



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

ESPECIALIDAD EN:
NEUMOLOGÍA

IMPORTANCIA DE LAS MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR
MICOBACTERIANA EN EL INER

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:
NEUMOLOGÍA

PRESENTA
DR. BENÍTEZ RIVERA ALFREDO

TUTOR Y ASESOR:
DRA. LAURA ELENA CARRETO BINAGHI

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO
SALAS**
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

DRA. LAURA ELENA CARRETO BINAGHI
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA E INFECTOLOGÍA PEDIATRICA, ADSCRITA
AL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION EN MICROBIOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A mi familia entera quienes siempre me apoyaron en todo momento, en especial a mis padres a quienes con esfuerzo y dedicación a lo largo de la vida lograron darme las herramientas y conocimiento necesarios para lograr desarrollarme y formarme a nivel profesional y como persona.

A mi hermano Juan Manuel por ser uno de mis ejemplos a seguir y grandes apoyos para la superación profesional día a día.

A la Dra. Laura Elena Carreto Binaghi por brindarme su confianza, apoyo y conocimiento en la realización de este importante proyecto.

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por permitirme desarrollarme a nivel profesional en sus instalaciones, a lado de grandes maestros que dejaron enseñanza y conocimiento en mi persona y que me permiten ser un profesional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ser parte de su plan académico y otorgarme un plan de estudios reconocido a nivel internacional.

¡Muchas gracias!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
HIPÓTESIS.....	15
Hipótesis secundaria.....	15
OBJETIVO GENERAL.....	15
Objetivos secundarios.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	25
ANEXOS.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

INTRODUCCIÓN

El género *Mycobacterium*, descubierto en 1882 por Robert Koch, abarca 169 especies y 13 subespecies, algunas de las cuales están incluidas en “complejos” por su gran similitud filogenética.¹

La especie más conocida y estudiada es *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), agente causal de la enfermedad de mismo nombre, la cual continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública por su alta morbi-mortalidad, principalmente en países subdesarrollados y no desarrollados, por lo que es considerado como el modelo microbiológico de esta especie. Aunque la afección puede presentarse en cualquier órgano, predomina la enfermedad pulmonar, la cual tiene un espectro amplio de presentación: desde un cuadro asintomático hasta cuadros clínicos que amenazan la vida.²¹

A nivel mundial, según la OMS, en 2014 se reportaron 9.6 millones de casos, de los cuales 1.5 millones fueron mortales, con una distribución variable, aunque con claro predominio en países subdesarrollados, siendo Sudáfrica una de las regiones más afectadas.²¹

De los principales factores de riesgo conocidos asociados a infección por MTB es la presencia de estados de inmunosupresión, como el antecedente de infección por VIH con desarrollo de SIDA siendo la causa de muerte en el 25% de los casos. Otros factores son el desarrollo de diabetes mellitus, alcoholismo y tabaquismo.²¹

La historia natural de la enfermedad es muy variable, ya que sólo una minoría (5-15%) de las personas infectadas progresará al desarrollo de la enfermedad, en un promedio de 1 año para el desarrollo o progresión de síntomas. Se conoce que el principal reservorio es el humano, con lo cual el mecanismo de transmisión es persona-persona, por medio de la inhalación de microgotas con presencia de bacilos de MTB. Una vez que se ha producido la infección por MTB, el desarrollo de enfermedad depende del estado inmune de la persona, pudiendo ser auto

limitada o permanecer como un estado latente, con hasta el 50% de riesgo de desarrollo de enfermedad en el transcurso de la vida.²¹

La infección por MTB conduce a la presentación de diferentes cuadros clínicos determinados principalmente por el estado inmunológico del huésped y la virulencia de la cepa de MTB; así se presentan los 3 principales cuadros clínicos:

1) Tuberculosis latente (LTBI): se caracteriza por antecedente de infección sin desarrollo de síntomas respiratorios y/o sistémicos de enfermedad; estos pacientes pueden tener reporte positivo o negativo de algunas de las pruebas para uso diagnóstico, como la prueba cutánea de Mantoux o tuberculina, e IGRAs (ensayos de liberación de interferón gamma, por sus siglas en inglés "Interferon Gamma Release Assays"), dependiendo de qué tipo de respuesta inmune haya sido la responsable del control de la infección. Estas pruebas pueden ser negativas en caso de haber sido controlada por la respuesta inmune innata y positivas en caso de que el control de la infección haya sido por medio del sistema inmune adaptativo, principalmente por medio de activación de células T.²¹

2) Granuloma: es considerada una autolimitación de la enfermedad por medio una respuesta inmune en un determinado sitio, el cual en su interior se caracteriza por una constante respuesta fagocítica hacia los bacilos de MTB, rodeada de tejido con respuesta antiinflamatoria, que impide la diseminación de la infección al resto del cuerpo; cabe mencionar que una característica distintiva de esta reacción es la liberación de interferón gamma, que es responsable del reclutamiento de células T, que son altamente específicas de infección por MTB; asimismo, el centro del granuloma posee una gran carga bacteriana que, durante el transcurso de la vida y debido a alteraciones en el sistema inmune, representa un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad.²¹

3) Tuberculosis activa: es la enfermedad clínica que presenta diversos signos y síntomas, dependiendo del órgano que esté afectado; puede ser pulmonar, ganglionar, meníngea, renal, ósea o diseminada.

Actualmente existen diversos métodos diagnósticos de tuberculosis que pueden ser clasificados en estudios de: 1)Imagen, 2)Microbiología y 3)Técnicas Moleculares.

1)Rayos X: son los estudios iniciales en el abordaje de la enfermedad, por la facilidad de realizarse. Se menciona que existe cierta correlación del estadio de la enfermedad con los hallazgos radiológicos, siendo en ocasiones incipientes o nulos en estadios iniciales; así como la presencia de patrón nodular diseminado asociado o no a presencia de cavernas en la enfermedad activa; cabe destacar que la presencia de cavernas también es comúnmente observada en pacientes con antecedentes de tuberculosis pulmonar aunque en el momento del hallazgo radiológico no se encuentre enfermedad activa, lo que se llama comúnmente como “secuelas de tuberculosis” y que no es más que el resultado de la intensa respuesta inflamatoria local con liberación de sustancias proinflamatorias que produjeron destrucción del tejido circundante. La radiografía de tórax cuenta con una sensibilidad y especificidad de 87 y 89% respectivamente.²¹

2)Microbiología: consiste en la identificación directa del microorganismo por medio de tinciones especiales y cultivos (actualmente es el estándar de oro para diagnóstico). La observación directa al microscopio se puede realizar por dos tinciones principales, que demuestran que por la estructura de la pared celular micobacteriana, ésta resiste la decoloración con alcohol-ácido. La tinción de ZN (Ziehl-Neelsen) permite la identificación de los bacilos con una sensibilidad de 32-94% y especificidad de 50-99%; y la otra tinción de auramina-rodamina es una técnica que usa luz fluorescente y tiene una sensibilidad de 52-97% y especificidad de 94-100%.²¹

El cultivo consiste en el desarrollo de colonias del microorganismo en medios especiales, siendo Lowenstein Jensen el más utilizado. La desventaja del cultivo es el crecimiento lento, lo cual toma un curso de 14-21 días en promedio; sin embargo, presenta la ventaja de poder identificar fármaco-sensibilidad/resistencia de las cepas. La sensibilidad y especificidad del cultivo varía dependiendo de la presencia de bacilos en la expectoración, con una sensibilidad de 89% en pacientes con expectoración positiva y 73% en pacientes con expectoración negativa; ambos presentan una especificidad de 99%.²¹

3) Técnicas Moleculares: se basan en la identificación de material genético de MTB, así como en la identificación de genes relacionados con fármacorresistencia. La técnica más usada en la actualidad es Genexpert/MTB/RIF. Dicho estudio, al igual que los cultivos, tiene una sensibilidad variable relacionada con la presencia de bacilos en expectoración, siendo de 99% en pacientes con baciloscopias y cultivos positivos, y de 67% en pacientes con baciloscopias negativas y cultivos positivos; la sensibilidad de la detección de resistencia a rifampicina es de 85%. La especificidad global de la técnica es de 99% en diagnóstico y 98% en detección de resistencia a rifampicina.²¹

Con respecto a las micobacterias no tuberculosas (NTM, por sus siglas en inglés, “non-tuberculous mycobacteria”), se han reconocido entre 30 y 60 especies, y rara vez se asociaban con cuadros clínicos específicos.¹

La epidemiología de la infección pulmonar por NTM es desconocida con precisión; sin embargo, se sabe que la tendencia de las NTM a causar enfermedad pulmonar varía ampliamente a nivel mundial y es condicionada por factores predisponentes, tanto del huésped como factores de virulencia de las mismas NTM, describiéndose como una de las principales fuentes de adquisición el medio ambiente.²⁰

Las NTM rara vez causan enfermedad pulmonar, sin embargo la enfermedad e incluso la muerte pueden ser resultado de infección por algunas de las diferentes especies de NTM; actualmente se empiezan a considerar como una causa importante de morbilidad y mortalidad, asociadas a enfermedad pulmonar progresiva.² Las NTM son bacterias ambientales, ubicuas, que viven en el suelo y en sitios húmedos.³ La mayoría de las especies no son patógenas, pero algunas son capaces de causar enfermedad; actualmente, la mayoría (80-90%) ocasionan manifestaciones pulmonares, pero no se ha descrito transmisión de persona a persona; como sucede con MTB.³

