. Esta observación se podría explicar, aunque parcialmente, aludiendo a la interacción recíproca entre VIH y MAC en los monocitos humanos.⁴⁹

La infección *in vitro* mejora la replicación del VIH en los monocitos humanos a través de mecanismos dependientes de NF-κB, que a su vez son independientes de la inducción de citocinas. Análogamente, la infección de los monocitos por el VIH incrementa el crecimiento intracelular del MAC dentro de los macrófagos.

La disminución de CD4 también se asocia a una cascada que origina la disfunción dentro de las células inmunes Th1, incluyendo alteraciones en los

niveles de citocinas y en la propia respuesta; también los modelos de ratón se han utilizado para estudiar infecciones diseminadas por BCG, *M. tuberculosis* y MAC, revelando la importancia de las células CD4, CD8 y de sus citosinas en el control del proceso patológico y en los efectos proactivos sobre macrófagos y monocitos. Así mismo, se ha analizado la función de los receptores tipo Toll (TLR) y su importante papel en la respuesta innata del hospedero, demostrándose que algunos presentan una acción específica contra las infecciones micobacterianas.¹⁶

En Corea, algunos autores han encontrado, al comparar personas control con enfermos bronquiectáticos por MNT, que el polimorfismo de la repetición satélite guanina-timina en el intrón II del gen TLR2 se asocia a la enfermedad, lo cual no ocurre con los polimorfismos TLR2 Arg753Gln y Arg777Trp.

La IL-12, el IFN- γ y el TNF- α resultan muy importantes para la activación y regulación de los macrófagos, así como el radical óxido nítrico representa un mediador de letalidad para el patógeno intracelular.¹⁶

En suma, para que el hospedero resulte vulnerable al MAC, probablemente influyan diferencias determinadas genéticamente en humanos. Por analogía, ciertas cepas de ratones son particularmente vulnerables a las micobacterias, al parecer debido a un gen denominado *locus bcg*. Así mismo, en el caso del humano, el que parece correlacionar es el antes llamado NRAMP1, conocido

actualmente como familia del soluto acarreador 11 (SLC11A1), que se asocia a la enfermedad por *M. tuberculosis* en grandes poblaciones afectadas. Ello coincidiría o diferiría en cierta forma con lo establecido por al menos un grupo japonés que se relacionaba con un polimorfismo en NRAMP1 el cual, en comparación con sus controles, padecía de enfermedad por el MAC. Por tal motivo, lo que se sugiere es que, dependiendo de la población estudiada, la susceptibilidad o resistencia a estas MNT podría ubicarse en múltiples genes, modulados por distintos factores del hospedero y el microorganismo.⁶⁶

Diversos experimentos han contribuido al conocimiento de las determinantes genéticas de inmunidad a las micobacterias, existiendo una serie de desórdenes inmunológicos que predisponen al humano a las infecciones por *Mycobacterium* debido, ya sea por la ausencia o disfunción de las células T, o por señales alteradas de NF- κ B, e inclusive, por trastornos en el eje IL-12/IFN- γ .

Adicionalmente, autores japoneses han encontrado dos antígenos HLA asociados a enfermedad por el MAC: HLA-DR6 en el 50.8% de los casos (contra 20.2% en los controles) y, HLA-A33 en 28.8% (contra 12.5% en los controles).^{32, 62}

Dado que se ha visto que los pacientes con fibrosis quística frecuentemente manifiestan padecimientos por el MAC, se ha venido estudiando si algún

polimorfismo o mutación en el regulador de la conductividad transmembranal de la enfermedad (CFTR) podría fungir como factor de propensión de la enfermedad por estos microorganismos. Investigadores japoneses examinaron variantes del CFTR en cuanto a secuencias poli-T, repeticiones T-G y M470V, encontrando una asociación entre el intrón 8 (IVS8) del alelo T5 y la enfermedad por el MAC. En otro estudio efectuado en EUA, el cual implicó a mujeres VIH negativas con severa enfermedad pulmonar por MAC, no se detectó defecto alguno en las citocinas medidas y se comprobó que los linfocitos T respondían a mitógenos de manera completamente normal; sin embargo, el 36.5% de las enfermas presentaba una mutación en el gen CFTR, contra solamente el 15.6% del grupo control.

Trabajos como los anteriores han conducido a la conclusión de que la neumonía por MNT en personas altas, esbeltas, con alto grado de escoliosis y prolapso de la válvula mitral, se relaciona estrechamente con una mutación en CFTR.

En suma, el efector celular crítico para controlar al MAC es el macrófago pulmonar, el cual ingiere a la micobacteria y, posteriormente, el destino de esta última (su destrucción, persistencia o reproducción) está determinada por la interacción entre las células implicadas en la ruta TH1 y las citosinas participantes, particularmente la IL-12 y el IFN- γ , si bien otras muchas interleucinas (por ejemplo IL-18, IL-23 e IL-29), el receptor de la vitamina D y

otros cofactores, también podrían resultar trascendentales. Es decir, trastornos en la producción de citosinas y en la conformación de receptores, incrementarían la probabilidad de que la bacteria se multiplicara y provocara la enfermedad.¹⁶

f) Factores atribuibles al patógeno

Diversos subgrupos de microorganismos ubicados dentro del complejo *Mycobacterium avium* se han relacionado con distintos padecimientos en humanos, aunque no se ha logrado establecer con claridad si las diferentes sintomatologías determinan distinciones en cuanto a patogenicidad de la cepa, nichos ambientales, susceptibilidad del hospedero, etc.

El MAC comprende a una creciente cantidad de especies definidas mediante técnicas moleculares. En la década pasada, fueron incorporados otros microorganismos a *M. avium* y *M. intracellulare*, destacando *M. chimaera* (también conocida como variedad MAC-A), *M. colombiense* (MAC-X), *M. arosiense*, *M. bouchedurhonense*, *M. maseillense* y *M. timonense*.⁶²

En este sentido, es preciso señalar que dos sondas comerciales de DNA, específicas para identificar a *M. avium* y *M. intracellulare*, pueden proporcionar reacciones positivas con otras especies nuevas; algunas otras metodologías empleadas para diferenciar al MAC incluyen tipificación por fagos, análisis

electroforético de enzimas *multilocus*, polimorfismo de fragmentos de restricción de elementos de inserción tales como el IS 1245 y secuenciación de uno o más de los genes *rpoB*, del que codifica para la proteína del shock térmico (*hsp65*), y de los nucleótidos que conforman el separador existente entre los genes de los RNA ribosomales 16S y 23S. Sin embargo, no todas las técnicas anteriores resultan consistentes y sólo destacan por su alta confiabilidad las dos últimas de secuenciación de genes.⁴¹

Los subgrupos obtenidos secuenciando el gen *hsp65* y del relativo al separador de los rRNA 23S y 16S han correlacionado en alto grado. La identificación de subcepas a partir de los aislamientos del MAC resulta de gran importancia para explorar los mecanismos que determinan las diferentes formas de la enfermedad. Es preciso recordar que el 80 a 95% de los casos de enfermedad diseminada por el MAC es ocasionado por *M. avium* y que, al parecer, en los pacientes con neumonía localizada predomina *M. intracellulare*.⁴⁰

El predominio de *M. avium* en la enfermedad diseminada ha quedado suficientemente claro. En particular, la cepa más comúnmente aislada en individuos con SIDA y patología diseminada es la Mav-B (79 a 90% de casos), seguida por la Mav-A (con 5 a 16%) y Mav-E (con 0 a 5%); las tres cepas también fueron las de mayor incidencia en niños sin VIH que padecían

linfadenitis por MAC, aunque en un estudio diferente de esta última población, *M. intracellulare* fue reportada como la más común (69%).⁵²

Las clonas Mav-B y Mav-A de *M. avium* son las de mayor peligrosidad en quienes padecen de SIDA, debido probablemente a sus factores de virulencia, destacando dos de ellos: *mig* y la hemolisina. La expresión del *mig* o gen inducido por macrófagos sólo ocurre cuando el microorganismo se encuentra reproduciéndose dentro del macrófago; la función específica de la proteína Mig, de 30 kD, aún no se ha logrado establecer, pero su variación correlaciona con la capacidad micobacteriana de reproducirse en macrófagos humanos, tal como también se ha demostrado en cepas de *M. smegmatis* transfectadas con *mig*. Cabe agregar que en un estudio se pudo demostrar que las cepas de *M. avium* causantes de enfermedad diseminada presentaban ese gen, el cual estaba ausente en *M. intracellulare*.⁵²

Por otra parte, la hemolisina también parece ser importante en la virulencia; se trata de una proteína dependiente de magnesio y asociada a la pared celular, que sugiere ser determinante para el crecimiento y la sobrevivencia intracelular. Su expresión se ha relacionado con cepas de *M. avium* responsables de infección diseminada en personas VIH positivas y negativas. Así mismo, las clonas de esta especie y de *M. intracellulare* que sólo se asocian a neumonía, generalmente no producen hemolisina, e inclusive, más recientemente, se observó que los aislamientos de Mav-A y Mav-B de origen

humano, causantes de ambas formas de la enfermedad, diseminada y pulmonar, son grandes productores de dicha molécula, en tanto que las cepas Mav-A y Mav-C provenientes de animales no la sintetizan o lo hacen en muy baja concentración.⁵²

Una característica clave de la virulencia del MAC consiste en su capacidad para invadir las células epiteliales humanas, la cual probablemente resida en las proteínas de superficie que se adhieren a fibronectina y/o a otras matrices proteicas extracelulares. De la misma manera, la morfología colonial en medios sólidos se ha relacionado con la invasividad de cada clona perteneciente a este complejo: se considera que las formadoras de colonias suaves, planas y transparentes, parecen ser más agresivas que las convexas y opacas.^{8, 10}

La morfología colonial parece estar determinada por el glicopéptido-lípido que se encuentra embebido en la pared celular micobacteriana, ya que las diferencias encontradas en dicho compuesto suelen asociarse a una mayor o menor capacidad de las cepas de *M. avium* para neutralizar su destrucción intracelular por macrófagos.⁶⁰

Las colonias menos virulentas aparentan inducir mayores niveles de expresión de la IL-18 por parte del macrófago infectado, lo cual deriva en una mayor producción de IFN- γ y, por lo tanto, en más inhibición del crecimiento de

