



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
DIRECCION GENERAL ADJUNTA MÉDICA
LICENCIA SANITARIA NO. 13 AM 09 005 015
UNIDAD 503 NEUMOLOGÍA



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA".**

**IDENTIFICACIÓN DE MICOBACTERIAS NO
TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON
TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN ZIEHL-NEELSEN
NEGATIVA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

NEUMÓLOGO

PRESENTA

DR. JULIO CESAR AMBRIZ MONDRAGÓN

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR ALEJANDRO HERNÁNDEZ SOLÍS

Ciudad de México, 2018.



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.



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Planteamiento del Problema.....	4
Justificación	5
Hipótesis	6
Objetivos.....	7
Objetivo General.	7
Objetivos Específicos	7
Metodología.....	8
Tipo y diseño del Estudio.....	8
Población.	8
Tamaño de la muestra.....	8
Criterios de Inclusión	8
Criterios de Exclusión	8
Criterios de Eliminación.....	9
Definición de las Variables	9
Procedimiento	10
Análisis estadístico	10
Cronograma de actividades.....	11
Aspectos eticos y de bioseguridad	12
Relevancia y expectativas	13
Recursos disponibles	14
Recursos necesarios	15
Resultados.....	16
Discusión.....	19
Concluiones	21
Referencias.....	22
Anexo 1	26



RESUMEN

Antecedentes: La tuberculosis es un problema de salud pública mundial que coexiste con un aumento progresivo de micobacterias no tuberculosas (MNT). No obstante, carecemos de datos duros sobre la prevalencia de estos en la población general, [1-3] porque los casos de MNT no están en la lista de informes obligatorios a las autoridades de salud. La "American Thoracic Society" menciona al menos 20 cepas de MNT que se han aisladas como patógenos causantes de enfermedad. [11] La infección pulmonar es más frecuente en adultos mayores [12], mientras que la afectación ganglionar es la forma de presentación más común en la infancia. [13,14] Los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo aquellos que padecen VIH/SIDA sin el grupo más susceptible y frecuentemente presentan formas diseminadas de la enfermedad. [15-17]. Habitualmente las infecciones por MNT no responden al tratamiento primario con medicamentos antituberculosos y debe ser tratadas con otros medicamentos. Su presencia debe sospecharse cuando los pacientes no presentan mejoría con el tratamiento habitual, lo que requiere su identificación para establecer una terapia específica.

Objetivo General: Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y reporte de tinción de ziehl neelsen negativa, durante el periodo enero 2013 – enero 2014 en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Material y Métodos: Se realizará un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal, con la finalidad de identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y reporte de tinción de ziehl neelsen negativa, durante el periodo enero 2013 – enero 2014 en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Resultados: Se estudiaron 120 muestras de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis, 99/120 (82%) fueron muestras pulmonares y 21/120 (18%) fueron muestras extrapulmonares. Identificamos MNTB en 37/120 muestras (30.8%), de las cuales 16 fueron de origen pulmonar, 13 de origen genitourinario, 3 en médula ósea y 5 en varios especímenes. Mycobacterium avium se aisló en 20 muestras, Mycobacterium intracellulare en siete muestras y varias otras especies de NTM en las otras 10 muestras.

Palabras Clave: Tuberculosis, Micobacteria, Atípica.



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

1. ANTECEDENTES

La tuberculosis es un problema de salud pública mundial que coexiste con un aumento progresivo de micobacterias no tuberculosas (MNT). No obstante, carecemos de datos duros sobre la prevalencia de estos en la población general, [1-3] porque los casos de MNT no están en la lista de informes obligatorios a las autoridades de salud. Sin embargo se ha podido observar un aumento en la frecuencia de pacientes infectados por MNT a partir de 2004, situación preocupante para los funcionarios de salud debido al alto costo del tratamiento, especialmente en países emergentes. [4-6]

La incidencia de MNT es mayor en los países con mayor prevalencia de tuberculosis. [7] En México, solo hay limitados informes de pacientes inmunodeficientes, en quienes *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium simiae* han sido encontradas. [8,9]

Filogenéticamente hablando, las MNT forman un grupo de más de 148 especies, entre las cuales hay un grupo de 25 diferentes especies aisladas de diversos productos biológicos de individuos que se presentan con enfermedades pulmonares y extrapulmonares. [10] Son microorganismos saprófitos ambientales indistinguibles del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, algunos de los cuales han sido clasificados como productores de enfermedad. Sin embargo, cuando estos se encuentran en procesos patológicos, la fuente de infección rara vez es encontrada.