Algunos de los principales mecanismos de transmisión son la ingesta de agua contaminada, la aerosolización/inhalación de gotas y la contaminación de equipo

médico (endoscopios y broncoscopios), así como de las instalaciones, principalmente de suministro de agua; en algunas situaciones especiales, como la población pediátrica se sospecha de la transmisión vía oral relacionada con la edad de desarrollo de dentición lo que genera la ruptura de la defensa física (encías) permitiendo la inoculación del microorganismo y generando la manifestación clínica más frecuente que es la linfadenitis cervical.¹⁹

Las especies más reportadas son el complejo *M. avium* (MAC), el cual es considerado como el ejemplo clásico de infección por NTM a nivel mundial, aislado hasta en un 80% de los casos en algunas cohortes de Estados Unidos, seguido por *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, y *M. xenopi*; sin embargo la epidemiología de cada una de estas especies es variable a nivel mundial, siendo las principales determinantes las características demográficas de la región, por lo cual toma importancia la identificación de la micobacteria para la determinación del tratamiento y la respuesta clínica al mismo, la cual tendrá un curso variable.^{4,18}

Actualmente, esta enfermedad no es usualmente reportada a los servicios epidemiológicos; se desconoce con precisión la prevalencia e incidencia de las NTM en enfermedad pulmonar, por lo que se ha tomado como subrogado de prevalencia el número de aislamientos de NTM sin distinguir infección de enfermedad por NTM.^{18,20} En algunos países se ha reportado un incremento en la incidencia y prevalencia de la enfermedad; por ejemplo, en Estados Unidos se encontró una incidencia de 8.6 por 100,000 habitantes (en el año 2005-2006), pero en pacientes mayores de 50 años, ésta fue de 20.4 por 100,000.⁷ Los datos del sistema de salud de este país reportan un aumento de 20 a 47 casos por 100,000 personas en un lapso de 10 años.⁸⁻¹⁰ En Europa, durante las tres últimas décadas, se ha observado el incremento de la incidencia de NTM, particularmente asociado con la disminución de *M. tuberculosis* en países con un nivel socioeconómico alto.¹¹ En décadas pasadas, han incrementado las infecciones por *M. xenopi* en Europa central, del Sur y del Oeste, mientras que *M. malmoense* se comporta como patógeno emergente en el norte de Europa.⁶ La incidencia de NTM en Europa varía de 0.2 a 2.9 casos por 100,000 habitantes,⁶ pero se

requieren estudios más detallados para conocer el incremento de la frecuencia de estas especies en enfermedad pulmonar.

Una de las causas de este aumento en la prevalencia e incidencia de MNT se debe a un mayor conocimiento y reconocimiento de estas micobacterias, de los recursos y métodos diagnósticos, principalmente en técnicas de cultivo, tinción y diagnóstico molecular. El incremento en la esperanza de vida, aunado a un verdadero aumento de incidencia y prevalencia, tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, como los pacientes con infección por VIH y diabetes mellitus, sugiere que la enfermedad micobacteriana por NTM es más frecuente de lo que se reconoce.^{18,20}

Recientemente han surgido diversos reportes en Asia¹² que refieren un aumento de la enfermedad pulmonar por NTM, como en Japón,¹³ Corea¹⁴ y Nueva Guinea;¹⁵ lo mismo sucede en África, en Tanzania¹⁶ y Ghana,¹⁷ descrito particularmente en pacientes seropositivos para VIH.

Se han identificado factores de riesgo predisponentes para infección/enfermedad por NTM clasificados como factores del huésped y del microorganismo dentro de los que destacan: la edad, siendo más frecuentes en pacientes mayores de 50-60 años; el género (predominio en mujeres); antecedente de enfermedad pulmonar previa con daño estructural (EPOC, silicosis, neumoconiosis, fibrosis quística); condiciones que pueden alterar la capacidad de respuesta inmune, como el antecedente de tabaquismo, consumo crónico de alcohol, tratamiento inmunosupresor o inmunosupresión innata o adquirida, como la diabetes mellitus o VIH/SIDA, siendo estas dos últimas condiciones las más frecuentemente relacionadas como predisposición a infección por NTM.²⁰

Dentro de los factores de virulencia identificados de las NTM se encuentran: presencia de cepas hipervirulentas; capacidad del microorganismo para formación de *biofilms*; capacidad intrínseca de resistencia a fármacos y químicos, así como procedimientos de esterilización proporcionada por las características de la pared celular; capacidad de infección intracelular haciendo menos efectivo el

mecanismo de opsonización por complemento; y adquisición de genes de virulencia de otras micobacterias.²⁰

Soo Jung Kim y colaboradores demostraron en un estudio cohorte de 150 pacientes la presencia de factores asociados a progresión de enfermedad en pacientes con enfermedad pulmonar por NTM, de los cuales destacan la presencia de hipoalbuminemia menor a 3.5, presencia de daño estructural (cavitaciones), así como una proporción baja de tejido adiposo corporal total, siendo la proporción de tejido adiposo abdominal un factor independiente para progresión de enfermedad.²¹

En los últimos años ha sido un desafío diferenciar entre infección y enfermedad tanto por NTM como MTB, debido a la gran similitud e inespecificidad de los síntomas, los cuales son caracterizados por la presencia de tos, expectoración, hemoptisis, disnea, ataque al estado general con astenia, adinamia, pérdida de peso, fiebre y diaforesis, siendo menos frecuentes el dolor torácico y sibilancias.

En cuanto a las características radiológicas, al igual que los datos clínicos son similares a las producidas por MTB, las cuales se describen en 3 patrones observados más comúnmente en estudios de imagen (principalmente estudios tomográficos):

1) Neumonitis por hipersensibilidad, el cual puede presentarse con dos cursos clínicos: A) una exposición aguda a altas concentraciones de NTM que se caracteriza por cuadro clínico de tos, disnea y ocasionalmente fiebre que suelen ceder posterior a la exposición y cambios radiológicos con vidrio deslustrado en patrón reticulonodular, así como una forma complicada de la misma que puede llevar hasta la falla respiratoria aguda; y B) una forma crónica por exposición intermitente que conduce a tos crónica con cambios radiológicos de bronquiolitis y fibrosis como resultado de la perpetuación del estímulo proinflamatorio.²⁰

2) Enfermedad cavitaria similar a infección por MTB: es el patrón mas común de afección y es considerado como un estadio final o avanzado de la enfermedad; es asociado principalmente a infección por MAC y neumopatías subyacentes como

EPOC o fibrosis quística, antecedente de tabaquismo o diagnóstico previo de tuberculosis pulmonar, mostrando una predilección por afección de lóbulos superiores, lo que predispone a presentar eventos de hemoptisis, aunque menos frecuentes que en la infección por MTB. Este patrón de afección tiene especial relevancia por estar asociado a un peor pronóstico por ser generalmente de progresión lenta.²⁰

3) Bronquiectasias saculares o nodulares: es el segundo patrón más común de afección, con la característica de ser progresivas, al igual que la afección fibrocavitaria. Dicho patrón fue descrito por primera vez por Prince y colaboradores en 1989, en una cohorte de 21 pacientes, donde en 19 pacientes se observó el patrón descrito, haciendo mención sobre la ausencia de neumopatías subyacentes.¹⁹ En algunas series se menciona la asociación con MAC como el agente causal de este patrón, y síntomas clínicos de tos crónica sin expectoración como principales síntomas.

Dada la similitud en cuanto a las características clínicas y radiológicas, parte importante del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar por NTM se basa en la identificación microbiológica del agente causal así como la identificación de sensibilidad/resistencia farmacológica, para lo cual existen pruebas de diagnóstico molecular que permiten la diferenciación de hasta 20 especies de NTM con pruebas de sensibilidad/resistencia farmacológica, lo cual permite realizar una terapia farmacológica dirigida en aquellos pacientes candidatos a tratamiento farmacológico.²⁰

Previamente, la clasificación de las NTM se hacía con base en las características fenotípicas y la velocidad de crecimiento del microorganismo *in vitro*, con el sistema o clasificación de Runyon, siendo las especies de crecimiento rápido asociadas a peor pronóstico. Actualmente, se utilizan técnicas moleculares con énfasis en la identificación de modificaciones en la secuencia de ADN ribosomal que permite la identificación de cepas previamente no identificadas y una clasificación taxonómica mas extensa.²⁰

Debido a los desafíos diagnósticos que representa esta enfermedad, actualmente se utilizan los criterios que la Sociedad Americana del Tórax estableció en 2007, siendo los siguientes:

a) Presencia de síntomas de enfermedad pulmonar; b) Tomografía de tórax con bronquiectasias multifocales o pequeños nódulos, o radiografía de tórax con opacidad nodular o cavitaria; c) Desarrollo de un cultivo de micobacterias en dos muestras distintas de expectoración o en una muestra respiratoria de un sitio estéril (lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar); y d) Exclusión de otro diagnóstico pulmonar, documentado adecuadamente con exámenes de laboratorio y gabinete.^{5,6,18,20}

La importancia de la adecuada identificación de NTM como agente etiológico de enfermedad pulmonar se debe a que los regímenes terapéuticos de cada una de las especies de NTM difieren entre ellas, ya que éstos se basan en la opinión de expertos debido a que la evidencia científica es escasa y derivada de estudios retrospectivos.