Mycobacterium que el que se presenta en cepas más virulentas; el entorno resultante, rico en IFN- γ también podría explicar la mayor susceptibilidad a la acción macrofágica en las cepas menos virulentas.¹⁶

g) Patología asociada al MAC

g.1. El MAC en población general

g.1.1. Neumonía: colonización *versus* enfermedad

En personas que no padecen SIDA, el sitio más común de infección por MAC es el tracto respiratorio, en especial los pulmones, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde la colonización asintomática hasta una enfermedad sintomática progresiva. El conocimiento de las afecciones por MAC se ha incrementado notablemente durante los anteriores 50 años, a partir de un trabajo fundamental de Ernest Runyon y otros autores, quienes señalaron ambos extremos de gravedad, estableciendo que la de carácter sintomática-progresiva era crónica y muy parecida a la tuberculosis; la descripción era en el sentido de que la enfermedad pulmonar crónica (actualmente clasificada como “clásica”) afectaba primordialmente a mujeres mayores de 50 años con padecimientos pulmonares subyacentes, tales como silicosis o neumonía previa, e inclusive, con historial de tuberculosis; el síndrome clínico resultaba silencioso al inicio y, posteriormente, aparecían tos crónica, hemoptisis, pérdida de peso y fiebre moderada. La patología era

gradualmente progresiva, frecuentemente no respondía a los agentes tuberculosos y se trataba mediante cirugía; la mayoría de esos pacientes eran tuberculina positiva, aunque daban reacción igual de intensa con antígeno PPD-B, derivado del bacilo de Battey, como *M. intracellulare*, e inclusive, presentaban cavernas detectables mediante radiografía de tórax y, en cierto grado, hasta calcificación y efusiones pleurales, pudiendo morir el enfermo debido a los padecimientos subyacentes.^{3, 45, 57}

Entre los años 1980s y 1990s se reconocieron más características de la afección: de un grupo de 20 enfermos que sólo experimentaban nódulos pulmonares granulomatosos (sin alguna otra afección aparente), en 12 se detectó al MAC a partir de las lesiones y sólo en uno a *M. tuberculosis*. En un reporte de 1989, Prince y cols informaron que en una serie de 21 pacientes con DMAC pulmonar, en el que predominaron mujeres que no tenían predisposición médica, todos habían presentado tos durante lapsos de 26 semanas previas al diagnóstico y la patología había avanzado lentamente, transcurriendo 2 a 3 años antes de que el trastorno pulmonar se hubiera notado mediante radiografías. Cuatro de dichas pacientes fallecieron por DMAC pulmonar.⁵¹

Los reportes subsecuentes en las dos décadas pasadas han confirmado que los adultos mayores, principalmente mujeres, representan la mayoría de humanos que adquieren DMAC pulmonar, predominando aquellas en las que

no se conocen padecimientos subyacentes ni historial de tabaquismo. Además, dos estudios importantes han revelado que esas enfermas suelen ser altas, delgadas, con marcada escoliosis, pecho excavado y prolapso en la válvula mitral.³

Conforme se ha venido incrementando la concientización del médico acerca del MAC como patógeno de vías respiratorias, se han logrado identificar nuevas poblaciones afectadas únicamente por este microorganismo. En tal contexto, se puede mencionar a los pacientes con fibrosis quística, los cuales casi siempre presentan bronquiectasia y frecuentes infiltrados nodulares, debidos probablemente a la influencia del moco. Dada la enorme variedad de signos, síntomas y superinfecciones asociados a este padecimiento, ha resultado imposible determinar cuáles se deben a infecciones por el MAC, si bien recientemente se ha demostrado que los pulmones de la mayoría de estos enfermos están al menos colonizados por el microorganismo.^{44, 59, 64}

De acuerdo con un amplio estudio que involucró a numerosos centros de salud, los pulmones del 13% de los enfermos con fibrosis quística contienen alguna MNT y el 72% de este último subgrupo es MAC. Sorpresivamente, en este trabajo, la colonización por MAC se relacionó con adultos mayores, más altos volúmenes expiratorios en un segundo, elevados índices de *Staphylococcus aureus*, baja incidencia de *Pseudomonas aeruginosa* y, sobre todo, con un mejor pronóstico. En contraste, los mismos autores observaron

posteriormente que pacientes con fibrosis quística y expectoración positiva a MNT, predominantemente MAC, mostraban la misma reducción en volumen expirado en un segundo que aquellos no colonizados con MNT.⁴⁴

Algunos trabajos realizados en Francia e Israel señalaron, respectivamente, que 6.6% y 22.6% de los enfermos con fibrosis quística habían tenido al menos una expectoración con cultivo positivo para MNT, pero el MAC era menos común que *M. abscessus*. Por último, debe subrayarse que una infección pulmonar por MNT en un adulto “saludable” de 54 años de edad fue reportada recientemente como un cuadro clásico de fibrosis quística, lo que refleja que aún resulta insuficiente el conocimiento que se ha obtenido en torno a la diferenciación y relación que tienen los pacientes con una, otra o ambas enfermedades.

Por otra parte, el MAC no ha sido reportado hasta el momento como una causa significativa de padecimientos pulmonares en niños inmunocompetentes. Sin embargo, se ha venido describiendo un creciente número de casos de un síndrome respiratorio agudo asociado a adenopatía mediastínica y/o lesiones endobronquiales con frecuente colapso pulmonar parcial, cuyas evaluaciones inmunológicas y genéticas no revelan inmunodeficiencias o mutaciones en los genes implicados en fibrosis quística. En un trabajo realizado en Holanda, 2% de niños con infección por MNT mostraba linfadenopatía mediastínica y 3% manifestaba anomalías

neumónicas. Así mismo, en una revisión de la literatura se encontraron 43 casos publicados de enfermedad intratorácica causada por MNT en niños “saludables” entre 1930 y 2003; de ellos, 29 estuvieron infectados por el MAC, pero más de la mitad se reportaron después de 1990, lo que podría sugerir un aumento relativamente reciente en la prevalencia de estas micobacterias o en la incidencia de esta entidad clínica.

Finalmente, una forma diferente de enfermedad pulmonar por MAC se describió desde los 1990s, denominándosele pulmonía por baño de tina caliente, la cual se relaciona con infección o hipersensibilidad al microorganismo.¹⁸

g.1.2. Enfermedades extrapulmonares

Al margen de los padecimientos neumónicos, los reportes sobre estos microorganismos incluyen otras diversas entidades clínicas sintomáticas, si bien los nódulos linfáticos resultan, por mucho, los tejidos extrapulmonares afectados con mayor frecuencia. De hecho, la linfadenitis aqueja predominantemente a niños saludables cuyo sistema inmune es normal; estudios realizados en Europa, Australia y Nueva Zelanda mostraron incidencias similares de esta patología por MNT en menores de quince años, destacando el MAC como el agente causal más común. Aún en los países

subdesarrollados con elevadas tasas de tuberculosis, se han logrado detectar cuadros ocasionados por el MAC en niños.

En general, la linfadenitis por esta micobacteria afecta los nódulos linfáticos cervicales anteriores, suele ser unilateral, tiene a su principal "blanco" a quienes tienen entre 1 y 4 años de edad y predomina en invierno. Los infantes con mayores problemas dan positiva las pruebas de tuberculina, lo que complica el diagnóstico, desviándolo hacia tuberculosis, y obligando a la realización de ensayos de liberación de IFN- γ , cuyos resultados no son positivos en caso de patologías ocasionadas por el MAC; la mayor parte de los niños presenta crecimiento de las dimensiones del cuello, sin síntomas de enfermedad sistémica o afectación en otros órganos y, a falta de tratamiento, los nódulos linfáticos pueden recuperar su tamaño normal, aunque ocasionalmente supuran, erosionando la región hasta las capas superiores de la piel y propiciando la formación de pústulas y cicatrices.⁴⁹

Cuadros extrapulmonares focales al margen de los nódulos linfáticos son relativamente raros, si bien son reportados cada vez más, destacando los musculares y los cutáneos. En particular, el MAC provoca tenosinovitis crónica en mano o brazo, con endurecimiento, hinchazón y dolor en toda la extremidad. Los síntomas sistémicos son muy poco comunes y los estudios de laboratorio suelen no revelarlos, por lo que los pacientes reciben diagnósticos tardíos y múltiples inyecciones de corticoesteroides que

exacerban la patología. Los cultivos de biopsias sinoviales resultan esenciales, aunque frecuentemente se observan lesiones granulomatosas sin bacilos ácido-alcohol resistentes.³⁷

Además de tenosinovitis, el MAC puede ocasionar artritis séptica y osteomielitis, las cuales son muy raras y sólo involucran a individuos inmunocomprometidos o a quienes han padecido algún trauma en el área implicada; en la denominada bursitis del olecranon, situada entre los huesos y la piel de los codos, se carece de dolor o hinchazón y ambos signos son muy leves. La enfermedad cutánea por estas micobacterias es crónica y progresivamente lenta, transcurriendo entre 4 meses y 10 años para diagnosticarse, requiriéndose cultivos de las biopsias.⁹

h) El MAC en el marco del VIH/SIDA

h.1. Enfermedad pulmonar: colonización *versus* enfermedad

Los padecimientos originados en el parénquima pulmonar no son comunes entre los pacientes con SIDA. Sin embargo, en estudios prospectivos se ha revisado si la colonización intestinal o pulmonar con el MAC podría predecir enfermedades subsecuentes por el microorganismo. En uno de ellos se observó que, en individuos con menos de 50 CD4, se llegaba a alcanzar un 67% que presentaba MAC en la expectoración o desarrollaba padecimiento pulmonar dentro del siguiente año. Cabe señalar, no obstante, que entre

quienes desarrollaban la afección, sólo la tercera parte se relacionaba anteriormente con expectoraciones positivas, según cultivos y baciloscopía.¹⁵

En general, la tuberculosis representa la mayor preocupación de un médico que recibe reportes de BAAR en la expectoración de un paciente con SIDA; por su parte, una notificación de MAC sólo inquieta como una posibilidad futura de diseminación. Evidentemente, la tuberculosis también es considerada como una amenaza inminente para el enfermo y para sus familiares, compañeros de trabajo o internos en el hospital.⁶⁸

En entornos en donde se dispone de terapia anti-retroviral altamente activa (HAART), el costo-efectividad de checar la existencia de MAC en las expectoraciones y en la materia fecal suele ser eclipsado por la urgencia y los beneficios de dar inicio a la terapia, proponiéndose por parte de algunos autores que al pensar en el VIH también se estaría actuando contra el MAC. Evidentemente, cuando el régimen resulta inefectivo por multidrogo-resistencia de la cepa de VIH o porque ocurra un preocupante retraso en la recuperación en la cuenta de linfocitos CD4, la inclusión de las medidas profilácticas anti-MAC está claramente indicada y son particularmente convenientes.³⁰

i) Enfermedad diseminada por el MAC

Inicialmente, se generó toda una amplia discusión sobre si el MAC podía ser responsable de los síntomas y eventuales decesos que ocurrían entre los pacientes que padecían de SIDA, aun cuando estas micobacterias fueran aisladas con relativa facilidad a partir de muestras de nódulos linfáticos, médula ósea, expectoración y diversos órganos, sobre todo cuando se trataba de individuos que se encontraban en los estadios finales de la enfermedad. Al parecer, el desacuerdo se originaba en el hallazgo de otros agentes patógenos, tales como citomegalovirus, así como en la escasez de signos de inflamación granulomatosa típica de las micobacteriosis; sin embargo, cuando los autores utilizaron los nuevos medios de cultivo líquidos para efectuar la búsqueda de los responsables en sangre, encontraron que los pacientes resultaban casi uniformemente micobacterémicos, reflejando la gravedad y naturaleza de la infección.