La "American Thoracic Society" menciona al menos 20 cepas de MNT que se han aisladas como patógenos causantes de enfermedad. [11] La infección pulmonar es más frecuente en adultos mayores [12], mientras que la afectación ganglionar es la forma de presentación más común en la infancia. [13,14] Los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo aquellos que padecen VIH/SIDA sin el grupo más susceptible y frecuentemente presentan formas diseminadas de la enfermedad. [15-17]

Estas micobacterias también afectan a los pacientes inmunocompetentes, por lo general causando patología localizada en pulmón y en otros órganos, como nódulos linfáticos, riñones, pleura, meninges, entre otros. [18,19]



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

Habitualmente las infecciones por MNT no responden al tratamiento primario con medicamentos antituberculosos y debe ser tratadas con otros medicamentos. Su presencia debe sospecharse cuando los pacientes no presentan mejoría con el tratamiento habitual, lo que requiere su identificación para establecer una terapia específica. [20]

Los casos por MNT ya no son considerados como "curiosidades clínicas" [21] pues han sido clasificados como causantes de infecciones emergentes en los países donde la tuberculosis ha disminuido. [22,23] La patogenia de las infecciones producidas por las MNT no han sido demostradas claramente, y no se transmiten de persona a persona y ocurren con mayor frecuencia en mujeres mayores de 40 años con fenotipo alto y delgado, además de pectus excavatum o bronquiectasias. [24]

El diagnóstico y la identificación precisa de las diferentes especies de MNT requieren técnicas moleculares especiales, que son necesarias para establecer el tratamiento de manera óptima.



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es una enfermedad con alta prevalencia en nuestro medio, lo que permite una frecuencia alta de casos secundarios a infección por MNT independientemente de sus diferentes formas de presentación. Desafortunadamente la mayoría de los trabajos epidemiológicos se enfocan en las formas clínicas causadas por el complejo M. Tuberculosis, ya que hasta cierto punto es el microorganismo más fácil de identificar dentro del grupo de micobacterias.

Habitualmente se practica la tinción ácido-alcohol resistente como parte del protocolo de estudio de aquellos pacientes en quienes se sospecha una infección tuberculosa, sin embargo una parte de los pacientes pueden presentar negativa dicha tinción, sin que ello descarte la presencia de la enfermedad.

Comúnmente los pacientes que presentan una infección causada por micobacterias no tuberculosas presentan formas diseminadas de la enfermedad, la cuales generalmente tiene un componente paucibacilar, lo que hace difícil que sean identificadas mediante la tinción de ziehl neelsen, por lo que deben utilizarse otros métodos más sensibles que permitan la identificación de las micobacterias. Sin embargo, antes de poder justificar el empleo de técnica de análisis más avanzadas como parte de los estudios de rutina en los pacientes con tuberculosis es necesario conocer cuál es la frecuencia con que este tipo de micobacterias puede ser encontrada en muestras que ya se han reportado como negativas cuando se aplica la tinción ácido-alcohol resistente.

Es por ello que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y reporte de tinción de ziehl neelsen negativa, durante el periodo 2013 – 2014 en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga?



3. JUSTIFICACIÓN

Si bien en ciertas partes del mundo se reporta un descenso en la incidencia de los casos de tuberculosis activa, la realidad es que continúa siendo un problema importante de salud pública, sobre todo en aquellos países en vías de desarrollo como el nuestro, ya que la mayor parte de los casos son documentados en este tipo de países, por lo que en nuestro medio es una enfermedad que debe ser monitorizada de manera estrecha.

La vigilancia continua de la enfermedad permite detectar cambios en sus características epidemiológicas, lo que posibilitará adecuar las medidas de prevención y control. Esto cobra vital importancia, ya que como se ha mencionado anteriormente las MNT han presentado un incremento importante dentro de los microorganismos causales de tuberculosis, por lo que se debe dar relevancia a su adecuada identificación.

Al momento no existen estudios epidemiológicos fuertes que analicen la frecuencia con que estas micobacterias son aisladas, mucho menos con qué frecuencia son aisladas en aquellas muestras que ya han sido reportadas como negativas cuando son revisadas mediante la tinción de ziehl neelsen. Por lo que resulta interesante e importante conocer cuál es la frecuencia con que este evento sucede.



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

4. HIPÓTESIS

La investigación no cuenta con una hipótesis de trabajo ya que se trata de una investigación descriptiva



5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general: Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y reporte de tinción de ziehl neelsen negativa, durante el periodo enero 2013 – enero 2014 en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

5.2. Objetivos específicos:

- Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de lavado bronquio alveolar.
- Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de orina.
- Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de lavado gástrico.
- Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de aspirado de medula ósea.
- Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de líquido de ascitis.
- Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de líquido cefalorraquídeo.
- Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de líquido pleural.
- Identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de ganglio linfático.



6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño de estudio

Se realizará un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal, con la finalidad de identificar el número de micobacterias no tuberculosas aisladas en muestras de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y reporte de tinción de ziehl neelsen negativa, durante el periodo enero 2013 – enero 2014 en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

6.2. Población

Se revisarán todos los cultivos de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y reporte de tinción de ziehl neelsen negativa, vistos en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga durante el periodo enero 2013 – enero 2014.

6.3. Tamaño de la muestra

Para realizar la investigación se tomarán en cuenta todos los cultivos de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y que cuenten con reporte de tinción de ziehl neelsen negativa, vistos en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga durante el periodo enero 2013 – enero 2014.

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de Inclusión:

- Todos los cultivos de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y que cuenten con reporte de tinción de ziehl neelsen negativa, vistos en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga durante el periodo enero 2013 – enero 2014.