Otro de los factores determinantes del inicio de tratamiento es el patrón y la extensión de la enfermedad determinada por estudios de imagen, como la tomografía de alta resolución, que también son usados como marcadores para inferir pronóstico sobre la respuesta terapéutica, siendo el peor pronóstico para aquellos pacientes con presencia de daño estructural, como cavitaciones, bronquiectasias y engrosamientos pleurales.²¹

El tratamiento se basa en la identificación del agente etiológico, así como las pruebas de sensibilidad farmacológica; a nivel global, el tratamiento de las principales especies causantes de enfermedad se rige con la administración de macrólidos ya sea en monoterapia o en combinación con rifamicinas (rifampicina o rifabutina), y suele ser prolongado, siendo de hasta 12 meses posteriores a la negativización de muestras respiratorias, con lo que los efectos adversos secundarios a monoterapia y/o terapia combinada suelen ser marcados.^{18,19}

Cabe destacar que a pesar del adecuado diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar por NTM, solo cerca del 50% de los pacientes alcanzarán la negativización de muestras o cura microbiológica, manteniendo importantes secuelas que predisponen a recaídas y/o reinfecciones por otras especies, lo cual representa una importante carga en servicios de salud con alta prevalencia de esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las micobacterias no tuberculosas (NTM) son un grupo de bacterias ácido-alcohol resistentes ubicuas, que se encuentran en el ambiente, pero pueden causar enfermedad en humanos.¹ En décadas pasadas, se describían principalmente como agentes causales de infecciones de piel y tejidos blandos, y en pacientes inmunocomprometidos, pero ahora se estima que su principal manifestación clínica es la infección pulmonar crónica, particularmente en pacientes que padecen enfermedades pulmonares crónicas, aún si no tienen otro factor de riesgo aparente.¹

En Europa y Asia se ha reportado un incremento en el número de aislamientos de NTM, y aún es difícil discernir entre contaminación e infección, por lo que el tratamiento de estos microorganismos se torna complejo, prolongado y costoso; generando así una carga a los servicios sanitarios de cualquier población con alta prevalencia de esta patología.

JUSTIFICACIÓN

En México, se desconoce la incidencia de las NTM en enfermedad pulmonar, pero no es un hallazgo inusual en los laboratorios de microbiología clínica, por lo que se debe investigar la frecuencia de aislados que causan infección versus los que puedan ser considerados contaminación de las muestras respiratorias.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál ha sido la frecuencia de las NTM en la enfermedad pulmonar micobacteriana en los pacientes atendidos en el INER entre los años 2014 y 2015, y cuál es el cuadro clínico determinado por cada especie identificada?

HIPÓTESIS NULA

En un hospital de tercer nivel de atención, como el INER, la frecuencia de NTM en los aislados clínicos de muestras respiratorias es similar al número de aislamientos reportados de MTB.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Existe un subdiagnóstico de enfermedad pulmonar por NTM en servicios de tercer nivel de atención, como el INER, lo cual puede representar un desafío diagnóstico/terapéutico al clínico.

OBJETIVOS

General

Conocer la frecuencia de las especies de NTM en la enfermedad pulmonar micobacteriana en pacientes atendidos en el INER.

Secundarios

Conocer las especies de NTM que están involucradas, además de MTB, en la enfermedad pulmonar micobacteriana.

Describir el cuadro clínico de los pacientes con enfermedad pulmonar micobacteriana, incluyendo la evaluación paraclínica con los exámenes de laboratorio y evaluación radiográfica.

Correlacionar el cuadro clínico con su respectivo aislamiento micobacteriano y evaluar las diferencias existentes entre los pacientes infectados con NTM y con MTB.

MATERIALES Y MÉTODOS

Descripción del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal con enfoque en la comprensión epidemiológica de una de las enfermedades infectocontagiosas más importantes en México. Se analizará la base de datos del Laboratorio de Microbiología Clínica y se identificarán los cultivos positivos de micobacterias en muestras respiratorias (expectoración, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial, biopsia pulmonar), en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015.

Se incluirán a los pacientes que hayan tenido un cultivo positivo de micobacterias en muestra respiratoria (expectoración, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial, biopsia pulmonar); pacientes con síntomas de enfermedad pulmonar, que cuenten con tomografía de tórax con bronquiectasias multifocales o pequeños nódulos, o radiografía de tórax con opacidad nodular o cavitaria.

Se excluirán a los pacientes con otro diagnóstico pulmonar, documentado adecuadamente con exámenes de laboratorio y gabinete.

Una vez identificados los cultivos, se revisarán los expedientes de los pacientes a quienes correspondan las muestras respiratorias, analizando los siguientes datos:

1. Demográficos: género, edad, lugar de origen, lugar de residencia, ocupación
2. Antecedentes personales patológicos: enfermedades concomitantes y su tratamiento; tabaquismo, alcoholismo
3. Padecimiento actual: signos y síntomas relacionados con el cuadro clínico correspondiente a la fecha de toma de la muestra donde se obtuvo el cultivo positivo de micobacterias.
4. Exploración física: datos positivos encontrados por el (los) médico(s) tratantes.
5. Exámenes de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, perfil inmunológico (celular y humoral)
6. Exámenes de microbiología: resultados de cultivos obtenidos en las muestras de los pacientes, pruebas serológicas para otras infecciones (por ejemplo, VIH), pruebas cutáneas (incluyendo la de tuberculina)
7. Tratamiento antituberculoso: fármacos utilizados y su duración
8. Complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad y/o su tratamiento, recaídas, reinfecciones

Se conformará una base de datos con todo lo anterior, para su análisis.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizará estadística descriptiva utilizando el programa STATA SE 12. Se buscarán correlaciones entre los datos obtenidos de los expedientes clínicos y las especies de micobacterias recuperadas en los cultivos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos con el software estadístico STATA SE versión 12. Se corroboró la normalidad de las variables analizadas por medio de la prueba de Shapiro Wilk. Posteriormente, se decidió reportarlas como mediana y rangos intercuartiles si fueron no paramétricas y como media y desviación estándar si fueron paramétricas. Para todos los análisis se utilizó un valor de $p < 0.05$ para considerar significancia estadística.

Se realizó un análisis para evaluar la diferencia de proporciones en tablas de 2 x 2 por medio de χ^2 o por la prueba exacta de Fisher, según correspondiera, de acuerdo con el número de individuos por casilla. Para el análisis de la diferencia de medias de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba T de Student, si se cumplieron los criterios de normalidad, o la prueba U de Mann-Whitney, si no se cumplieron.

Se realizó un modelo de regresión logística, por medio de valoraciones con imputaciones múltiples y correlaciones simples por el método de Pearson para descartar colinearidad, para encontrar los factores determinantes de la presencia de infección por NTM.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se consideró como investigación sin riesgo, de acuerdo con lo establecido en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Se emitió una exención de consentimiento informado escrito para el estudio ya que consistía en la revisión de resultados microbiológicos y expedientes clínicos, la cual no confiere ningún riesgo para los pacientes. Este protocolo fue aceptado por el comité de Ética del INER.

RESULTADOS

Se analizaron 136 pacientes con infección por *Mycobacterium*, de los cuales se calculó una prevalencia de infección por NTM de 30.15% (n=41). En la tabla 1 se muestran todas las características demográficas de la población, donde se destaca una mayor frecuencia de hombres, diabetes mellitus e infección por VIH. Por otra parte, cabe destacar el antecedente de tuberculosis pulmonar en 34 pacientes (25%), exposición a tabaco en 50% y una media de edad de 46.5 años.

En la tabla 2 se hizo una descripción del servicio del cual provinieron los pacientes, destacando que la mayoría se encontró en la Consulta Externa y solamente 2 en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En la tabla 3 se describieron los diagnósticos de ingreso, mientras que en la tabla 4 se describieron los tipos de micobacterias encontradas y en la tabla 5 el método con el cual fueron diagnosticadas las micobacterias no tuberculosas.

En la tabla 6 y 7 se hizo una descripción del lugar de origen y de residencia de los pacientes, en donde cabe destacar una amplia mayoría proveniente de la Ciudad de México y del Estado de México, evidentemente debido a la cercanía del Instituto con estas dos zonas. Por otra parte, en la tabla 8 se realizó una descripción de la ocupación de los pacientes, en donde la mayoría se dedicaba al comercio. En la tabla 9 se realizó una descripción de los pacientes con tratamiento previo para tuberculosis.

En la tabla 10 se realizó un análisis de los signos y síntomas. Se dividió en tres grandes rubros: total, tuberculosis y no tuberculosis. De esta tabla es importante resaltar que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de dolor torácico, pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna, adenomegalias y síndrome consuntivo.

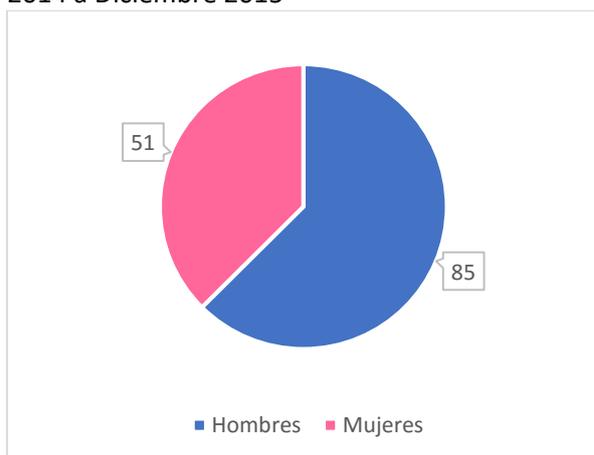
En la tabla 11 se realizó una comparación de los exámenes de laboratorio entre los pacientes con MTB y NTM. Se encontraron diferencias significativas en la glucosa, albúmina y procalcitonina.