De esa manera se pudo aclarar que la enfermedad por el MAC era una de las entidades clínicas que podían ocasionar el evento final conocido como síndrome de adelgazamiento patológico. En un intento por determinar el impacto del MAC en el deterioro inmune generalizado durante la fase avanzada del SIDA, un grupo de investigadores realizó sus estudios utilizando como controles a pacientes con un episodio de neumonía por *Pneumocystis carinii*, cuyas muestras clínicas carecían de micobacterias; en este sentido, se

observó que la supervivencia resultó más corta (107 días) entre quienes se identificaba a *P. carinii* y enfermedad por MAC, al compararla con la de los enfermos cuyas muestras contenían al protozoo pero no a integrantes de este complejo ácido-alcohol resistente (275 días). Otros trabajos confirmaron los resultados anteriores y complementaron la información, consignando que también gravitaba la falta de terapia anti-retroviral, el nivel de anemia y la ausencia de tratamiento antimicobacteriano.

Otro estudio logró definir que el impacto de la enfermedad por MAC, en cuanto a la supervivencia entre pacientes con SIDA (todavía en la Era de la pre-HAART o pre-terapia anti-retroviral altamente activa), confirmó las observaciones anteriores, al encontrarse que los pacientes con DMAC tenían mayor probabilidad de morir, a diferencia de quienes recibían tratamiento antimicobacteriano (con una supervivencia de 139 días *versus* 263 días, respectivamente).

Clínicamente, los pacientes con SIDA que también padecen de DMAC experimentan, en forma persistente, fiebres elevadas, intensos sudores nocturnos, pérdida de peso, anorexia, fatiga y diarrea asociada a cólicos abdominales. Las anomalías encontradas en el laboratorio reflejan la naturaleza diseminada de la enfermedad, con anemia profunda, neutropenia o trombocitopenia y la elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina. Ya sea por el mejoramiento en el diagnóstico o por terapia anti-retroviral concurrente,

dichas anomalías pueden ser menos comunes entre los pacientes con detección reciente de DMAC que en quienes se ha diagnosticado SIDA desde hace algún tiempo. Las autopsias practicadas a 44 personas que fallecieron por micobacteremia mostraron que el 70% también presentaba infección por MAC en otros órganos y que esto se asociaba a valores muy elevados de enzimas hepáticas.^{21, 69}

La anemia profunda acompaña frecuentemente a individuos con SIDA y DMAC, pero las cantidades de otras líneas celulares en sangre suelen permanecer dentro de valores normales. De la misma manera, la médula ósea y los niveles de eritropoyetina no muestran diferencias entre los enfermos con SIDA, con o sin DMAC; sin embargo, las células mononucleares producen menor cantidad de colonias y el suero de quienes padecen de DMAC resulta marcadamente inhibitorio para los progenitores eritroides, a diferencia de los pacientes con SIDA sin DMAC.²⁹

En un estudio en el que se buscaba algún modelo que predijera la DMAC en personas con VIH, se encontró que entre quienes tenían cuentas sanguíneas de CD4 menores a 50 células/mL, podría haber tres diferentes predictores de DMAC: fiebres elevadas durante más de 30 días en los últimos tres meses; hematocrito menor a 30%; y una concentración de albúmina sérica menor a 3 g/dL.⁴⁹

j) Consideraciones diagnósticas

El diagnóstico de la enfermedad pulmonar debida al MAC puede resultar difícil, debido a que los signos y síntomas son leves e inespecíficos; en tal contexto, es indispensable la suma de los datos clínicos, radiológicos y microbiológicos. La Sociedad Torácica Americana revisó diversos criterios diagnósticos en 2007, los cuales hacen énfasis en la importancia de establecer la cronicidad de la sintomatología, asociándola a evidencias microbiológicas o radiológicas de daño en el parénquima. Desafortunadamente, esos criterios fueron determinados por expertos que consideran que los estudios clínicos son absolutamente necesarios para evaluar su validez.¹¹

Criterios para establecer el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MNT, según la Sociedad Torácica Americana (2007):¹¹

1. Criterio clínico:

- Síntomas pulmonares, con opacidades características de nódulos o cavidades detectados por placas radiográficas de tórax, o bien, bronquiectasis multifocal con múltiples nódulos pequeños evidenciada mediante Tomografía Computarizada (CT) de alta resolución.

- Exclusión apropiada de otros padecimientos.

2. Criterios microbiológicos:

- Cultivos positivos de al menos dos muestras de expectoración o extensiones teñidas para BAAR, o
- Cultivo positivo de al menos un lavado bronquial, o
- Detección de las características histopatológicas (inflamación granulomatosa con BAAR) en biopsias transbronquiales o pulmonares, así como cultivo positivo de MNT.

Otras formas de diagnosticar padecimientos por estos microorganismos incluyen a algunas pruebas inmunológicas; por ejemplo, un grupo de investigadores japoneses ha estudiado un ensayo inmunoenzimático que detecta anticuerpos séricos dirigidos contra antígenos glucopéptidos lipídicos específicos de MAC, encontrando que dichos anticuerpos declinan al irse obteniendo reacciones negativas en los cultivos de expectoración. Un grupo diferente encontró que los anticuerpos séricos anti-lípidos de MAC podían diferenciar entre la neumonía tuberculosa y la causada por este complejo de MNTs. No obstante, este tipo de pruebas aún se encuentra en estudio.¹⁶

k) Tratamiento

El MAC es resistente a numerosos antibióticos, por lo que la terapia de las enfermedades que ocasiona al humano se considera especialmente complicada, dada lo prolongada y reactiva que resulta contra otros medicamentos que suelen usarse por pacientes vulnerables que padecen otras afecciones en forma concomitante.^{2, 20, 29, 47}

Los agentes con utilidad probada o cuyo potencial es importante para la erradicación de MAC son encabezados por macrólidos tales como la claritromicina y azitromicina, a los cuales se aconseja administrar junto con otros antibióticos o drogas antimicobacterianas, para tratar de evitar la aparición de alguna clona resistente. Evidentemente, es necesario monitorear la condición del individuo para detectar daños mayores por efectos colaterales y toxicidad por actividad prolongada.¹¹

Otros agentes que suelen emplearse incluyen al etambutol, rifamicina, amikacina, estreptomina, ciprofloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, clofazimina, Linezolid, mefloquina y telitromicina.²⁹

Cabe señalar que el uso de pruebas de susceptibilidad resulta controversial, ya que la reproducción in vivo de lo que se observa in vitro sólo se ha demostrado para macrólidos y, en el ratón, los tratamientos con claritromicina

para erradicar a las cepas resistentes a dicho antibiótico no dan lugar a micobacteremia o ésta ocurre a bajos niveles.

En EUA, el Comité Nacional para Estándares del Laboratorio Clínico propone que las pruebas de susceptibilidad para MAC sólo debe realizarse con macrólidos y únicamente cuando ha sucedido lo siguiente:

- ✓ El paciente ha recibido previamente terapia con macrólidos.
- ✓ El paciente desarrolló bacteremia por MAC mientras recibía profilaxis con macrólidos.
- ✓ El paciente experimenta una recaída de la enfermedad por MAC mientras es tratado con macrólidos.
- ✓ Se sospecha de desarrollo de resistencia durante la terapia con macrólidos.

Sin lugar a dudas, las pruebas de susceptibilidad deben ser realizados en laboratorios cuyo personal cuenta con una importante experiencia en este tipo de ensayos, ya que la reproducibilidad resulta menor cuando los analistas carecen de expertos.

k.1. Tratamiento en personas con SIDA

El componente más relevante del tratamiento de infección diseminada en individuos con SIDA en niveles avanzados, consiste en el control de la enfermedad subyacente por el VIH. La media de supervivencia entre los pacientes con SIDA que recibían tratamiento anti-MAC en la era previa a la terapia antiviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés) era sólo de 8.6 meses; sin embargo, a partir de la introducción del HAART, la sobrevivencia después de diagnosticada la enfermedad por MAC ha mejorado significativamente gracias a la claritromicina (o la azitromicina), administrada junto con etambutol. Este último disminuye la persistencia de cepas que logran adquirir susceptibilidad al macrólido.^{11, 65}

Algunos médicos emplean una tercera droga, sobresaliendo la rifabutina, ya que ésta ha mejorado los resultados terapéuticos, empleándose con claritromicina y etambutol, lo que ha disminuido el desarrollo de uveítis.

Otra opción como tercera droga es el uso de fluoroquinolonas, en particular las nuevas moxifloxacina y gatifloxacina.

Otros compuestos han mostrado in vitro actividad anti-MAC; por ejemplo, el IFN- γ , empleado como terapia complementaria fue utilizado en dos pacientes infectados por VIH con enfermedad diseminada por MAC, pero sólo produjo

una mejoría clínica transitoria. Así mismo, la adición de linezolid y mefloquina mostró in vitro actividad anti-MAC y la adición de ambas a la claritromicina, moxifloxacina, etambutol y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), resultó exitosa en el tratamiento de un paciente que padecía de enfermedad diseminada por MAC y leucemia linfocítica crónica.

El GM-CSF aumenta la fagocitosis y la inactivación de MAC dentro del macrófago, tanto in vivo como in vitro, y se empleó exitosamente en un individuo con SIDA. La enfermedad diseminada por MAC es muy rara en pacientes VIH seronegativos, pero en general se considera razonable el uso de los mencionados regímenes terapéuticos en esta reducida población.