Criterios de Exclusión:

- Todos los cultivos de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y que cuenten con reporte de tinción de ziehl neelsen positiva, vistos en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga durante el periodo enero 2013 – enero 2014.



Pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa, que cuenten con
 IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA
 reporte de tinción de ziehl neelsen negativa y cultivo positivo para M.

Tuberculosis vistos en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga durante el periodo enero 2013 – enero 2014.

- Pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa, que cuenten con reporte de tinción de ziehl neelsen negativa y cultivo sin desarrollo de micobacterias, vistos en el servicio de neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga durante el periodo enero 2013 – enero 2014.

Criterios de Eliminación:

- No existen criterios de eliminación

6.5. Definición de las variables

Variable Independiente: Infección por mycobacterias no tuberculosas

Variable Dependiente: Número de casos presentados

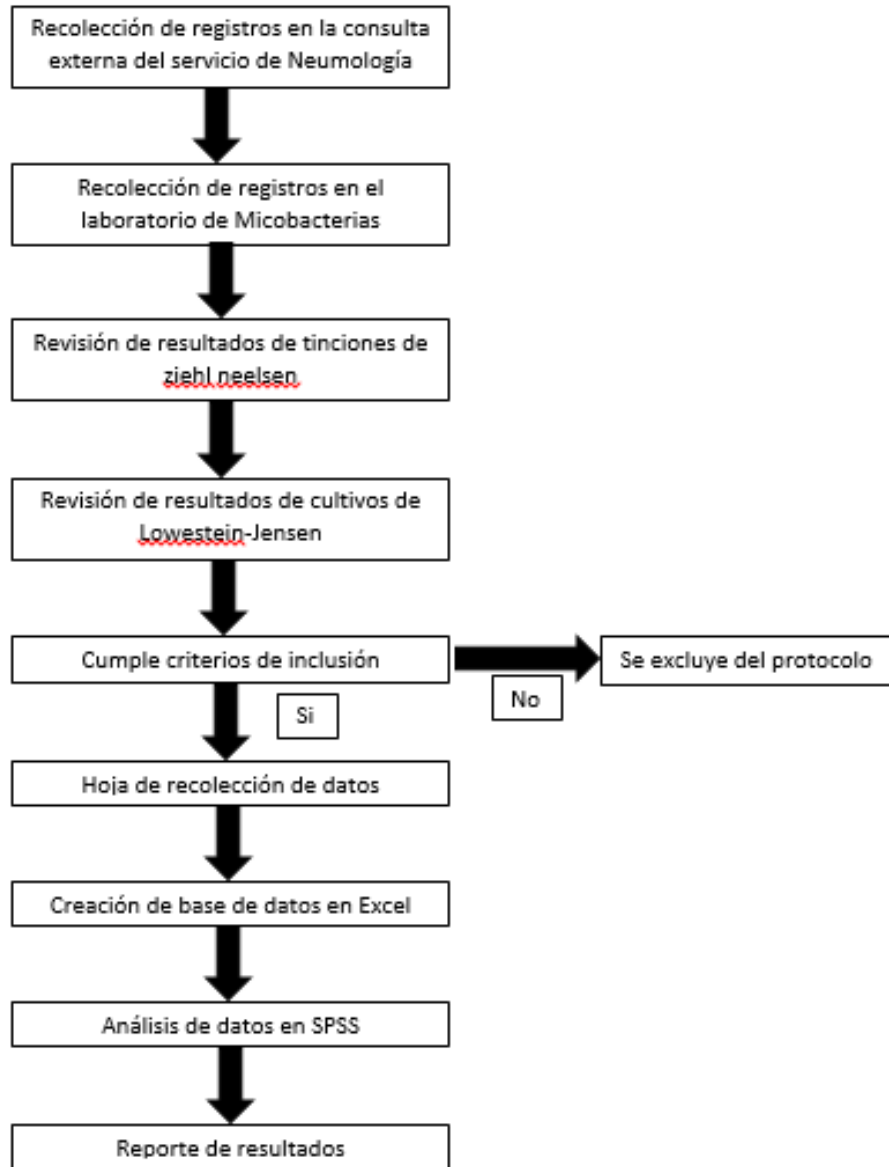
Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición	Tipo	Indicador
Edad	Periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento	Cuantitativa	Años
Sexo	Propiedades anatómicas, fisiológicas y reproductivas que diferencian a un hombre de una mujer	Cualitativa	Hombre, Mujer
Caso positivo de Tuberculosis por clínica	Persona con datos clínicos sugerentes de la enfermedad	Cualitativa	Si, No
Cultivo positivo para micobacterias atípicas con tinción de ziehl neelsen negativa	Cultivo de Lowestein-Jensen de cualquier muestra que presente crecimiento de micobacterias atípicas y que cuente con previa tinción de ziehl neelsen negativa	Cualitativa	Si, No



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

6.6. Procedimiento



6.7. Análisis estadístico

Los datos se presentan a través de cuadros y graficas elaboradas en Microsoft Excel. Se utilizará estadística descriptiva: Rangos, Media y Mediana, además de tablas para porcentajes.