En la tabla 12 se realizó una comparación entre ambos grupos respecto al patrón radiográfico y se encontraron diferencias significativas. Asimismo, en la tabla 13 se compararon los patrones de las pruebas de función respiratoria; sin embargo, no se encontraron diferencias. En la tabla 14 se realizó una comparación de los tratamientos recibidos y se encontraron diferencias significativas, al igual que en la tabla 15 (duración del tratamiento). En cuanto a las complicaciones, se describieron en la tabla 16, sin embargo no se encontraron diferencias significativas. Por otra parte, la tabla 17 describe el diagnóstico final y muestra diferencias significativas.

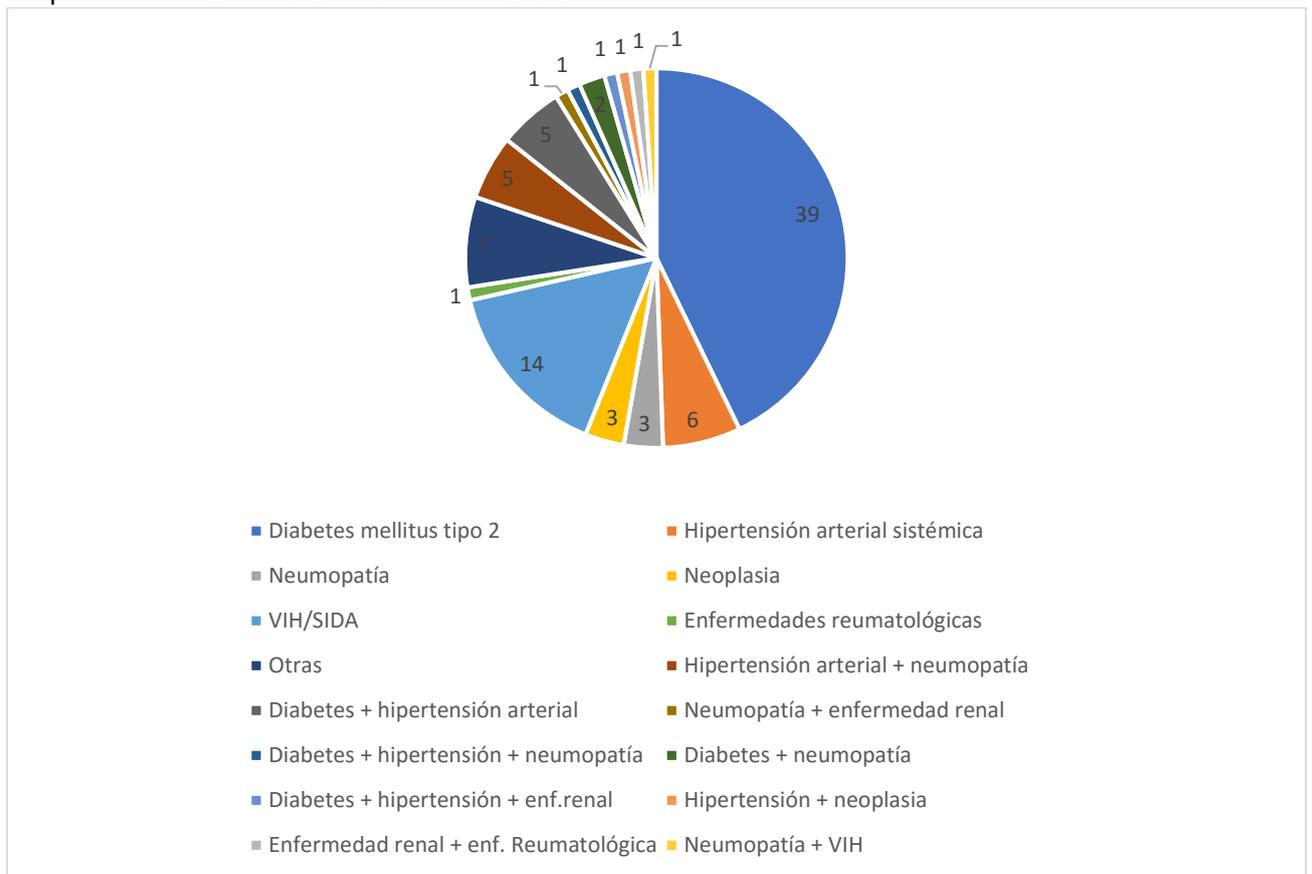
En la tabla 18 se describieron las variables de los pacientes con VIH.

Por último, la tabla 19 muestra un modelo de regresión logística. La razón para realizar este modelo fue que, si bien en la mayoría de las tablas se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, el valor de p no indica poder ni tendencias, por lo que se tiene que realizar este tipo de análisis para determinar cuántas veces la presencia de algún síntoma puede aumentar la probabilidad de tener infección por NTM. El modelo encontró que las variables marcadas en amarillo fueron estadísticamente significativas para predecir una mayor probabilidad de tener el evento esperado. La interpretación es la siguiente: la presencia de síndrome consuntivo aumenta 74.31 veces la probabilidad de tener infección por NTM, la presencia de adenomegalias aumenta 35.97 veces la probabilidad de tener infección por NTM, la presencia de comorbilidades aumenta 1.13 veces la probabilidad de tener infección por NTM, la presencia de fiebre disminuye al 100% la probabilidad de tener infección por NTM.

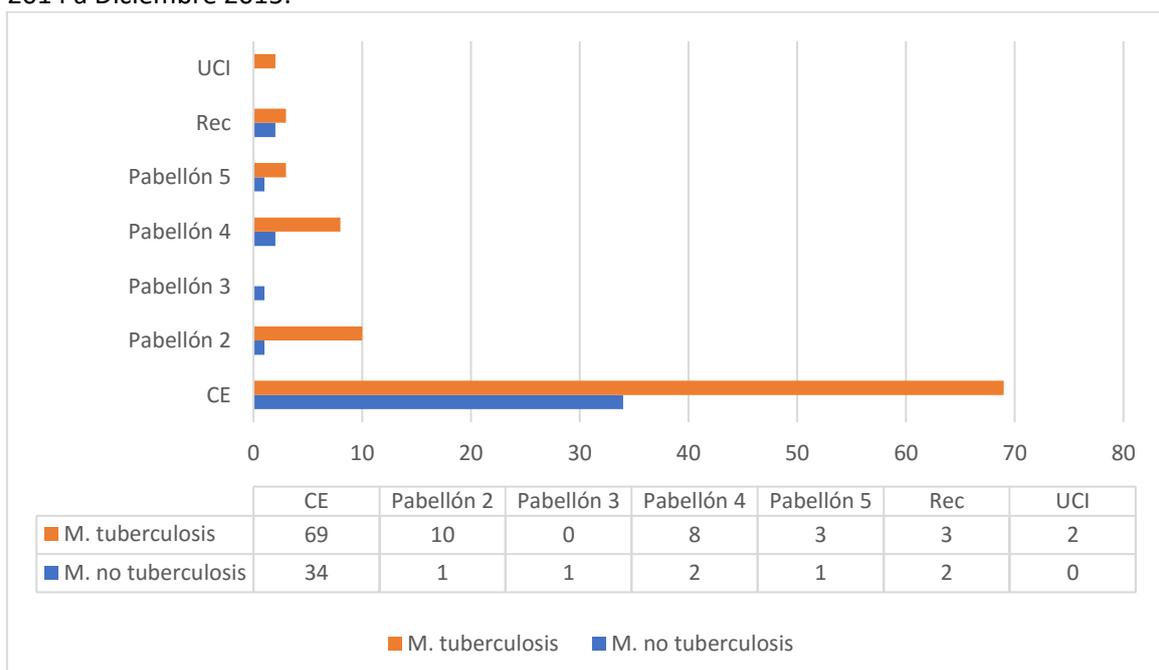
Gráfica 1. Distribución por género en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, de Enero 2014 a Diciembre 2015



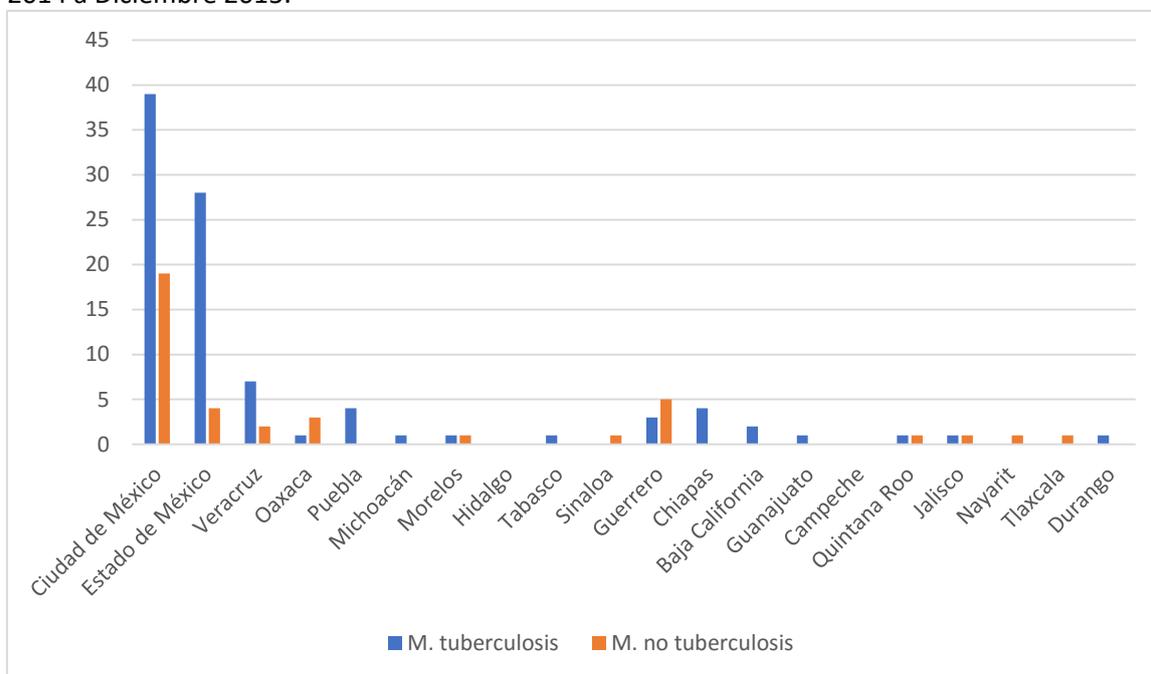
Gráfica 2. Distribución por comorbilidades en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.