En personas con SIDA llega a ocurrir el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, por sus siglas en inglés), el cual se refiere a que el tratamiento anti-retroviral llega a originar alguna recuperación en la cantidad de células CD4, fenómeno que desencadena una severa respuesta inflamatoria contra otros invasores, tales como el MAC, *M. tuberculosis*, *Pneumocystis*, citomegalovirus, etc., la cual agrava la condición del individuo. A este respecto, aún se estudian posibles regímenes terapéuticos para neutralizar al MAC, combinando las drogas antes señaladas, con corticoesteroides, si bien se ha observado que el tratamiento se extendería por alrededor de 5 años.³⁰

III. *Mycobacterium fortuitum*

a) Generalidades

La historia de las especies de micobacterias de crecimiento rápido (RGM) se remonta a los primeros años del siglo XX, cuando se logró el primer aislamiento de *Mycobacterium chelonae* a partir de los pulmones de dos tortugas de mar; sin embargo, siguió dándosele relativamente poca importancia hasta casi 50 años después, al reportarse una especie muy relacionada, denominada *Mycobacterium abscessus*, uno de los principales agentes etiológicos de patologías en la piel y tejidos blandos del humano.

Anteriormente, en 1905, *Mycobacterium fortuitum* había sido detectado en ranas, por lo que inicialmente se le dio el nombre de *M. ranae*; empero, en 1938, da Costa Cruz le asignó su nombre actual al aislarlo de abscesos de la piel de un individuo al que se le habían inyectado vitaminas por vía cutánea.⁵⁸

Estudios taxonómicos tempranos basados en análisis fenotípicos concluyeron que las especies *M. chelonae* y *M. fortuitum* estaban constituidas por varias subespecies (*M. chelonae* subsp *chelonae* y *M. chelonae* subsp *abscessus*) o variantes biológicas (*M. fortuitum* var *fortuitum*, *M. fortuitum* var *peregrinum* y *M. fortuitum* var tercer complejo) pero, más recientemente, mediante pruebas de hibridación DNA-DNA y a través de secuenciación del rRNA 16S, se

comprobó que las anteriores variantes y subespecies correspondían realmente a especies independientes.⁵⁸

En la actualidad, además de *M. fortuitum*, se reconoce a las especies *M. chelonae*, *M. immunogenum* y *M. abscessus* como RGM, pero este amplio grupo es dividido en seis grupos taxonómicos, de acuerdo con su pigmentación y la genética relacionada: el de *M. fortuitum*, el de *M. chelonae*, el de *M. abscessus*, el de *M. smegmatis* (*M. smegmatis* y *M. goodii*), el de *M. mucogenicum*, el de *M. mageritense*/*M. wolinskyi* y el de RGM pigmentadas. De esta forma, hasta ahora existen más de 70 especies reconocidas, las que representan aproximadamente el 50% de todas las especies de *Mycobacterium*; así mismo, dentro de las RGM, las tres especies patógenas más importantes desde el punto de vista clínico son *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*, las cuales rebasan el 80% de los aislamientos clínicos, aun cuando desde 2004 han sido reconocidas más de 19 nuevas especies.³³

b) Rasgos epidemiológicos

Las RGM son ubícuotas en el medio ambiente y las infecciones causadas al humano por estas bacterias se han reportado en todo el mundo, al tiempo que se les continúa aislando fácilmente a partir del suelo en las diferentes regiones geográficas.

En EUA, se les reconoce como patógenos frecuentes, sobre todo en la zona sur, considerándose que la mayoría de los casos corresponde a afecciones de la piel, los tejidos blandos y los huesos, las cuales aparecen comúnmente después de que las personas han sufrido eventos traumáticos después de caminar o correr largas distancias (con una resultante separación de uñas) y de caer o de experimentar accidentes en motocicleta o atropellamientos que desembocan en fracturas expuestas. El reservorio relacionado con las enfermedades pulmonares continúa siendo desconocido.¹

Recientemente, las RGM también se han asociado a infecciones en los pies, involucrando a *M. fortuitum*, a *M. mageritense* o a la nueva especie *M. cosmeticum*, debido a los tratamientos de uñas que se efectúan con material contaminado, al empleo de jacuzzis y baños para los pies, y a que los pacientes resultan usuarios constantes de salones en los que se realiza pedicure, con infecciones persistentes y hasta algunos furúnculos que se sitúan debajo de las uñas; la patología podría sobrevenir vía los microtraumas originados por el rasurado de las piernas anterior al pedicure y/o como consecuencia de contaminación del agua utilizada en baños para pies, lo que tendría lugar debido a la falta de limpieza e higiene de las herramientas y vasijas empleadas.¹⁹

c) Patología

c.1. Infecciones asociadas a terapias anti-TNF- α

En los últimos años se han reportado terapias contra la tuberculosis y las infecciones por MNT, las cuales se basan en la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); sin embargo, es preciso señalar que los pacientes que reciben tratamientos anti-TNF- α corren un alto riesgo de sufrir reactivación de la tuberculosis.²⁷

En una revisión reciente, la FDA identificó 239 posibles casos de enfermedad por MNT relacionados con terapias de inmunodepresión que incluían la aplicación de infliximab, etanercept o adalimumab, para tratar la artritis reumatoide. En el estudio se observó que las infecciones causadas por el complejo *M. avium* (MAC) fueron las reportadas más frecuentemente, y que 20 de 105 casos (20%) implicaban a *M. fortuitum*, *M. chelonae* o *M. abscessus*.³⁵

c.2. Enfermedad nosocomial por RGM

La exposición al agua de la red de abastecimiento (agua de la llave) parece representar el principal factor de riesgo para adquirir enfermedades nosocomiales por MNT, aunque los principales brotes de infección intrahospitalaria también se han venido asociando epidemiológicamente al

agua implicada en las soluciones químicas, al agua destilada, al hielo y al agua helada.⁶¹

Un estudio efectuado en centros de hemodiálisis de los EUA mostró que el 55% de los abastecimientos de agua estaban contaminados con micobacterias, entre las cuales las de crecimiento rápido eran las más comunes. Las biopelículas de MNT parecen formarse en las tuberías y las llaves del agua, con cifras de hasta 90%; en comparación con las bacterias de vida libre, las biopelículas de MNT resultan más resistentes a los componentes utilizados para el tratamiento del agua, lo que aumenta su persistencia en este indispensable líquido.³⁸

La utilización de la electroforesis en gel y de las reacciones en cadena de la polimerasa han hecho posible lograr una identificación más confiable de las RGM, mejorando notablemente los resultados de las investigaciones de los brotes que se presentan, llegándose a relacionar fácilmente a las cepas encontradas en el agua con las que se aíslan a partir de las muestras provenientes de los enfermos.²⁴

Las soluciones químicas de las que el agua forma parte también son fuente esporádica de infecciones debidas a *M. fortuitum*, *M. chelonae* o *M. abscessus*, incluidas las que se asocian a la inserción de catéteres, colocación de *bypass* cardíacos, mamoplastías, inserción de prótesis

diversas, implantes de lentes y colocación de caderas o rodillas artificiales y dispositivos metálicos empleados para estabilizar huesos fracturados. En todos los casos anteriores resulta necesario extraer el dispositivo o prótesis que se haya colocado previamente y administrar los antibióticos adecuados, para tratar exitosamente el cuadro patológico.^{19, 43, 53}

Desde hace más de 30 años se han reportado brotes que implican a RGM y, desafortunadamente, éstos eventos epidémicos continúan representando un serio problema de salud pública. Algunos en los que el agente causal identificado fue *M. abscessus* han sido publicados por Villanueva en Colombia, Zhibang en China, Kim en Corea y Tiwari y Galil en EUA.

Las infecciones causadas por especies de RGM, destacando *M. fortuitum*, *M. chelonae* y, más recientemente, *M. immunogenum*, parecen tener una especial relación con los actuales procedimientos de cirugía cosmética, tales como la liposucción, el aumento en las dimensiones del busto y la mesoterapia; así mismo, la acupuntura, la laparoscopia y la endoscopia también han dado lugar a brotes importantes por estos microorganismos.^{19, 43,}

53

c.3. Infecciones asociadas al cateterismo

Éstas figuran entre las enfermedades más frecuentes por RGM desde los 1990s y se manifiestan como bacteremias ocultas, hepatitis granulomatosa, infiltrados pulmonares sépticos e infecciones originadas en el interior del catéter o en el sitio de su terminación dentro del organismo del paciente, sobre todo cuando dichos dispositivos plásticos han permanecido insertados durante medio año o más; en este caso destacan los catéteres empleados para diálisis de previos procesos de peritonitis o hemodiálisis, del ducto nasolagrimal y de las derivaciones ventriculoperitoneales.⁹

En los casos anteriores, las septicemias representan el cuadro patológico que se presenta más comúnmente y, aunque *M. fortuitum* es la especie que las causa con mayor frecuencia, también se ha aislado a otras RGM.⁹

c.4. Infecciones cutáneas diseminadas

Se han descrito enfermedades cutáneas de dos tipos. En el primero de ellos aparecen lesiones nodulares múltiples no tan cercanas entre sí, las cuales drenan material supurativo en una o más extremidades; éstas ocurren muchas veces en pacientes con enfermedades crónicas que requieren largas terapias con esteroides y resultan más molestas que peligrosas, destacando *M. chelonae* como agente etiológico. La patología es de mayor incidencia entre quienes recibieron algún trasplante o padecen de artritis reumatoide u otros

desórdenes inmunológicos y entre los esteroides más relacionados figura la prednisona en dosis diarias de 5 a 10 mg.⁴³

El segundo tipo de enfermedad cutánea diseminada aparece en pacientes con trastornos rápidamente fatales, tales como leucemias incontroladas y linfoma y tiende a ser sistémica con cultivos positivos de sangre y médula ósea. Por lo general, el agente causal es *M. abscessus* y se asocia a permanencia prolongada de catéteres.¹⁹

c.5. Infecciones pulmonares crónicas

Éstas también se asocian con mayor frecuencia a *M. abscessus* y afectan con mayor regularidad a ancianas no fumadoras que padecen tos y fatiga. La tomografía computarizada de alta resolución del pecho revela bronquiectasia y pequeños nódulos menores de 5 mm que implican a la mitad de un lóbulo pulmonar; la enfermedad tiende a ser de progreso lento, de baja morbilidad, con hemoptisis o no y la fiebre se incrementa con la gravedad del cuadro.⁷⁰

Por su parte, *M. fortuitum* predomina en individuos con acalasia (defecto del músculo liso del esófago que impide que el alimento pase al estómago) y vómito crónico, quienes manifiestan un síndrome respiratorio relativamente agudo, asociado a fiebre, leucocitosis e infiltrados alveolares.⁷⁰

Histológicamente, suele presentarse una neumonía lipóide que puede representar uno de los principales riesgos.