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Agosto 2018	Septiembre 2018
Proyecto escrito		
Registro y revisión del protocolo por el comité de investigación de estudios retrospectivos		
Revisión del registro de cultivos en el laboratorio de Micobacterias		
Revisión complementaria de expedientes		
Organización y análisis de resultados		
Elaboración de discusión y conclusiones		



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Doy fe que la información obtenida será tratada bajo los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad descritos en la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de investigación; y a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre las Buenas Prácticas Clínicas (GCP), además que el uso de la información obtenida será únicamente con fines académicos y de investigación, garantizando el anonimato de los participantes, logrando de esta manera la ausencia de conflictos éticos.



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Este proyecto generara información epidemiológica precisa sobre el comportamiento de una enfermedad habitual en nuestro medio, además de propiciar el inicio de nuevas líneas de investigación como hacer la tipificación de las micobacterias que causaron los casos positivos y con ellos realizar un árbol filogenético de esas micobacterias presentes en nuestra unidad



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Recursos Humanos: El investigador responsable y el investigador asociado que participan en este proyecto tienen experiencia con las estrategias de recolección de datos que se emplearán, así como la coordinación y colaboración que se requiere con el personal de laboratorio y archivo del hospital.

Infraestructura y Equipo: El laboratorio de Micobacterias y el área de consulta externa de la Unidad de Neumología del Hospital General de México cuentan con toda infraestructura y los registros necesarios que se requieren para la realización de este proyecto.



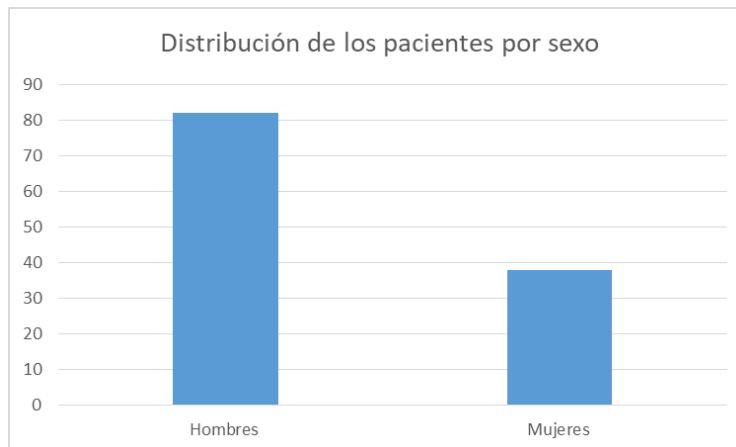
11. RECURSOS NECESARIOS

Recursos Financieros: El presente proyecto no requiere que la Unidad de Neumología del Hospital General de México, ni su Laboratorio de Micobacterias practique ningún análisis adicional a los que normalmente se realizan para el diagnóstico de tuberculosis, en caso de generarse algún costo por un determinado servicio será cubierto en su totalidad por el investigador principal.

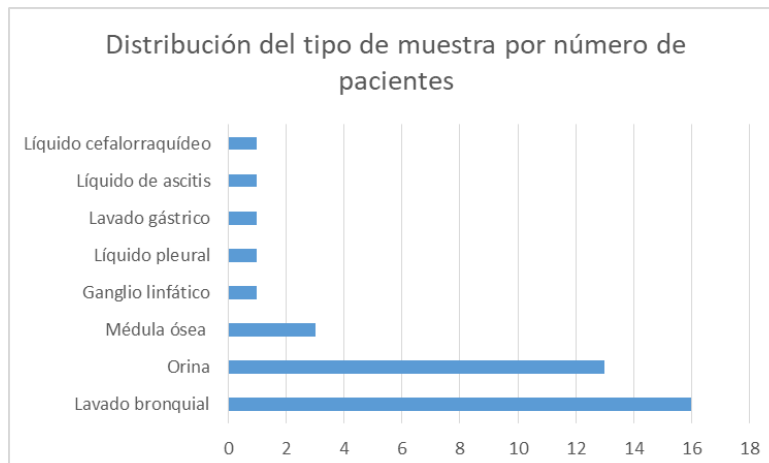


IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA
12. RESULTADOS

Se obtuvieron 120 muestras de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis VIH negativos de las cuales 82 (68%) correspondían a hombres y 38 (32%) a mujeres, con una edad promedio de 40 años, entre 18 y 76 años.



De estos, 99 (82%) muestras fueron tomadas por lavado bronquial y 21 (18%) fueron tomadas de especímenes extrapulmonares. De las 120 muestras estudiadas, 51 (42.5%) fueron negativas para Complejo de M. tuberculosis en cultivo L-J y PCR. Treinta dos (25.5%) con cultivos positivos fueron clasificados como casos confirmados de TB y en 37 (30.8%) muestras fueron identificadas MNTB por cultivo y secuenciación de PCR, de las cuales 26 eran hombres y 11 mujeres, con la siguiente distribución: 16 muestras de lavado bronquial, 13 de la orina, 3 de aspirado de médula ósea, 1 en el lavado gástrico, 1 en líquido de ascitis, 1 en líquido cefalorraquídeo, 1 en líquido pleural y 1 en biopsia de ganglio linfático.