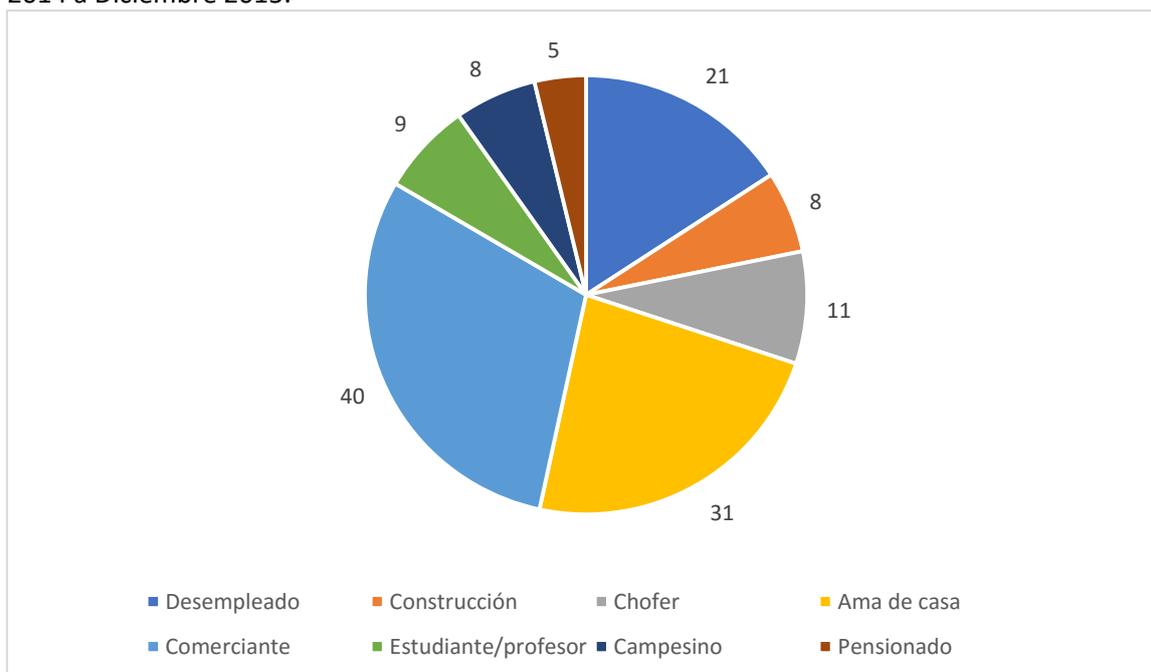
Gráfica 3. Distribución por servicio en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.



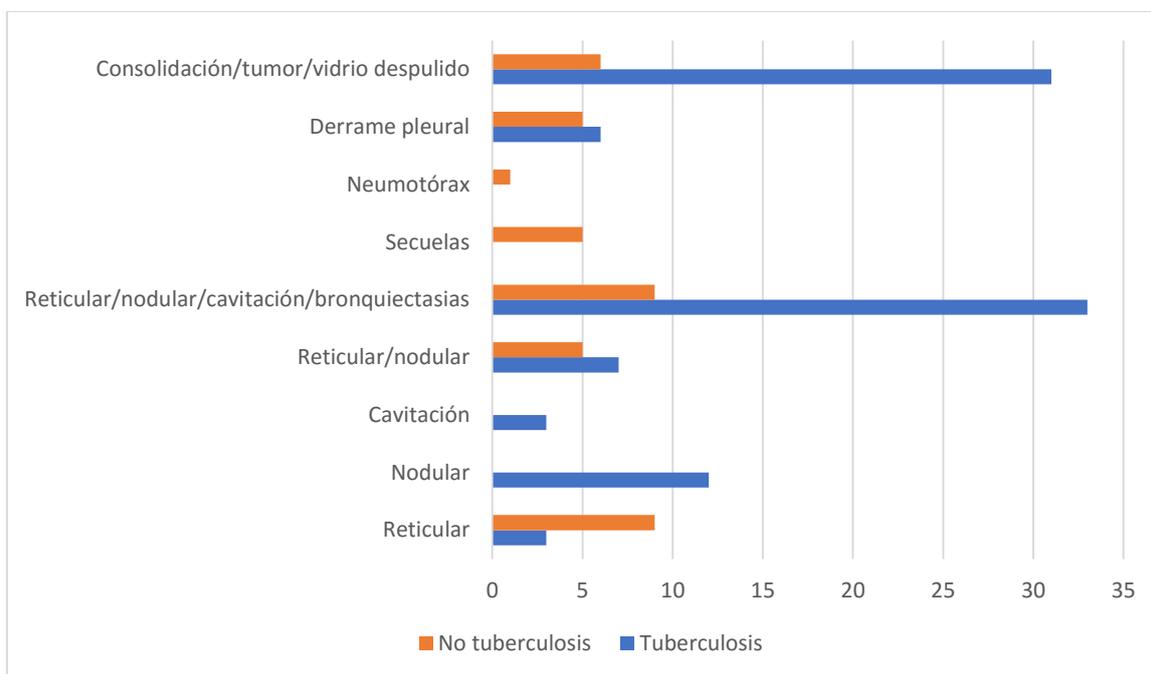
Gráfica 4. Distribución geográfica en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.



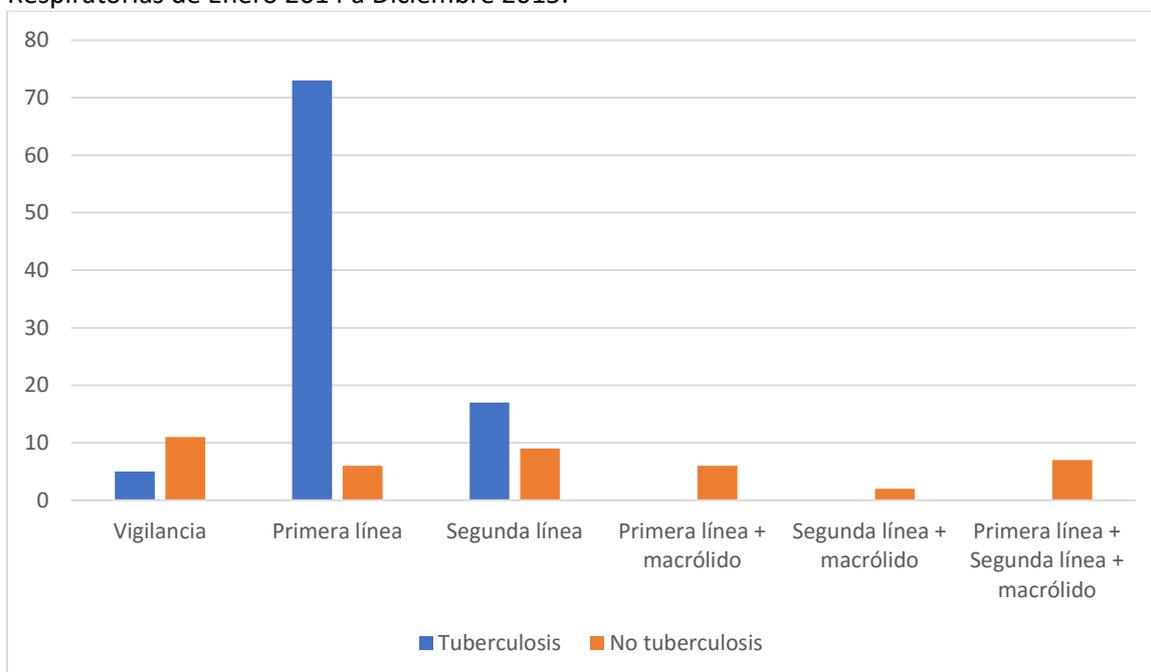
Gráfica 5. Distribución de la ocupación en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.