Finalmente, *M. abscessus* también se ha observado en pacientes con fibrosis quística que desarrollan cuadros pulmonares crónicos, provocando cuadros típicos con fiebre, capacidad respiratoria disminuida y hemoptisis; en algunos casos, la infección por esta especie sucede a la ocasionada inicialmente por *Pseudomonas aeruginosa*.⁶⁴

c.6. Infecciones del sistema nervioso central (SNC)

La cantidad de casos en los que las RGM desencadenan afecciones del SNC es realmente pequeña e incluye aquellos que se asocian a infecciones por sondas, catéteres u otros dispositivos plásticos cuyo uso sucede a accidentes diversos, disectomía lumbar, otitis media crónica, abscesos cerebrales, mastoiditis crónica, infección de heridas profundas, etc. La mayoría de los casos se deben a *M. fortuitum*.¹

c.7. Infecciones oculares

M. chelonae y *M. abscessus* destacan entre los principales agentes etiológicos de infecciones oftálmicas, lo cual suma a estos microorganismos en la lista constituida por *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*,

Streptococcus pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa* y *Moraxella catarrhalis*, entre algunos otros.⁴⁴

d) Identificación de RGM en el laboratorio

d.1. Métodos fenotípicos

La identificación fenotípica del complejo *M. fortuitum* y de las especies *M. chelonae* y *M. abscessus* se basaba principalmente en cultivos obtenidos en menos de 7 días, en la observación de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), en la morfología colonial con ausencia de pigmento y en las pruebas de arilsulfatasa positivas en 3 días; sin embargo, recientemente se ha establecido que no es posible lograr la plena identificación de las especies sin la aplicación de pruebas moleculares, lo cual también resulta determinante para la estructuración adecuada de los regímenes terapéuticos.

Además, se coincide en afirmar que la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), técnica que implica a los ácidos micólicos de estos microorganismos, sólo es accesible para laboratorios de referencia y únicamente identifica confiablemente a algunas especies, ya que separa a las micobacterias en complejos o grupos, pero carece de la especificidad necesaria para diferenciar a cada especie.

d.2. Métodos moleculares

d.2.1. RFLP

El análisis del polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP) de determinados genes “blanco” tales como el *hsp65*, es ampliamente utilizado en los grandes laboratorios de referencia; en este caso, el uso de PCR seguida por RFLP está dirigido a una porción de 441 pares de bases (denominada fragmento Telenti) de la proteína de *shock* térmico de 65 kD, la cual se ha demostrado que resulta única en cuanto a los patrones de fragmentos de restricción que reditúa para el caso de cada una de las especies más comunes de RGM.^{40, 41}

Evidentemente, será necesario implementar algunas modificaciones a esta tecnología para su adecuada adaptación en los laboratorios clínicos, ya que parece la de mayor valor para ser empleada en la diferenciación de especies, previa obtención de los resultados presuntivos mediante pruebas fenotípicas o de otra índole. No obstante, habrá que validarla en cada laboratorio en que se pretenda implementar su uso, aplicando para ello micobacterias “tipo” que permitan elaborar una apropiada base de datos.^{40,41}

d.2.2. Secuenciación del gen rRNA 16S

Desde el advenimiento de la tecnología molecular, el “blanco” primario de los estudios taxonómicos de corte molecular ha sido el gen que codifica para el rRNA 16S, ya que éste suele ser diferente en la mayoría de las especies bacterianas. El mencionado gen se compone aproximadamente de 1,500 nucleótidos muy conservados y se divide en 2 regiones: A y B, las cuales representan sus 2 principales secuencias.⁵²

Por lo que se refiere a la identificación de especies micobacterianas, la secuenciación de la región A parece ser la de mayor valor, en virtud de que contiene a la mayoría de secuencias variables “específicas de especie” o “secuencias firma”. Cabe mencionar que todas las RGM sólo contienen una copia de ese gen, exceptuando a *M. chelonae* y *M. abscessus* que suelen presentar 2 copias; generalmente, los integrantes del género *Mycobacterium* se encuentran estrechamente relacionados entre sí y únicamente difieren en algunos pares de bases.⁵²

Si bien la secuenciación comercial ha beneficiado a numerosos laboratorios, secuenciar un segmento de DNA continúa siendo complejo y costoso para la mayoría de los laboratorios clínicos, exceptuando a los que analizan grandes cantidades de muestras y cuentan con personal debidamente capacitado. Por tal motivo, los laboratorios medianos y pequeños deben establecer convenios

con los de referencia, a fin de que su trabajo diagnóstico conserve un buen estándar de calidad.⁴¹

d.2.3. Secuenciación del gen *hsp65*

El gen que codifica para la proteína del *shock* térmico de 65 kD también presenta regiones hipervariables cuyas secuencias pueden ser utilizadas con fines de identificación de especie; no obstante, debe considerarse que es indispensable procesar todo el segmento y que la prueba es adecuada para diferenciar a *M. abscessus* y *M. chelonae*, las cuales sólo difieren en 3 pares de bases de las primeras 500 y en casi 30 de las que integran el fragmento Telenti.⁴⁰

d.2.4. Secuenciación del gen *rpoβ*

Este gen se encuentra como copia única, codifica para la subunidad β de la RNA polimerasa y ha sido utilizado recientemente para llevar a cabo la identificación de RGM, incluyendo a varias de las nuevas especies. El método tiene ventajas sobre la secuenciación del gen del rRNA 16S ya que, en este último caso, las regiones sin delección o inserción normalmente resultan insuficientes para secuenciar en ambas direcciones al mismo tiempo.⁴⁰

d.2.5. Sondas de ácido nucleico

La única prueba con sondas que se emplea para identificar a RGM está basada en la biotilación del DNA obtenido por PCR, como resultado de la previa amplificación de la secuencia que separa a los genes que codifican para la 16S y la 23S; dicha secuencia es hibridizada por sondas inmovilizadas que se localizan como líneas paralelas sobre una tira de membrana. De esta manera, se puede identificar a una gran variedad de especies con una sola reacción, sin que se requiera una sonda específica para cada especie; no obstante, puede manifestarse alguna reactividad cruzada dentro del grupo *M. fortuitum*, al margen de la desventaja que representa el hecho de que esta metodología no permite diferenciar entre *M. chelonae* y *M. abscessus*.⁵²

e) Susceptibilidad a los antimicrobianos y tratamiento

Los actuales regímenes terapéuticos destinados al tratamiento de las enfermedades ocasionadas por RGM se basan en pruebas de susceptibilidad realizadas *in vitro*, por lo que es claro que los aislamientos que resultan resistentes a las drogas antituberculosas de primera elección deben enviarse a laboratorios especializados.

Las nueve drogas más comunes deben incluirse en las pruebas, incluyendo amikacina, cefoxitina, imipenem, sulfametoxazol o trimetoprim-sulfametoxazol,

claritromicina, ciprofloxacina, doxiciclina, linezolid y tobramicina, esta última sólo para cepas identificadas como *M. chelonae*. En general, los aislamientos de los grupos *M. fortuitum*, *M. smegmatis* y *M. mucogenicum*, son las micobacterias más susceptibles entre las especies relacionadas más frecuentemente con casos clínicos.²⁹

La claritromicina inhibe *in vitro* a casi todas las cepas de *M. chelonae* y *M. abscessus* y al 80% de las de *M. fortuitum*, en concentraciones de 4 µg/mL durante 3 días; sin embargo, el grupo *M. smegmatis*, *M. houstonense* y *M. mageritense* resultan resistentes a los macrólidos por ese mismo tiempo. Las MICs observadas para varias especies de RGM quedan en el rango de susceptibilidad a este grupo de antibióticos cuando se les incuba por 3 días, pero llegan a desarrollar resistencia cuando la incubación se extiende a 14 días, principalmente *M. fortuitum* y *M. abscessus*, a través de la activación de genes tales como el *erm39* y el *erm41*, respectivamente, que codifican para metilasas que agregan grupos metilo a los sitios de unión de la eritromicina en el rRNA 23S.¹¹

Entre el nuevo grupo de antibióticos clasificado como oxazolidinonas, el linezolid ha mostrado actividad contra *M. fortuitum* y *M. chelonae*, por lo que este antimicrobiano se utiliza en el tratamiento de enfermedades causadas por RGM, incluidas las especies que adquieren resistencia mutacional contra

claritromicina, exceptuando a algunas cepas de *M. abscessus* cuya resistencia varía notablemente.²⁹

Finalmente, la cigeciclina, un nuevo derivado de la minociclina, ha redituado excelentes resultados *in vitro*, con MICs menores a 1 µg/mL para todas las cepas de RGM que se han probado. No obstante, aún no se han propuesto concentraciones y cantidad de dosis para humanos afectados por RGM.

En concreto, la terapia de las enfermedades por RGM no ha sido establecida bajo parámetros claros, exceptuando a la claritromicina para infecciones por *M. chelonae* y las recomendaciones actuales se basan en los resultados individuales y grupales que cada hospital ha obtenido.