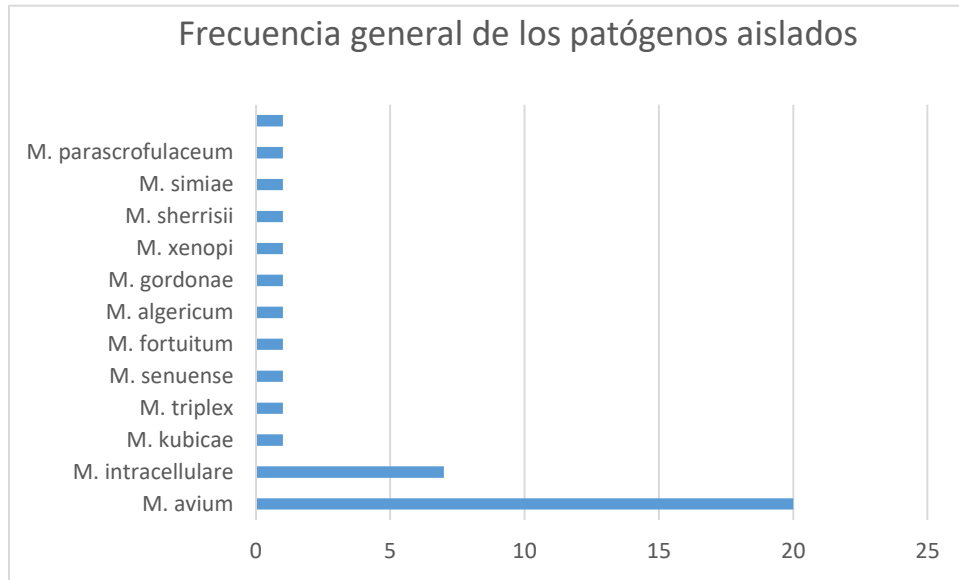
IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL-NEELSEN NEGATIVA
La distribución del tipo de muestra en relación con el patógeno aislado y el número de pacientes se detalla en la siguiente tabla:

MUESTRA	PATOGENO AISLADO	No. DE PACIENTES
Lavado bronquial	<i>M. avium</i>	6
Lavado bronquial	<i>M. intracellulare</i>	4
Lavado bronquial	<i>M. kubicae</i>	1
Lavado bronquial	<i>M. triplex</i>	1
Lavado bronquial	<i>M. senuense</i>	1
Lavado bronquial	<i>M. fortuitum</i>	1
Lavado bronquial	<i>M. algericum</i>	1
Lavado bronquial	<i>M. gordonae</i>	1
Orina	<i>M. avium</i>	9
Orina	<i>M. intracellulare</i>	2
Orina	<i>M. xenopi</i>	1
Orina	<i>M. sherrisii</i>	1
Médula ósea	<i>M. avium</i>	2
Médula ósea	<i>M. simiae</i>	1
Ganglio linfático	<i>M. avium</i>	1
Líquido de pleural	<i>M. intracellulare</i>	1
Lavado gástrico	<i>M. parascrofulaceum</i>	1
Líquido de ascitis	<i>M. avium</i>	1
Líquido de cefalorraquídeo	<i>M. avium</i>	1

Las especies más frecuentemente aisladas fueron *M. avium* y *Mycobacterium intracellulare*. Cuatro pacientes presentaron más de 1 sitio infectado por MNTB, como se describe a continuación: una paciente femenina de 28 años con afectación peritoneal y pulmonar, en quien se aisló *M. avium*; un paciente masculino de 26 años de edad con afectación miliar por *M. simiae* y urogenital por *M. avium*; un paciente masculino de 32 años con afectación pulmonar y meníngea por *M. avium*; y un paciente masculino de 31 años, con afectación pulmonar y urogenital por *M. avium*.



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA





13. DISCUSIÓN

El complejo M. tuberculosis causa el mayor número de infecciones tuberculosas. Sin embargo, las MNTB son cada vez más frecuentes, tanto en pacientes inmunocompetentes como en sujetos inmunocomprometidos. La infección por MNTB debe sospecharse cuando hay factores de riesgo como la edad avanzada, bronquiectasias y respuesta pobre al tratamiento antituberculoso específico y supervisado. En tales casos, la posibilidad de MNTB o patógenos farmacológicamente resistentes debe ser considerada [7,15,26,27].

Los pacientes en nuestras muestras clínicas mostraron tener infección por MNTB a pesar del Z-N negativo para AFB, lo que significa que los cultivos y la PCR son esenciales para un diagnóstico definitivo de las especies de micobacterias patógenas involucradas y necesarios para descartar posible colonización. [28] La AFB negativa no implica ausencia de la tuberculosis porque su sensibilidad es del 50% -60%. Las muestras de lavado bronquial proporcionan una alternativa para obtener muestras útiles para diagnósticos bacteriológicos en casos de afección pulmonar. [29,30]

En México, el aumento en la frecuencia y caracterización de especies de micobacterias no tuberculosas causantes de enfermedad es desconocido. Estudios en más de 30 países alrededor del mundo encontraron que el complejo M. avium es predominante, lo que es consistente con los hallazgos en nuestra investigación. Las infecciones pulmonares y el incremento en las formas extrapulmonares se reportan como un problema creciente en muchos países, especialmente en países en vías de desarrollo donde la tuberculosis no controlada es un problema mayor. Aunque es difícil, es importante determinar las fuentes y los modos de transmisión de las cepas no tuberculosas, con la finalidad de implementar medidas profilácticas efectivas. [30]