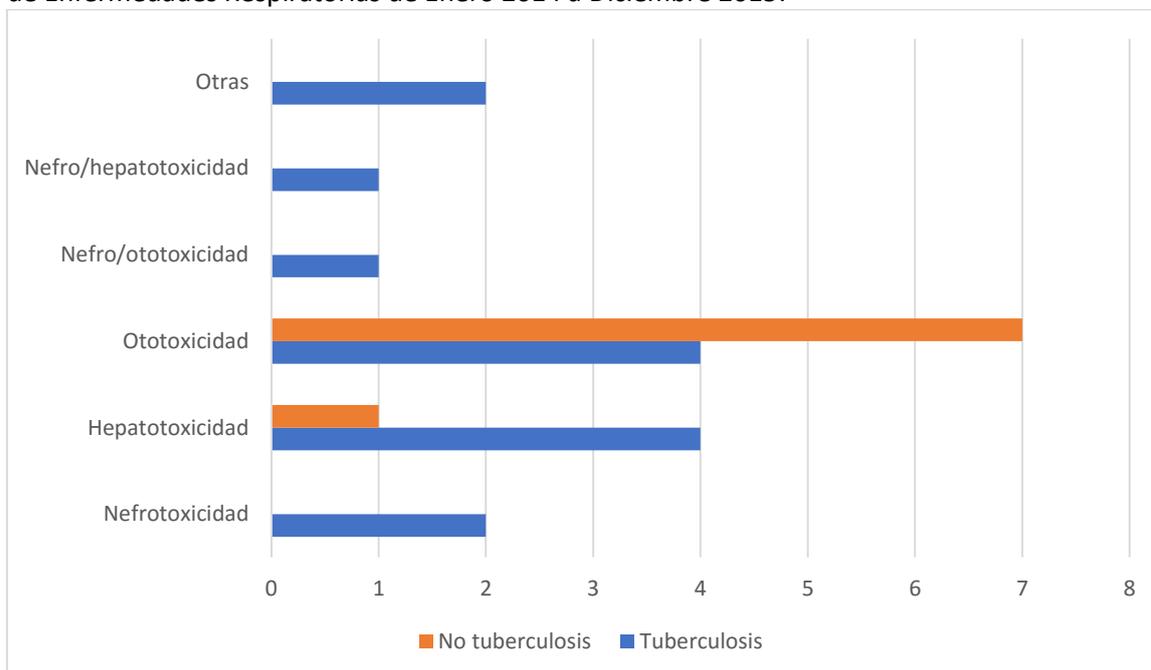
Gráfica 6. Distribución de los patrones radiográficos encontrados en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.



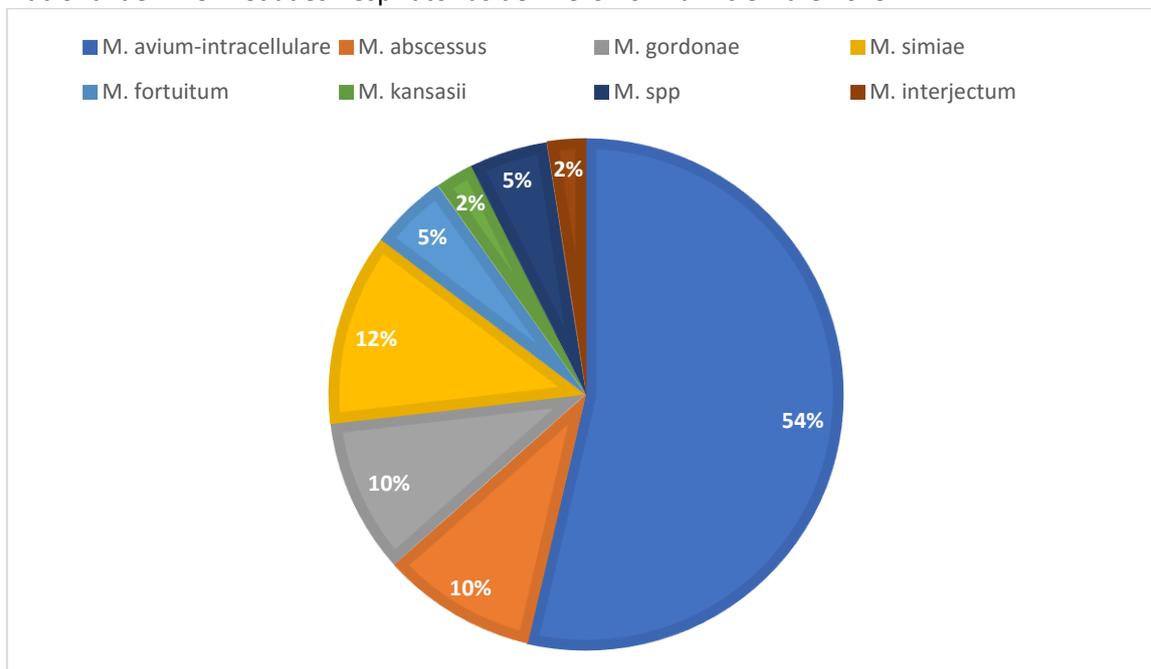
Gráfica 7. Distribución del tratamiento actual en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.



Gráfica 8. Distribución de las principales complicaciones aunadas a tratamiento en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.



Gráfica 9. Distribución de las especies de micobacterias no tuberculosas en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.



DISCUSIÓN

En la actualidad, se tienen reportes a nivel global de la epidemiología de la enfermedad pulmonar por MTB, la cual se muestra con amplia variedad mundial. Sin embargo, en México, un país con alta prevalencia de enfermedad pulmonar por infección con micobacterias, se desconocen datos epidemiológicos como la incidencia y prevalencia de la enfermedad pulmonar por NTM, esto debido a que los cuadros clínicos y radiológicos son muy similares en ambas patologías y ausencia de un estudio descriptivo epidemiológico que mencione características clínicas, radiológicas o laboratorio que orienten sobre el diagnóstico de NTM, aunado a las limitaciones de recurso que pueden existir en la identificación de las diferentes especies existentes. Sin embargo, se cree que la prevalencia de infección por NTM pudiera ser muy similar a la incidencia de infección pulmonar por MTB.

Si bien la epidemiología de la enfermedad pulmonar por NTM no es igual que la causada por MTB, sí se considera una entidad subdiagnosticada, que en últimas décadas va cobrando mayor relevancia en países desarrollados, siendo ya considerada como un problema de salud pública con una carga para los servicios de salud.

Por lo tanto, era necesario la realización de un estudio que mostrara la incidencia y prevalencia de esta enfermedad en una zona endémica, así como la identificación de las principales zonas de prevalencia e incidencia, rasgos demográficos, clínicos, radiológicos y por laboratorio que puedan estar asociados a desarrollo de esta enfermedad o puedan ser usados como una herramienta diagnóstica para el clínico en el abordaje diagnóstico de la enfermedad pulmonar por infección por NTM.

Este estudio se realizó con la recolección de datos de una población en la cual se diagnosticó infección pulmonar por micobacterias durante el periodo comprendido de Enero 2014 a Diciembre 2015, haciendo un comparativo entre la infección pulmonar por MTB y NTM, con la intención de describir la epidemiología, así como la identificación de factores predictores para la presencia y diagnóstico de

enfermedad pulmonar por NTM, entre los cuales destacaron la edad, presencia de comorbilidades, dolor torácico, disnea, fiebre, sibilancias, adenomegalias y síndrome consuntivo, que por medio de un análisis de regresión logística mostraron tener un valor significativo.

Asimismo, la necesidad de diferenciar ambas entidades de forma correcta para poder establecer un tratamiento adecuado, ya que los esquemas de tratamiento difieren entre ambos cuadros clínicos, incluso entre especies de NTM, evitando así las posibles complicaciones farmacológicas del tratamiento y/o el uso de fármacos de segunda línea que podrían contribuir al desarrollo de farmacorresistencia en las diferentes especies, aunque con una baja probabilidad, con las consecuencias que ello implica para los servicios de salud en una población con alta prevalencia de enfermedad pulmonar por micobacterias, así como las complicaciones clínicas y pronósticas del paciente.

Con los resultados obtenidos de este estudio, un objetivo secundario a analizar en estudios posteriores que recobraría especial importancia, es el impacto que dichos resultados obtenidos, usados como herramienta diagnóstica puedan tener en la reducción de costos en recursos económicos, materiales y de personal, así como reducción en tiempo diagnóstico e inicio de tratamiento, y su relevancia con implicaciones pronósticas sobre el curso de la enfermedad pulmonar por NTM.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio describe algunos de los datos más característicos sobre la epidemiología en la enfermedad pulmonar por NTM en población con alta prevalencia e incidencia de enfermedad pulmonar por micobacterias, que acudió a atención médica en el INER durante el periodo de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Cabe mencionar que el diagnóstico de enfermedad pulmonar por NTM sigue siendo un desafío para el clínico debido a la gran similitud clínico-radiológica entre la enfermedad por MTB y NTM, lo cual permite hacer énfasis en la importancia del

diagnóstico molecular, para una adecuada prescripción farmacológica con la finalidad de reducir las complicaciones de la misma enfermedad y el tratamiento.

Una de las limitaciones a las que se puede enfrentar el clínico es la escasa disponibilidad de estudios moleculares en servicios médicos de primer contacto, donde podría tomar especial relevancia las características epidemiológicas descritas en este estudio como primer herramienta que oriente hacia la sospecha clínica de infección pulmonar por NTM, con la reducción en costos de recursos económicos, materiales y personal, así como en tiempo diagnóstico e inicio de tratamiento, evitando así las complicaciones con posibles implicaciones pronósticas.