Las mutaciones que las RGM desarrollan durante el tratamiento representan una gran preocupación, sobre todo cuando se trata de drogas que actúan al nivel ribosomal, tales como la claritromicina y amikacina usadas para erradicar a *M. chelonae* y *M. abscessus*. Por tal motivo, es conveniente combinar el uso de antimicrobianos en forma parenteral hasta el mejoramiento de la condición del paciente y, a continuación, seguir la terapia con agentes terapéuticos administrados por vía oral hasta completarse 6 meses. Aunque en la mayoría de los casos los cultivos resultan negativos a las 6-8 semanas de iniciado el tratamiento, éste debe continuar hasta los 4-6 meses dependiendo de la gravedad. El drenaje de los abscesos y el debridamiento quirúrgico del tejido

afectado son particularmente importantes y la terapia de la enfermedad pulmonar por *M. abscessus* está condicionada por la complejidad y toxicidad de los antibióticos intravenosos, tales como amikacina e imipenem.^{11, 29}

IV. *Mycobacterium kansasii*

a) Generalidades

M. kansasii debe su nombre al hecho de que fue aislado por vez primera en la Ciudad de Kansas, EUA, por Buhler y Pollack en 1953, caracterizándolo como una especie que producía colonias amarillas cuando se le incubaba en presencia de luz, fenómeno que se debía a la deposición de un beta-caroteno al que se denominó fotocromicidad. Como ya se ha señalado, lo anterior originó uno de los cuatro grupos de Runyon, que abarca únicamente a las micobacterias no tuberculosas.⁴

Tiempo después, la especie fue reconocida como una de las más frecuentes causantes de enfermedad pulmonar en EUA y Europa, aunque también se le clasificaba como agente causal de padecimientos extrapulmonares y de infección diseminada, lo que hacía pensar que era la MNT más virulenta, situación que se confirmaba por la gran cantidad de aislamientos a partir de muestras clínicas.³⁶

A diferencia de otras MNT, a *M. kansasii* no se le detecta comúnmente en fuentes de agua natural ni en el suelo, ya que su principal reservorio parece ubicarse en el agua potable. La infección es adquirida probablemente a través de aerosoles, con baja contagiosidad en zonas endémicas y la transmisión

“persona a persona” parece no ser importante, a pesar de dos reportes de enfermedad entre familiares, ya que se concluyó que estos casos esporádicos tenían que ver más con la alta susceptibilidad de los individuos afectados.

b) Rasgos epidemiológicos

Generalmente, la versión sobre el contagio del microorganismo debido a su manipulación y cultivo dentro del laboratorio tampoco es aceptada, argumentándose que este evento podría tener lugar por la colonización previa del personal o por la contaminación previa en las instalaciones.

La incidencia de *M. kansasii* varía de una región a otra, como lo demuestra el hecho de que en EUA destaca en las partes del centro y el sur y, en Europa, la mayor parte de las afectaciones ocurre en Inglaterra, España y la República Checa; además, en Japón, Sudáfrica y Brasil se han reportado altas incidencias, originando que algunos autores propongan su frecuencia como resultado de la industrialización; esta sugerencia adquiere relevancia porque diversas publicaciones subrayan una predominancia en zonas urbanas o su franca asociación a la minería, lo cual no se ha logrado demostrar claramente, ya que el análisis de muestras clínicas en donde se busca a este microorganismo no se realiza de forma generalizada en las regiones subdesarrolladas o rurales.³⁶

Las estaciones y cambios climáticos no se han logrado asociar a la frecuencia de *M. kansasii*, aunque sí parece haber una estrecha relación de ésta con los enfermos de SIDA: los índices anuales de las infecciones en pacientes seropositivos llegan a alcanzar tasas de 532 por cada 100,000 individuos, comparadas con las de 0.5 por 100,000 que se estimaban antes de la epidemia de SIDA. Sin embargo, a diferencia de lo observado en otras MNTs, tales como *M. xenopi* y *M. avium*, su crecimiento no ha alcanzado tan elevadas incidencias conforme han venido pasando los años.¹⁵

c) Principales características microbiológicas

M. kansasii es un bacilo ácido-alcohol resistente de lento crecimiento, capaz de desarrollar eficazmente en diversos medios que incluyen al caldo BACTEC, agar Middlebrook 7H10 y Lowenstein Jensen, aunque el tiempo de incubación que se requiere suele prolongarse hasta por seis semanas. Sus colonias son suaves o rugosas y presentan la coloración amarilla característica de su fotocromogenicidad, aunque en incubaciones prolongadas van adquiriendo un tono naranja rojizo.

Al microscopio, esta especie suele presentar bacilos un tanto más grandes y anchos que *M. tuberculosis*, pudiéndosele identificar con base en su morfología colonial, pruebas bioquímicas o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), aunque más recientemente también se ha logrado

desarrollar una prueba molecular con sondas marcadas de DNA, disponible comercialmente.⁷¹

El análisis molecular ha permitido detectar 5 subtipos de *M. kansasii*, entre los cuales el subtipo I es responsable de la mayoría de los casos de infección humana en EUA, Europa y Japón, lo que cual sugiere una virulencia conservada y cepas con iguales genotipos en infecciones que afectan al humano.⁴⁶

d) Manifestaciones clínicas

d.1. Enfermedad pulmonar

La infección neumónica por este microorganismo se presenta con una sintomatología clínica indistinguible de la tuberculosis pulmonar, con una duración de varios meses antes de ser diagnosticada confiablemente y destacando la tos, dolor en el pecho, hemoptisis y disnea; por tal motivo, es común que la diferenciación del síndrome ocurra de manera accidental mediante radiología.⁵⁴

Por su parte, la enfermedad diseminada no es común en pacientes sin VIH/SIDA y usualmente se asocia a inmunodepresiones, en pacientes de diversas edades, con un pico de la prevalencia entre los 50 y 70 años,

predominando en los varones; los análisis de los factores étnicos, raciales y socio-económicos no han dado lugar a observaciones consistentes.

Los individuos con enfermedad pulmonar por *M. kansasii* suelen asociarse a tabaquismo, EPOC, bronquiectasis concurrente y silicosis, siendo la especie aislada más frecuentemente entre quienes no padecen de tuberculosis. Otros aspectos predisponentes incluyen el abuso del alcohol, SIDA y cáncer, aunque los defectos específicos en inmunidad celular de la población VIH seronegativa no han podido ser identificados plenamente.⁶⁷

Las similitudes entre *M. tuberculosis* y *M. kansasii* han promovido varias comparaciones clínicas y radiológicas entre los especialistas, aunque los resultados no han logrado diferenciar clínicamente entre los cuadros patológicos relacionados con cada una de estas especies. Las observaciones no han sido consistentes, si bien se propone que mientras los pacientes con *M. kansasii* suelen padecer de algún padecimiento subyacente como EPOC, quienes sufren de tuberculosis pueden presentar una mayor variedad de causas o cuadros concomitantes que los comprometen inmunológicamente.

De acuerdo con lo anterior, la similitud de ambas patologías obliga al médico a apoyarse en estudios completos de laboratorio e imagenología que les permitan diferenciarlas con exactitud.

Por lo que se refiere a los individuos con SIDA, éstos presentan mayores tasas y más severidad de la enfermedad, lo que sin duda se asocia a muy bajas cantidades de linfocitos CD4, por lo general menores a 50 células por mm³ de sangre. Un trabajo realizado por Marras y cols, reveló que 92% de los cultivos positivos se obtienen en personas con SIDA y que las tasas de infección en enfermedad diseminada se han reducido a partir de la introducción de la HAART.^{15, 30}

d.2. Enfermedad extrapulmonar

La enfermedad extrapulmonar por *M. kansasii* es relativamente infrecuente en diversas zonas geográficas; en un extenso estudio efectuado por Kaustova y cols sólo se detectó un 0.6% de pacientes afectados por esta entidad clínica. Sin embargo, una encuesta llevada a cabo en Gran Bretaña arrojó una incidencia del 9%, incluyendo nódulos linfáticos, piel, músculo esquelético y tracto genitourinario.

A diferencia de otras micobacteriosis por MNT, *M. kansasii* es una causa poco frecuente de linfadenopatías y el síntoma predominante consiste en una inflamación poco dolorosa que se localiza en la región afectada, sin que confluayan otros signos evidentes. Contrastando con ello, las infecciones de piel y tejidos blandos se presentan con distintos resultados: en general, los individuos inmunocompetentes evidencian historias de lesiones cutáneas

recurrentes, mientras aquellos con inmunidad abatida experimentan la aparición de abscesos con mayor propagación de las lesiones.³⁶

Los cuadros musculares abarcan tenosinovitis y artritis séptica monoarticular, asociadas comúnmente a traumatismos o al uso de corticoesteroides y casi la mitad de los enfermos padece de alguna patología sistémica silenciosa; la artritis séptica cursa con rigidez y dolor en la zona de la muñeca cercana al pulgar, rodilla o codo durante varios meses. Las biopsias sinoviales suelen ser necesarias para efectuar el diagnóstico.²⁷

Clásicamente, los hallazgos radiológicos de la enfermedad pulmonar por *M. kansasii* en pacientes seronegativos son similares a los que se observan en la reactivación de la tuberculosis, con opacificación del espacio de aire lobular y de las cavidades; además, aunque los cuadros en el lóbulo inferior o los bilaterales llegan a presentarse, son poco comunes las efusiones pleurales y las adenopatías nodulares.³⁶

e) Diagnóstico

Los signos y síntomas de la enfermedad pulmonar por *M. kansasii* son variables e inespecíficos ya que, generalmente, los pacientes en edades medianas presentan rasgos pulmonares vagos y una historia de cuadros neumónicos concurrentes, todo lo cual dificulta el diagnóstico. De hecho, dado

que no existen indicadores reales que distingan un cuadro por este microorganismo de la tuberculosis u otras micobacteriosis por MNT, la realización de los cultivos combinada con evaluaciones radiológicas repetidas resultan esenciales para identificar la patología en forma confiable.^{23, 63}

La guía más reciente elaborada por la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (ATS/IDSA), recomienda un mínimo de evaluaciones radiológicas con rayos X o una tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) en ausencia de cavernas, a las que debe combinarse con cultivos positivos y la adecuada exclusión de otros padecimientos. Cabe señalar que los cultivos son considerados positivos cuando al menos dos expectoraciones consecutivas, o bien, uno de especímenes obtenidos mediante broncoscopio, dan lugar al crecimiento de la especie en los medios adecuados.¹¹

Las estrictas guías de la ATS/IDSA aplican para todas las MNT y reflejan la necesidad de diferenciar entre colonización y contaminación; *M. kansasii* es un colonizador poco frecuente, pero puede desarrollar rápidamente en los tejidos de personas comprometidas inmunológicamente, lo que ha conducido a que varios autores consideren un bajo umbral diagnóstico para pacientes con cultivos positivos, especialmente si aquellos padecen de SIDA.¹¹

Recientemente, los ensayos basados en el empleo de gamma interferón (IGRAs) se han propuesto como herramientas sensibles y específicas para efectuar el diagnóstico de tuberculosis. Sin embargo, se ha visto que su especificidad puede reducirse en casos de infección por *M. kansasii*, ya que éste codifica para CFP-10 y ESAT-6, dos antígenos que funcionan como “blanco” de los IGRAs. En tal sentido, algunos autores han sugerido que las pruebas podrían ser de utilidad para efectuar el diagnóstico rápido de las infecciones por *M. kansasii*, lo cual se ha demostrado en muestras positivas; no obstante, lógicamente hay quienes se inclinan definitivamente por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).⁶⁷

f) Aspectos de la terapia

f.1. Tratamiento en los pacientes VIH-negativos

La infección de *M. kansasii* en pacientes seronegativos responde adecuadamente a la terapia médica, ya que las cepas susceptibles desaparecen de las expectoraciones después de cuatro meses de iniciado el tratamiento y realmente en muy pocos casos ocurren recidivas. Tal vez debido a lo anterior suele carecerse de guías de alto control de calidad que rijan la prescripción de los medicamentos en los cuadros ocasionados por esta especie.