Un retraso en el diagnóstico preciso de MNTB conduce a un aumento mortalidad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Los medicamentos empleados como parte del tratamiento pueden tener efectos secundarios significativos que pueden conducir a la retirada del tratamiento y a una resistencia a los medicamentos de primera línea, provocando que menos del 50% de estos medicamentos tengan éxito y favoreciendo las recaídas se estiman en más del 50% en 3 años. [31]



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

La frecuencia de MNTB en este estudio fue del 30.8% en nuestras muestras. Los hombres fueron los más afectados, a diferencia de lo reportado por otros autores [32,33] que informan predominio en mujeres. La detección sistemática de MNTB en muestras de casos sospechosos de tuberculosis con AFB negativa es una estrategia importante a implementar, ya que su detección es decisiva al momento de implementar el tratamiento según la sensibilidad a los medicamentos antituberculosos, así como para poder dar un seguimiento a largo plazo y evaluación de resultados adecuada. [34,35]

El aumento de los costos hospitalarios para pacientes hospitalizados y ambulatorios es actualmente una prioridad para la mayoría de los países. Los altos costos afectan principalmente a los hospitales públicos. Las enfermedades causadas por MNTB requieren un tratamiento prolongado para el éxito y el costo total implica muchos otros gastos que son tanto financieros como humanos. El conocimiento de la presencia de las MNTB como causa de la enfermedad en nuestra región permitirá la mejora de las pautas de prevención y estrategias de tratamiento.



14. CONCLUSIONES

- En aquellos pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis activa y una alta sospecha de infección por micobacterias no tuberculosas debe investigarse la presencia de MNTB mediante cultivo y PCR.
- La frecuencia de NTM en las muestras de nuestro estudio fue del 30.8%, siendo más frecuente en hombres que en mujeres.
- Se identificaron 13 especies diferentes de MNTB con predominancia de las cepas *M. avium* y *M. intracellulare*.



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

15. REFERENCIAS

1. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest*. 2008; 133:243-251.
2. Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Thomsen V O, Curcio M, Fauville-Dufaux M, Feldman K, et al. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8:1186-1193.
3. van der Werf M J, Ködmön C, Katalinić -Janković V, Kummik T, Soini H, Richter E, et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Infect Dis*. 2014; 62: doi: 10.1186/1471-2334-14-62.
4. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185:881- 886.
5. Thomson R, Donnan E, Unwin S. Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. Time to Get a Grip! *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12:1425-1427.
6. Strollo SE, Adjemian J, Adjemian MK, Prevots DR. The burden of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12:1458-1464.
7. Jankovic M, Samarzija M, Sabor I, Jakopovic M, Katalinic Jancovic V, Zmak L, et al. Geographical distribution and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria in Croatia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17:836-841.
8. Cicero R, Olivera H, Hernández-Solis A, Ramírez-Casanova E, Escobar-Gutiérrez A. Frequency of *Mycobacterium bovis* as an etiologic agent in extrapulmonary tuberculosis in HIV-positive and -negative Mexican patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28:455-460.



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

9. Cortés-Torres N, González-Y-Merchand JA, González-Bonilla C, García-Elorriaga G. Molecular analysis of mycobacteria isolated in Mexican patients with different immunodeficiencies in a tertiary care hospital. Arch Med Res. 2013;44: 562-569.
10. Escobar-Escamilla N, Ramírez-González JE, González-Villa M, Torres-Mazadiego P, Mandujano-Martínez A, Barrón-Rivera C, Bäcker CE, Fragoso-Fonseca DE, Olivera-Díaz H, Alcántara-Pérez P, Hernández-Solís A, Cícero-Sabido R, Cortés-Ortiz IA. Hsp65 phylogenetic assay for molecular diagnosis of nontuberculous mycobacteria isolated in Mexico. Arch Med Res. 2014; 45: 90-97.
11. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliot B, Catanzaro A, Daley C, Gordin E, Holland S, Horsburgh R, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial Diseases. Am J Resp Crit Care Med. 2007; 175: 367-416.
12. Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. Clin Infect Dis. 2009; 49:124-129.
13. White MP, Bangash H, Goel KM, Jenkins PA Non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis. Arch Dis Child. 1986; 61:368-371.
14. Cruz AT, Edwards MS, Torchia MM. Overview of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. UpTo Date, Jun 2015 Oct 2013. Available in: http://iranuptodate.ir/contents/UTD.htm?13/42/13994?source=related_link
15. Horsburgh CRJr, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Am Rev Respir Dis 1989; 139:4-7.
16. Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. Lancet Infect Dis. 2008; 8: 323-334.



17. Martínez S, McAdams HP, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous

IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

mycobacterial infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189: 177-186.

18. Philley JV, Griffith DE. Management of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* Thieme Medical Publishers, 2013; 34: 135-142.