ANEXOS

Tabla 1. Características generales de pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	n	%
Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	95	69.85
Infección por <i>Mycobacterium</i> no tuberculosas	41	30.15
Masculino	85	62.50
Femenino	51	37.50
Diabetes mellitus tipo 2	39	28.68
Hipertensión arterial sistémica	6	4.41
Neumopatía	3	2.21
Neoplasia	3	2.21
VIH/SIDA	14	10.29
Enfermedades reumatológicas	1	0.74
Otras	7	5.15
Hipertensión arterial + neumopatía	5	3.68
Diabetes + hipertensión arterial	5	3.68
Neumopatía + enfermedad renal	1	0.74
Diabetes + hipertensión + neumopatía	1	0.74
Diabetes + neumopatía	2	1.47
Diabetes + hipertensión + enf.renal	1	0.74
Hipertensión + neoplasia	1	0.74
Enfermedad renal + enf. Reumatológica	1	0.74
Neumopatía + VIH	1	0.74
Antecedente de Tb. Pulmonar	34	25
Antecedente de Tb. MDR	7	5.15
Secuelas de Tb. Pulmonar	2	1.47
Antecedente de micobacteria no tuberculosas	4	2.94
Exposición a tabaco	69	50.74
Exposición a carbón o leña	7	5.15
	n	Media (DE) [mín-máx]
Edad (años)	136	46.5 (17.55)[4-85]

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartilar.

Tabla 2. Descripción de servicio procedente de pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	n	%
Consulta Externa	103	75.74
Pabellón 2	11	8.09
Pabellón 3	1	0.74
Pabellón 4	10	7.35
Pabellón 5	4	2.94
Recuperación	5	3.68
Unidad de Cuidados Intensivos	2	1.47

Tabla 3. Descripción de los diagnósticos con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	n	%
Tuberculosis	61	44.85
Secuelas de tuberculosis	15	11.03
Micosis	7	5.15
Neumonía adquirida en comunidad	16	11.76
Bronquiectasias	4	2.94
Neoplasia pulmonar	3	2.21
Enfermedad intersticial	3	2.21
Infección por VIH	12	8.82
Otras micobacterias	4	2.94
Otros diagnósticos	11	8.09

Tabla 4. Descripción de las especies de micobacterias en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	n	%
<i>M. tuberculosis</i>	94	69.12
<i>M. no tuberculosis</i>	1	0.74
<i>M. avium-intracellulare</i>	22	16.18
<i>M. abscessus</i>	4	2.94
<i>M. goodii</i>	4	2.94
<i>M. simiae</i>	5	3.68
<i>M. fortuitum</i>	2	1.47
<i>M. kansasii</i>	1	0.74
<i>M. spp</i>	2	1.47
<i>M. interjectum</i>	1	0.74

Tabla 5. Descripción del método diagnóstico utilizado para la detección de micobacterias no tuberculosas en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	n	%
Genotype CM	17	41.46
Genotype AS	6	14.63
Accuprobe	18	43.90

Tabla 6. Descripción del lugar de origen de pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	n	%
Ciudad de México	48	35.29
Estado de México	24	17.65
Veracruz	11	8.09
Oaxaca	7	5.15
Puebla	9	6.62
Michoacán	4	2.94
Morelos	2	1.47
Hidalgo	2	1.47
Tabasco	1	0.74
Sinaloa	2	1.47
Guerrero	10	7.35
Chiapas	6	4.41
Baja California	1	0.74
Guanajuato	2	1.47
Campeche	1	0.74
Quintana Roo	1	0.74
Jalisco	2	1.47
Nayarit	2	1.47
Tlaxcala	1	0.74

Tabla 7. Descripción del lugar de residencia en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	n	%
Ciudad de México	58	42.65
Estado de México	32	23.53
Veracruz	9	6.62
Oaxaca	4	2.94
Puebla	4	2.94
Michoacán	1	0.74
Morelos	2	1.47
Tabasco	1	0.74
Sinaloa	1	0.74
Guerrero	8	5.88
Chiapas	5	3.68
Baja California	2	1.47
Guanajuato	1	0.74
Quintana Roo	2	1.47
Jalisco	3	2.21
Durango	1	0.74
Nayarit	1	0.74
Tlaxcala	1	0.74

Tabla 8. Descripción de la ocupación en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	n	%
Desempleado	21	15.79
Construcción	8	6.02
Chofer	11	8.27
Ama de casa	31	23.31
Comerciante	40	30.08
Estudiante/profesor	9	6.77
Campesino	8	6.02
Pensionado	5	3.76

Tabla 9. Descripción del tratamiento previo en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	N	%
Vigilancia	1	2.04
Primera línea	35	71.43
Segunda línea	9	18.37
Tx para MNTB	4	8.16

Tabla 10. Descripción de los signos y síntomas en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	Total		Tuberculosis		No tuberculosis		p
	n	%	n	%	n	%	
Tos sin expectoración	14	10.77	9	9.89	5	12.82	0.83
Tos con expectoración	81	62.31	58	63.74	23	58.97	
Tos con hemoptisis	35	26.92	24	26.37	11	28.21	
Dolor torácico	49	36.03	26	27.37	23	56.10	0.01
Disnea mMRC 1	28	20.74	22	23.16	6	15	0.01
Disnea mMRC 2	45	33.33	31	32.63	14	35	
Disnea mMRC 3	42	61.11	34	35.79	8	20	
Disnea mMRC 4	2	1.48	1	1.05	1	2.5	
Pérdida de peso	101	74.26	75	78.95	26	63.41	0.05
Fiebre	108	79.41	82	86.32	26	63.41	0.00
Escalofríos	78	57.35	54	56.84	24	58.54	0.85
Diaforesis nocturna	107	78.68	81	85.26	26	63.41	0.00
Astenia/adinamia	97	71.32	71	74.74	26	63.41	0.18
Estertores	72	52.94	52	54.74	20	48.78	0.09
Consolidación	8	5.88	4	4.21	4	9.76	
Derrame pleural	6	4.41	3	3.16	3	7.32	
Neumotórax	2	1.47	0	0	2	4.88	
Sibilancias	11	8.09	7	7.37	4	9.76	0.40
Soplo tubario	9	6.62	8	8.42	1	2.44	
Adenomegalias	6	4.41	2	2.11	4	9.76	0.04
Síndrome consuntivo	12	8.82	4	4.21	8	19.51	0.00

Tabla 11. Descripción de los laboratorios en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	Total		Tuberculosis		No tuberculosis		p
	n	Mediana (RIC)[mín-máx]	n	Mediana (RIC)[mín-máx]	n	Mediana (RIC)[mín-máx]	
Leucocitos	127	8.2 (6.1-10.3)[6-34.5]	91	8.9 (6.3-10.7)[6-34.5]	36	7.6(5.7-9.2)[6-21.2]	0.39
Hemoglobina	127	12.3(7.3-16.6)[5.9-17.2]	91	11.9(10.3-13.3)[5.9-17.2]	36	13.1(11.1-13.8)[7.2-16.6]	0.12
Plaquetas	127	295 (225-368)[129-844]	91	299(231-369)[129-844]	36	269(205-365)[147-799]	0.54
Glucosa (mg/Dl)	127	108(78-403)[57-535]	90	111.5(95-168)[57-535]	36	98(90-118)[78-403]	0.03
Nitrógeno ureico (mg/Dl)	127	10(8-14)[3-58]	90	10(8-15)[3-58]	37	11(8-14)[4-52]	0.93
Ácido úrico (mg/Dl)	124	4.47(3.25-5.86)[0.84-15.8]	87	4.53(3.11-6.14)[0.84-15.8]	37	4.44(3.45-5.36)[1.58-15.8]	0.74
Creatinina (mg/Dl)	126	0.73(0.63-0.85)[0.22-2.13]	89	0.71(0.62-0.86)[0.41-2.04]	37	0.76(0.64-0.84)[0.22-2.13]	0.49
Sodio	111	135(132-138)[121-143]	77	136(131-138)[121-143]	34	135(133-137)[128-142]	0.17
Potasio	111	4.14(3.71-4.47)[2.2-5.52]	77	4.08(3.69-4.37)[2.87-5.19]	34	4.31(3.8-4.6)[2.2-5.52]	0.30
Albúmina	121	3.16(2.58-3.5)[1.1-4.6]	85	3(2.49-3.35)[1.29-4.56]	36	3.39(2.86-3.76)[1.1-4.6]	0.01
Globulinas	120	3.86(3.27-4.30)[2.28-6.7]	84	3.79(3.27-4.20)[2.28-6.7]	36	3.95(3.38-4.37)[2.39-4.96]	0.83
Bilirrubina total	121	0.52(0.4-0.7)[0.12-6.38]	85	0.51(0.39-0.7)[0.12-6.38]	36	0.58(0.43-0.74)[0.23-1.53]	0.65
Bilirrubina directa	122	0.11(0.08-0.17)[0-4.46]	86	0.11(0.08-0.17)[0-4.46]	36	0.11(0.08-0.16)[0-0.31]	0.26
Bilirrubina indirecta	121	0.43(0.29-0.57)[0.05-2.06]	85	0.4(0.28-0.53)[0.05-2.06]	36	0.5(0.34-0.64)[0.16-1.24]	0.27
TGO	122	24(18-34)[11-1044]	86	24(18-35)[11-1044]	36	23(18.5-32.5)[13-77]	0.45
TGP	121	18(13-28)[6-350]	85	18(13-32)[6-350]	36	17(13-24)[9-75]	0.22
DHL	121	158(130-199)[79-635]	85	161(138-211)[79-635]	36	140.5(124-194)[80-470]	0.38
Fosfatasa alcalina	121	93(73-126)[14-1102]	85	97(75-127)[14-1102]	36	82.5(70.5-110.5)[59-333]	0.26
	n	%	n	%	n	%	p
Procalcitonina >0.05	29	21.48	22	23.16	7	17.50	0.01
Cultivo positivo para hongos	10	8.7	6	7.5	4	11.43	0.06
Cultivos positivos para bacterias	7	6.09	5	6.25	2	5.71	
Cultivos positivos para hongos y bacterias	3	2.61	0	0	3	8.57	