La actual guía de la ATS/IDSA recomienda una administración diaria de isoniacida, rifamicina y etambutol, tomando en cuenta, para regímenes alternativos, medicamentos tales como la estreptomina, claritromicina, amikacina, etionamida, sulfametoxazol, rifabutina, linezolid y diversas fluoroquinolonas.¹¹

Un estudio retrospectivo reveló que, antes de la introducción de la rifampina, lo cual ocurrió en 1968, se presentaban fallas terapéuticas y recaídas en alrededor de 10% de las veces. Las cirugías eran más frecuentes, llegando al 20-54% de los casos; en otras palabras, la rifampina ha resultado un antibiótico “clave” en la terapia de los padecimientos por este microorganismo, ya que el mejoramiento de los enfermos, medido también por la desaparición de los bacilos en las expectoraciones, redujo en muchas menos intervenciones quirúrgicas y en la notable disminución de recaídas. Por el contrario, el valor de la isoniacida y el etambutol no ha sido tan claro aunque se considera que, aun siendo menos eficaces, éstos impiden la supervivencia de las clonas que pudieran adquirir resistencia a la rifampina.⁵⁴

Lo antes mencionado explica la razón de que la guía ATS/IDSA recomiende la realización de pruebas rutinarias de resistencia a la rifampina y que, solamente cuando se detecte que la cepa resulta resistente a ella, se lleven a cabo pruebas de susceptibilidad con otras drogas.¹¹

Hasta el momento, se estima que menos del 5% de las cepas de *M. kansasii* son resistentes a la rifampina, pero esto únicamente es de particular preocupación en pacientes que no cumplen con la totalidad del régimen terapéutico.

Por el contrario, dependiendo de la población estudiada, la resistencia a isoniacida puede llegar a índices de hasta 70%.

Más recientemente, se ha promovido a la claritromicina y las fluoroquinolonas; en este sentido, Griffith y cols analizaron a 18 pacientes afectados por esta MNT que fueron tratados intermitentemente con claritromicina, etambutol y rifampina, observando efectos eficaces, ya que la condición de todos ellos mejoró notablemente y el cultivo de sus respectivas expectoraciones resultó negativo en 2 meses, sin haberse presentado casos de recaídas. Por su parte, Shitrit y cols trataron a 62 pacientes con rifampina, etambutol y claritromicina hasta que el cultivo de la expección dio negativo durante 12 meses; en este caso, todos los enfermos también sobrevivieron y no presentaron recidivas.³⁰

Basados en los datos anteriores, se ha concluido que la claritromicina parece ser una mejor alternativa que la isoniacida y que, las fluoroquinolonas, por su parte, son especialmente efectivas *in vitro*, aunque sus efectos en humanos aún se desconocen.

f.2. Tratamiento de las enfermedades extrapulmonares

Los datos relacionados con el tratamiento de la enfermedad extrapulmonar son muy limitados ya que, por lo general, un primer episodio de linfadenopatía por *M. kansasii* suele curar muy bien mediante cirugía y un seguimiento adecuado; cuando se trata de un evento de recidiva, después de la intervención quirúrgica resulta efectiva la terapia médica. En cuanto a la artritis séptica, ésta requiere del debridamiento del tejido afectado y de tratamiento médico a lo largo de 12 a 18 meses. Otras regiones infectadas suelen recuperar la normalidad con terapia médica por alrededor de un año.^{25, 26, 42}

f.3. Tratamiento en pacientes con SIDA

Antes de la introducción de la HAART, el pronóstico de la enfermedad por *M. kansasii*, concomitante con SIDA, era francamente malo, con una supervivencia promedio de 12 meses; la mayor parte de los decesos no se atribuía a la micobacteriosis, ya que ésta sólo se consideraba como un efecto secundario del avance de la patología por el VIH.

Sin embargo, se afirma que la sobrevivencia ha mejorado notablemente a partir de la HAART, aunque los pacientes con *M. kansasii* tienden a presentar una avanzada depresión inmunológica que puede conducirlos a la muerte

dentro del mismo año. En tal contexto, actualmente hay numerosas evidencias del empleo de diversos regímenes antimicobacterianos para individuos con HIV, entre los cuales es difícil elegir al más adecuado, habida cuenta de las interacciones e interferencias en relación con la HAART.³⁰

Por ejemplo, se afirma que varios derivados de la rifamicina interactúan con la mayoría de los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa reversa dando lugar, por ello, a niveles subterapéuticos de las drogas que facilitarían la aparición de resistencia en la cepa de VIH; por fortuna, éste no es el caso de la rifabutina, a la que se señala como la más promisoría, basándose en estudios realizados *in vitro* y en algunos resultados *in vivo* obtenidos por Santin y Alcaide, quienes la aplicaron exitosamente a 12 pacientes que recibían HAART.³⁰

La claritromicina también parece ser una atractiva alternativa en sustitución de los derivados de la rifamicina, ya que en una serie de 38 pacientes que padecían de coinfección por VIH y *M. kansasii*, aquella pareció mejorar el promedio de supervivencia en 8 meses, quedando algunas dudas por aclararse, debido a que en 5 de los individuos tratados también se utilizaron fluoroquinolonas.

f.4. Tratamiento de pacientes afectados por cepas resistentes a rifampina

Los regímenes terapéuticos dirigidos a los individuos afectados por cepas de *M. kansasii* resistentes a rifampina, deben adaptarse a partir de pruebas de susceptibilidad a al menos tres drogas; Wallace y cols evaluaron el tratamiento de enfermos con dosis diarias de etambutol, isoniacida, sulfametoxazol y piridoxina, combinados con algún aminoglucósido, observando una eficacia de hasta 90% de negatividad en los cultivos de expectoración de personas que completaron el régimen. Lo anterior significa que numerosos pacientes (38% en este estudio) suelen abandonar la terapia, debido a que terminan por no soportar la toxicidad de las drogas antimicobacterianas durante periodos prolongados.

f.5. Duración de la terapia

En los pacientes afectados por cepas susceptibles a los que se administra rifampina, la expectoración se transforma en negativa dentro de los primeros cuatro meses, aunque el régimen debe extenderse por tiempos prolongados para evitar las recaídas. En diversos estudios se ha tratado de analizar la eficacia de una quimioterapia corta, obteniéndose resultados variables. En seis de ellos que involucraron a 329 pacientes que recibieron rifampina durante 12 meses, el grado de recidivas fue de 7%; así mismo, en otro trabajo

que involucró a 176 enfermos, la administración de rifampina ocurrió durante más de 12 meses sin haberse presentado recaída alguna.¹¹

Sin lugar a dudas, se requiere de un mayor número de estudios para establecer con mayor seguridad el periodo terapéutico más seguro, por lo que la más reciente recomendación de la ATS/IDSA es en el sentido de que el tiempo que debe durar la terapia, depende de que transcurran al menos 12 meses sin presentarse cultivos positivos a partir de la expectoración del enfermo.

CONCLUSIONES

- Las micobacterias no tuberculosas se han constituido en un problema emergente de salud para las personas inmunodeficientes y las que padecen afecciones pulmonares previas; se les ha aislado de pantanos costeros y aguas adyacentes, bosques y suelos destinados a la siembra, de llaves y regaderas para ducha, e inclusive, de abastecimientos de agua potable.
- Actualmente se cuenta con mejores técnicas para la identificación de micobacterias no tuberculosas, destacando las basadas en sondas de ácidos nucleicos, cromatografía líquida de alta resolución e identificación genotípica por secuenciación.
- Los agentes terapéuticos con mayor potencial para la erradicación de las MNT son encabezados por macrólidos tales como la claritromicina y la azitromicina, a las cuales se recomienda administrar con algún otro antimicrobiano, incluido el etambutol, rifamicina, amikacina, estreptomina, ciprofloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, clofazimina, linezolid, mefloquina y telitromicina. De esa manera se evita la supervivencia de clonas que pudieran adquirir resistencia durante el tratamiento del enfermo.

- El MAC puede causar diversos síndromes, incluyendo adenopatía intratorácica, osteomielitis, artritis séptica, infecciones en piel y tejidos blandos y enfermedad del oído medio.
- La IL-12, el IFN- γ y el TNF- α resultan muy importantes para la activación y regulación de los macrófagos; así mismo, el radical óxido nítrico resulta letal para los patógenos intracelulares.
- Un factor de virulencia “clave” en el MAC consiste en su gran capacidad para invadir las células epiteliales humanas, lo cual probablemente reside en sus proteínas de superficie que se adhieren a fibronectina y/o a otras matrices proteicas extracelulares.
- La morfología colonial del MAC en medios sólidos se ha relacionado con la invasividad de cada clona. Las formadoras de colonias suaves, planas y transparentes, suelen ser más agresivas que las convexas y opacas.
- La enfermedad por el MAC representa una de las entidades clínicas que puede ocasionar el síndrome de adelgazamiento patológico.

- La exposición al agua de la red de abastecimiento (agua de la llave) parece representar el principal factor de riesgo para adquirir enfermedades nosocomiales por MNT.
- Las especies de micobacterias de crecimiento rápido (RGM) tales como *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. immunogenum*, parecen tener una especial relación con los actuales procedimientos de cirugía cosmética. La acupuntura, la laparoscopia y la endoscopia también han dado lugar a brotes importantes por estos microorganismos.
- *M. kansasii* no se le detecta comúnmente en fuentes de agua natural ni en el suelo. Su principal reservorio parece ubicarse en el agua considerada potable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adekambi 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.
2. Biet F., Boschioli M., Thorel M., Guilloteau L., Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). Vet Res 2005; 36(3): 411-436.
3. Brown-Elliot BA, Wallace R.J Jr. Chap 253 Infections Due to Nontuberculous Mycobacteria other than *Mycobacterium avium-intracellulare*. En Mandell GL, Bennett J.E., Dolin R editors. Mandell's, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition. 2009 Churchill Livingstone.
4. Buhler V. B., and Pollack A. (1953). Human infection with atypical acid-fast organisms. Report of 2 cases with pathologic findings. Am. J. Clin Pathol. 23, 363.
5. Buijtels P.C., van-der-Sande M.A., de-Graaff C.S., et al. Nontuberculous mycobacteria, zambia. Emerg Infect Dis 2009; 15: 242-249.
6. Buijtels P.C., van-der-Sande M.A., Parkinson S., et al. Isolation of nontuberculous mycobacteria at three rural settings in Zambia ; a pilot study. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1142-1148.
7. Butler WR., Guthrtz LS., Mycolic acid analysis by high performance liquid chromatography for identification of *Mycobacterium* species Clin Microbiol Rev 2001; 14: 704-726.
8. Chen L., Yang J., Yu J., Yao ZJ., Sun LL., Shen Y. and Jin Q. VFDB: a reference database for bacterial virulence factors, Nucleic Acids Res, 2005 ; 33(Database issue) : D325-328.