19. Iseman MD. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:999-1000.

20. Piersimoni C, Scarparo C. Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:131-138.

21. Zheng C, Fanta CH. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infection in the immunocompetent host. *Q J Med* 2013; 106:307-315.

22. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1066-1074.

23. Shahraki AH, Heidarieh P, Bostanabad SZ, Khosravi AD, Hashemzadeh M, Khandan S, et al. Multidrug resistant tuberculosis may be nontuberculous mycobacteria. *Eur J Intern Med* 2014; 26:279-284.

24. Chong SG, Kent BD, Fitzgerald S, McDonnell TJ. Pulmonary non-tuberculous mycobacteria in a general respiratory population. *Ir Med J* 2014; 107:207-209.

25. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger L, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31:175-178.

26. Braun E, Sprecher H, Kassis. Epidemiology and clinical significance of non-



tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary specimens. *Int J Tuberc Lung Dis*,
IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA
2013; 17:96-99.

27. Griffith DE, Aksamit TR. Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25:218-227.

28. Espinal MA, Salfinger M. global impact of multidrug resistance. En Cole, S. T., Eisenach, K. D., McMurray, D. N., & Jacobs Jr, W. R. *Tuberculosis and the tubercle bacillus*. Washington, DC. ASM Press. 2005: 107.

29. Getahun H. Coordinator. Stop TB. Department HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria Cluster. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. World Health Organization. Geneva. 2007.

30. Molicotti P, Bua A, Cannas S, Cubeddu M, Ruggeri M, Pirina P, et al. Identification of non-tuberculous mycobacteria from clinical samples. *New Microbiologica* 2013; 36:409-411.

31. Hernández-Toloza JE, Rincón-Serrano Mde P, Celis-Bustos YA, Aguillón CI. Identification of mycobacteria to the species level by molecular methods in the Public Health Laboratory of Bogotá, Colombia. *Enf Infec Microbiol Clin* 2016; 34: 17-22.

32. Cowman S, Burns K, Benson S, Wilson R, Loebinger MR. The antimicrobial susceptibility of non-tuberculous mycobacteria. *J Infect* 2016; 72:324-331.

33. Satta G, McHugh TD, Mountford J, Abubakar I, Lipman M. Managing pulmonary nontuberculous mycobacterial infection time for a patient-centered approach. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:117-121.