Tabla 12. Descripción de los patrones radiográficos encontrados en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	Total		Tuberculosis		No tuberculosis		p
	n	%	n	%	n	%	
Reticular	12	8.89	3	3.16	9	22.5	0.00*
Nodular	12	8.89	12	12.63	0	0	
Cavitación	3	2.22	3	3.16	0	0	
Reticular/nodular	12	8.89	7	7.37	5	12.5	
Reticular/nodular/cavitación/bronquiectasias	42	31.1	33	34.74	9	22.5	
Secuelas	5	3.7	0	0	5	12.5	
Neumotórax	1	0.74	0	0	1	2.5	
Derrame pleural	11	8.15	6	6.32	5	12.5	
Consolidación/tumor/vidrio o despulido	37	27.4	31	32.63	6	15	

Tabla 13. Descripción de los patrones de las pruebas respiratorias encontrados en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	Total		Tuberculosis		No tuberculosis		p
	n	%	n	%	n	%	
Normal	10	21.74	5	19.23	5	25	0.84*
Obstrucción	9	19.57	6	23.08	3	15	
Restricción	27	58.70	15	57.69	12	60	

*Prueba exacta de Fisher

Tabla 14. Descripción del tratamiento actual en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	Total		Tuberculosis		No tuberculosis		p
	n	%	n	%	n	%	
Vigilancia	16	11.76	5	5.26	11	26.83	0.00*
Primera línea	79	58.09	73	76.84	6	14.63	
Segunda línea	26	19.12	17	17.86	9	21.95	
Primera línea + macrólido	6	4.41	0	0	6	14.63	
Segunda línea + macrólido	2	1.47	0	0	2	4.88	
Primera línea + Segunda línea + macrólido	7	5.15	0	0	7	17.07	

*Prueba exacta de Fisher

Tabla 15. Descripción de la duración del tratamiento actual en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

							p
	n	%	n	%	n	%	
< 6 meses	4	3.25	2	2.22	2	6.06	0.00*
6 meses	63	51.22	59	65.56	4	12.12	
7-12 meses	30	24.39	16	17.78	14	42.42	
13-23 meses	3	2.44	2	2.22	1	3.03	
24 meses	23	18.70	11	12.22	12	36.36	

*Prueba exacta de Fisher

Tabla 16. Descripción de las complicaciones en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	Total		Tuberculosis		No tuberculosis		p
	n	%	n	%	n	%	
Nefrotoxicidad	2	1.47	2	2.11	0	0	0.22
Hepatotoxicidad	5	3.68	4	4.21	1	2.44	
Otototoxicidad	11	8.09	4	4.21	7	17.07	
Nefro/ototoxicidad	1	0.74	1	1.05	0	0	
Nefro/hepatotoxicidad	1	0.74	1	1.05	0	0	
Otras	2	1.47	2	2.11	0	0	

Tabla 17. Descripción de los diagnósticos en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	Total		Tuberculosis		No tuberculosis		p
	n	%	n	%	n	%	
Primoinfección	91	66.91	69	72.63	22	53.66	0.03
Recaída	39	28.68	21	22.11	18	43.9	
Fracaso a tratamiento	6	4.41	5	5.26	1	2.44	

Tabla 18. Descripción de los pacientes con VIH/SIDA e infección por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por servicio de ingreso de Enero 2014 a Diciembre 2015.

	n	Mediana (RIC)[min-máx]
Carga viral	18	96812.5 (67-262017)[0-3646649]
CD4 totales	19	59(16-124)[5-258]

Tabla 19. Modelo de regresión logística para los predictores de la presencia de infección por micobacterias no tuberculosas en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de Enero 2014 a Diciembre 2015.

OR: Odds ratio; ES: error estándar. R2=0.43

	OR	ES	p	Intervalo de confianza 95 %
<i>Edad</i>	1.04	0.01	0.01	1.01-1.08
<i>Género masculino</i>	0.54	0.38	0.38	0.13-2.13
<i>Presencia de comorbilidades</i>	1.13	0.07	0.05	1.01-1.29
<i>Expectoración</i>	0.59	0.27	0.26	0.23-1.49
<i>Dolor torácico</i>	9.86	6.85	0.00	2.52-38.5
<i>Disnea</i>	0.53	0.16	0.04	0.29-0.98
<i>Pérdida de peso</i>	1.58	2.05	0.72	0.12-20.04
<i>Fiebre</i>	0.00	0.01	0.00	0.00-0.27
<i>Escalofríos</i>	3.14	2.36	0.12	0.72-13.70
<i>Diaforesis nocturna</i>	16.41	26.89	0.08	0.66-407.3
<i>Astenia/adinamia</i>	0.74	0.74	0.77	0.10-5.21
<i>Presencia de síndrome pleuropulmonar</i>	1.64	0.60	0.17	0.79-3.39
<i>Sibilancias</i>	0.26	0.15	0.02	0.08-0.85
<i>Adenomegalias</i>	35.97	67.65	0.05	0.90-1434
<i>Síndrome consuntivo</i>	74.31	83.5	0.00	8.21-672.2

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van der Werf MJ, Ködmön C, Katalinić-Janković V, Kummik T, Soini H, Richter E, Papaventsis D, Tortoli E, Perrin M, van Soolingen D, Zolnir-Dovč M, Ostergaard Thomsen V. *Inventory study of nontuberculous mycobacteria in the European Union*. BMC Infect Dis 2014; 14: 62.
2. Mirsaeidi M, Farshidpour M, Allen MB, Ebrahimi G, Falkinham JO. *Highlight on advances in nontuberculous mycobacterial disease in North America*. Biomed Res Int 2014; 2014:919474.
3. Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. *Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology*. Clin Infect Dis 2009; 49(12):e124-9.
4. Tortoli E. *Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s*. Clin Microbiol Rev 2003; 16(2):319-54.
5. van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC, Hoefsloot W, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, van Soolingen D. *Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands*. Thorax 2009; 64(6):502-6.
6. Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, Lange C. *Pulmonary disease caused by Non-Tuberculous Mycobacteria*. Respiration 2016; 91(5):386-402.
7. Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, Marshall-Olson A, Morris C, Cassidy M, Saulson A, Hedberg K. *Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(7): 977-82.
8. Margaret M, Johnson JAO. *Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections*. J Thorac Dis 2014; 6:210-20.
9. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. *Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. medicare beneficiaries*. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(8): 881-6.
10. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, Montes de Oca R, Shea YR, Seitz AE, Holland SM, Olivier KN. *Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(7):970-976.
11. Griffith DE. *Nontuberculous mycobacterial lung disease*. Curr Opin Infect Dis 2010; 23(2):185-90.
12. Yew WW, Chiang CY, Lumb R, Islam T. *Are pulmonary non-tuberculous mycobacteria of concern in the Western Pacific Region?* Int J Tuberc Lung Dis 2015; 19(5):499-500.
13. Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Yoshiyama T, Hoshino Y, Kurashima A, Sokunaga J, Shibuya S, Shimojima M, Ato M, Mitarai S. *A Laboratory-based analysis of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japan from 2012 to 2013*. Ann Am Thorac Soc 2017; 14(1):49-56.
14. Kim SJ, Yoon SH, Choi SM, Lee J, Lee CH, Han SK, Yim JJ. *Characteristics associated with progression in patients with of nontuberculous mycobacterial lung disease: a prospective cohort study*. BMC Pulm Med 2017; 17(1):5.

15. Ley S, Carter R, Millan K, Phuanukoonnon S, Pandey S, Coulter C, Siba P, Beck HP. *Non-tuberculous mycobacteria: baseline data from three sites in Papua New Guinea, 2010-2012*. Western Pac Surveill Response J 2015; 6(4):24-9.
16. Hoza AS, Mfinanga SG, Rodloff AC, Moser I, König B. *Increased isolation of nontuberculous mycobacteria among TB suspects in Northeastern, Tanzania: public health and diagnostic implications for control programmes*. BMC Res Notes 2016; 9:109.
17. Bjerrum S, Oliver-Commey J, Kenu E, Lartey M, Newman MJ, Addo KK, Hilleman D, Andersen AB, Johansen IS. *Tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria among HIV-infected individuals in Ghana*. Trop Med Int Health 2016; 21(9):1181-90.
18. Yon Ju Ryu, Won-Jung Koh and Charles L. Daley. *Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspective*. The Korean Academy of Tuberculosis and respiratory Diseases, 17 February 2016, 79:74-84.
19. Margaret M. Johnson and John A. Odell. *Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections*. J Thorac Dis 2014 4;6(3):210-220.
20. Curtis H. Weiss and Jeffrey Glassroth. *Pulmonary Disease caused by Nontuberculous mycobacteria*. Expert Review of Respiratory Medicine, 6;6 597-613.
21. Soo Jung Kim and Soon Ho Yoon. *Characteristics associated with progression in patients with of nontuberculous mycobacterial lung disease: a prospective cohort study*. BMC Pulmonary medicine. 2017 17:5.
22. Madhukar Pai, Marcel A. Behr, David Dowdy et al. *Tuberculosis*. Nature Reviews. Disease Primers; Vol. 2, 2016.