9. Cheung J.P., 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.
10. Danelishvili L., Poort M. and Bermudez L.: Identification of *Mycobacterium avium* genes up-regulated in cultured macrophages and in mice, *FEMS Microbiol Lett*, 2004; 239: 41-49.
11. David E. Griffith, Timothy Aksamit, Barbara A. Brown-Elliott, Antonino Catanzaro, Charles Daley, Fred Gordin, Steven M. Holland, Robert Horsburgh, Gwen Huitt, Michael F. Iademarco, Michael Iseman, Kenneth Olivier, Stephen Ruoss, C. Fordham von Reyn, Richard J. Wallace, Jr., and Kevin Winthrop "An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 175, No. 4 (2007), pp. 367-416.
12. Donnabella V., Salazas-Schicchi J., Bonk S et al. Increasing incidence of *Mycobacterium xenopi* at Bellevue hospital: an emerging pathogen or a product of improved laboratory methods? *Chest* 2000; 118: 1365-1370.
13. Duvall CW. 1908. Studies in atypical forms of tubercle bacilli isolated directly from the human tissues in cases of primary cervical adenitis. *J Exp Med*. 9: 403-429.
14. Gail L. Woods and John A. Washington, I., *Mycobacteria Other than Mycobacterium tuberculosis: Review of Microbiologic and Clinical Aspects*. Chicago journals 1987. 9(2): p. 275-294.
15. Garcia G., Hernández C., Ángeles U., Degollado E., Detección y diferenciación del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* en cepas de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida mediante reacción en cadena de polimerasa. Tesis de posgrado 2008. UNAM. IMSS.

16. Glassroth J. Pulmonary Disease Due to Nontuberculous Mycobacteria CHEST 2008; 133: 243-251
17. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007. 175; 4: 367-416.
18. Guevara-Patiño A., Sandoval de Mora M., Farreras A., Rivera-Olivero I., Fermin D., de Waard J. H. Soft tissue infection due to *Mycobacterium fortuitum* following acupuncture: a case report and review of the literature. J Infect Dev Ctries. 2010; 4(8): 521-525.
19. Harries A., Dye C. Tuberculosis. Ann Trop Med Parasitol 2006: 100(5-6): 415-431.
20. Hanak V., Kalra S., Aksamit T.R., Hartman T.E., Tazelaar H.D. and Ryu J.H.: Hot tub lung: Presenting features and clinical course of 21 patients, Resp Med, 2006; 100: 610-615.
21. Haverkamp M. H., Lindebom J. A., 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.
22. Haverkort F. National atypical mycobacteria survey 2000. Common Dis Intel 200; 27: 180-189.
23. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria. Semin Respir Crit Care Med 2004; 25: 283-295.
24. Holland S. M. Immune deficiency presenting as mycobacterial infection. Clin Rev Immunol 2001; 20: 121-137.

25. Holland S. M. Nontuberculous mycobacteria. Am J Med Sci 2001; 321: 49-55.
26. Katoch V. M. 2004. Infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM). Indian J. Med. Res 120:290-304.
27. Katoch V.M.: Review article infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM), Indian J Med Res, 2004; 120: 290-304.
28. Kendall BA., Winthrop K. L., Update on the Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infections. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: 87-94.
29. Koh, W.J., O.J. Kwon, and K.S. Lee, Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. Korean J Radiol, 2002. 3(3): p. 145-57.
30. 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.
31. 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.
32. Leite CQJ, da Silva Rocha A., de Andrade Leite SR et al. A comparison of mycolic acid analysis for tuberculous mycobacteria identification by thin-layer chromatography and molecular methods. Microbiol Immunol 2005; 49: 5721-5728.
33. Lumb R., R. Stapledon, A. Scroop, P. Bond, D. Cunliffe, A. Goodwin, R. Doyle, I. Bastian. 2004. Investigation of spa pools associated with lung disorders caused by *Mycobacterium avium* complex in immunocompetent adults. Appl. Environ. Microbiol. 70: 4906-4910.

34. Martin Casabona N., Barhman AR., Bennedsen J et al. Nontuberculous mycobacteria: patterns of isolation: a multicountry retrospective survey. *Int J Tuber Lung Dis* 2004; 8: 1186-1193.
35. Martinez V. Infección por *Mycobacterium marinum*. Presentación de un caso. *Centro Dermatológico Pascua* 2004; 13(2): 85-87.
36. Marras T., Daley C.L., Catanzaro A., Daley C.L., Saunders W.B., Luna. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. In: *Disease Due to Nontuberculous Mycobacterial Infection*. Clinics in Chest Medicine. 2003; 23: 553-568.
37. McGarvey, J. and Bermudez, L.E. 2002. Pathogenesis of nontuberculous mycobacteria infection. *Clin Chest Med* 23, 569-583.
38. Miller N., Infante S., and Cleary T. Evaluation of the LiPA MYCOBACTERIA assay for identification of mycobacterial species from BACTEC 12B bottles 2000. *J Clin Microbiol.* 38, 1915-1919.
39. Mondragón-Barreto M y Vazquez-Chacón CA. Comparison among three methods for mycobacteria identification. *Sal Púb Méx.* 2000. 42: 484-489.
40. Morales J. J. Infección por micobacterias no tuberculosas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Biol Med Hosp Infant Mex* 2007; 64: 192-197.
41. Nagore E, Ramos P, Botella-Estrada R, Ramos-Níguez JA, Sanmartín O, Castejón P. Cutaneous infection with *Mycobacterium fortuitum* after localized microinjections (mesotherapy) treated successfully with a triple drug regimen. *Acta Derm Venereol.* 2001; 81:291-3.
42. Oliver 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.

43. Philley J. V., Griffith DE. Management of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Semin Respir Crit Care* 2013; 34: 135-142.
44. Picardeau M., G. Prod'Hom L., Raskine M. P., LePennec and V. Vicent. 1997. Genotypic characterization of five subspecies of *Mycobacterium kansasii*. *J. Clin. Microbiol.* 35: 25-32.
45. Piersimoni C., Scarparo C. Pulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(5): 323-334.
46. Pinner M. 1935. Atypical acid fast microorganisms. *Am Rev Tuberc* 1935: 32:424-445.
47. Primm T.P., Lucero C.A., Falkinham J.O 3rd. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2004. 17; 1: 98-106.
48. Prince D. S., Peterson DD., Steiner RM., Gottlieb J. E., Scott R., Israel HL. et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 321: 863-868.
49. Rindi L., Bonanni D., Lari N., and Garzelli C., Most Human Isolates of *Mycobacterium avium* Mav-A and Mav-B are Strong Producers of Hemolysin a Putative Virulence Factor. 2003. *J Clin Microbiol*, 41(12): 5738-5740.
50. Sampaio JL, Chimara E, Ferrazoli L, da Silva Telles MA, Del Guercio VM, Jericó ZV. Application of four molecular typing methods for analysis of *Mycobacterium fortuitum* group strains causing post-mammoplasty infections. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 142-9.
51. Sauret J., Hernández S., Castro E., Hernández L., Ausina V., Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 month's chemotherapy. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 104-108.

52. Schluger N.W. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections in Older Adults. Clin Chest Med. 2007; 28: 773-781.
53. Sexton P., Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacteria. Eur Resp J 2008; 31: 1322-1333.
54. Silcox V. A., Good C. R., Floyd M. M. Identification of clinically significant *Mycobacterium fortuitum* complex isolates. J. Clin. Microbiol. 1981; 14: 686-691.
55. Smith MJ., Efthimiou J., Hodson ME., et al. Mycobacterial isolations in young adults with cystic fibrosis. Thorax 1984; 39: 369-375.
56. Stokes R., Norris-Jones R., Brooks D., Beveridge T., Doxsee D. and Thorson L. : The Glycan-rich outer layer of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis* acts as an antiphagocytic capsule limiting the association of the bacterium with macrophages, Infect Immun, 2004; 72(10): 5676-5686.
57. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. Thorax 2000; 55: 210-218.
58. 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.
59. Thomsen V.O., Andersen A.B., Miorner H. Incidence and clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens during a nationwide survey. Scand J. Infect Dis 2002; 34: 27: 180-189.
60. Torrens JK., Dawkins P., Conway SP. et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. Thorax 1998; 53: 182-185.

61. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of 1990s. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 319-354.
62. Vidal S, Tremblay ML, Govoni G, Gauthier S, Sebastiani G, Malo D, Skamene E, Olivier M, Jothy S, Gros P. The *Ity/Lsh/Bcg* locus: natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by disruption of the *Nramp1* gene. *The Journal of experimental medicine* 1995; 182: 655-666.
63. Vordermeier H., Brown J., Cockle P. Assessment of cross-reactivity between *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium kansasii* ESAT-6 and CFP-10 at the T-cell epitope level. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14(9): 1203-1209.
64. WHO. Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing. Geneva (Switzerland): WHO; 2007.
65. Wieland C.W., Florquin S., Pater J.M., Weijer S. and van der Poll T.: Interleukin-contributes to an effective clearance of *Mycobacterium kansasii* from the respiratory tract, *Microbes & Infect*, 2006; 8: 2409-2413.
66. Winthrop K L, Albridge K, South D, Albrecht P, Abrams M, Samuel M C, et al. The clinical management and outcome of nail salon-acquired *Mycobacterium fortuitum* skin infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (1): 38-44.
67. Zhang Y, Mann L.B., Wilson R. W., Brown-Elliot B., Vincent V., Inuma Y., et al. Molecular analysis of *Mycobacterium kansasii* isolates from the United States. *J Clin Microbiol* 2004; 42:119-125.