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA

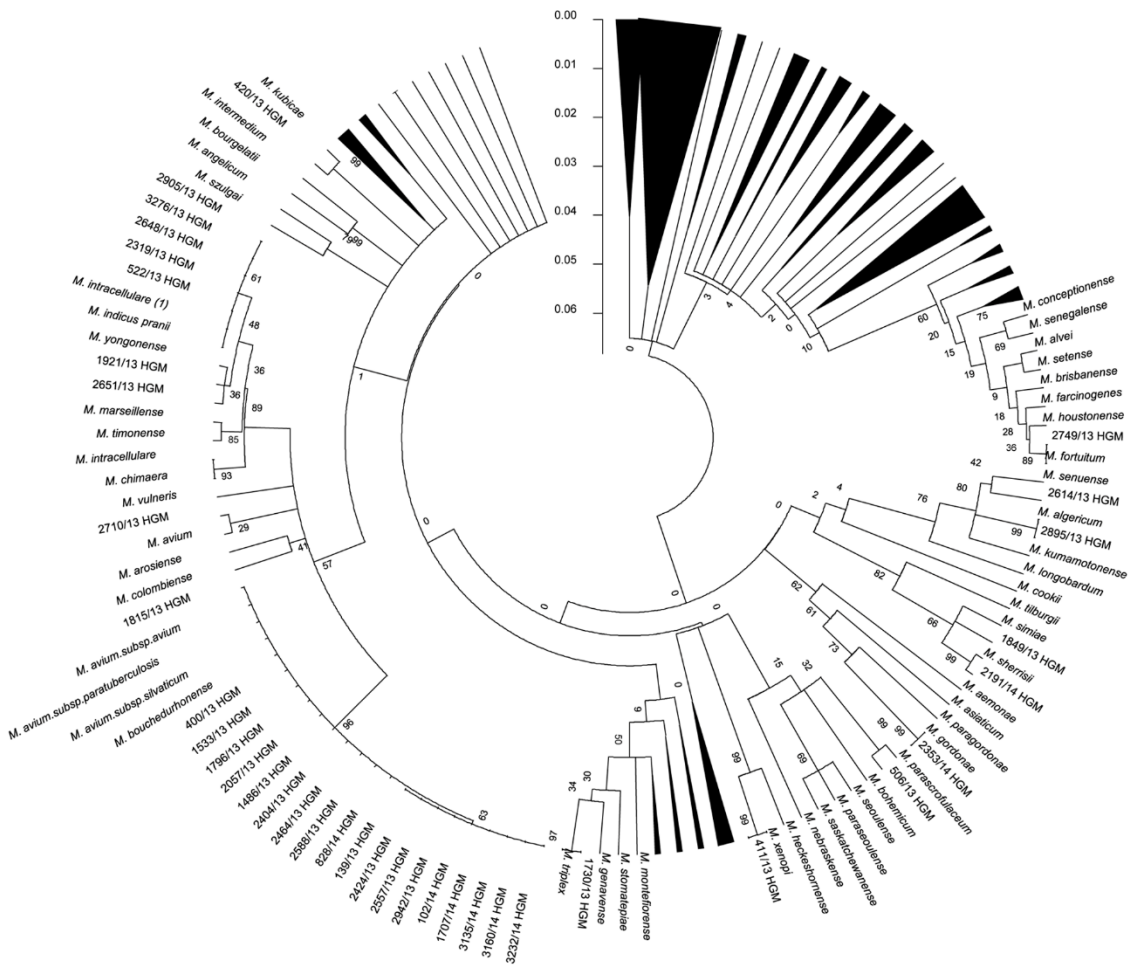
16. ANEXOS

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

AÑO	FOLIO DE CULTIVO	ECU	NOMBRE	EDAD	SEXO



IDENTIFICACION DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA Y TINCIÓN DE ZIEHL NEELSEN NEGATIVA





ANEXO 3 IMÁGENES CLÍNICAS REPRESENTATIVAS DE CASOS DE TUBERCULOSIS POR MICOBACTERIAS ATIPICAS

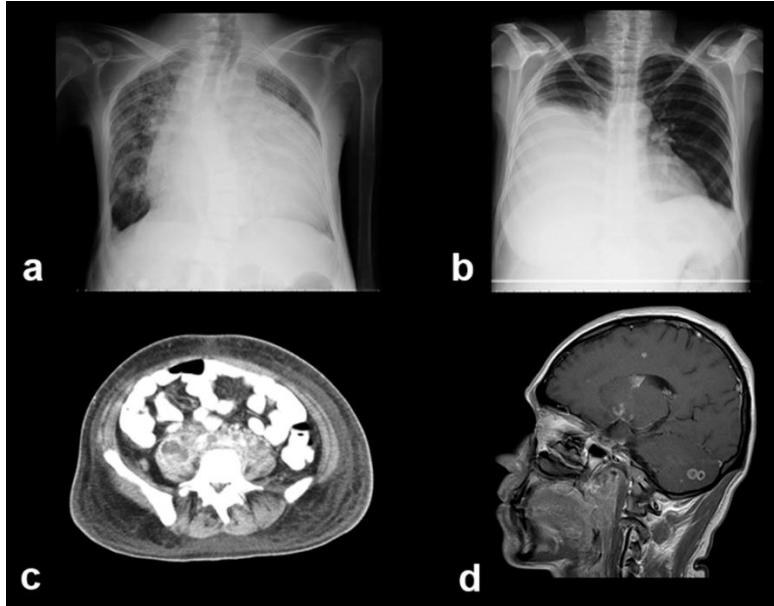


Figura 1: a. Gran derrame pericárdico b. Derrame pleural c. Engrosamiento del peritoneo parietal y visceral, ascitis libre abundante, nodos linfáticos retroperitoneales d. Tuberculomas caseificantes, supra e infratentorial

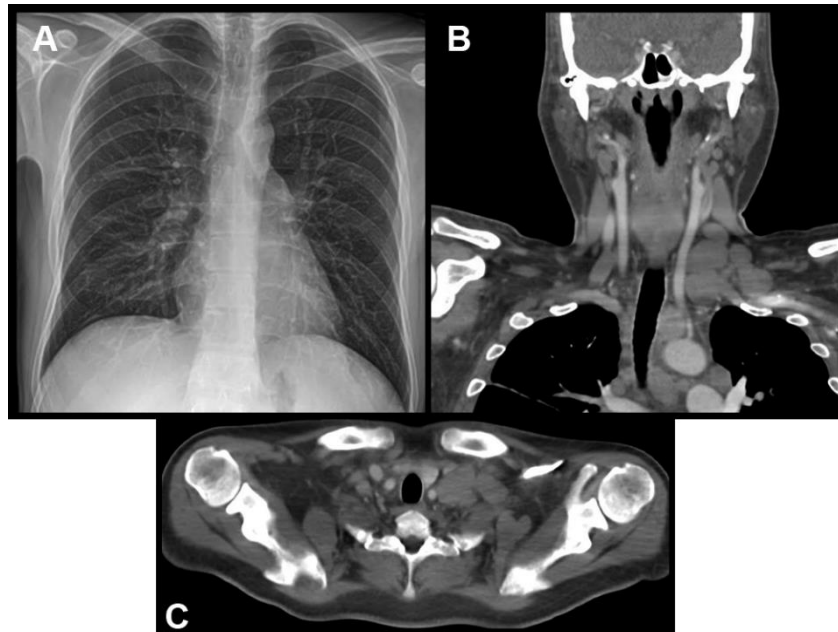


Figura 2: a. Pequeñas radiopacidades homogéneas de bordes bien definidos en la región hiliar derecha de aproximadamente 1cm. b. TC reconstrucción coronal: Conglomerado ganglionar en espacio supraclavicular izquierdo y crecimientos ganglionares en ventana aortopulmonar que comprimen carótida. c. Desplazamiento de carótida y estructuras del lado izquierdo por crecimiento ganglionar.